



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201831513 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：106120621

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 06 月 20 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/06/20 美國

62/352,470

(71)申請人：F 星貝塔有限公司 (英國) F-STAR BETA LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：吐納 米賀瑞班 TUNA, MIHRIBAN (GB)；沃勒湯凡后克 法蘭西斯卡
WOLLERTON VAN HORCK, FRANCISCA (NL)；依沃特 凱蒂 L. EVERETT,
KATY LOUISE (GB)；蓋斯帕 米古爾 GASPARD, MIGUEL (PT)；卡拉曼 馬修
KRAMAN, MATTHEW (US)；奇米奇克 卡塔茲納 KMIECIK, KATARZYNA
(PL)；安倫 娜塔莉 ALLEN, NATALIE (FI)

(74)代理人：劉法正；尹重君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：5 共 270 頁

(54)名稱

結合物件(一)

BINDING MEMBERS (1)

(57)摘要

本發明係有關於結合淋巴細胞活化基因 3(LAG-3)的專一性結合物件。該專一性結合物件較佳包含一種 LAG-3 抗原結合位址，其可座落於該專一性結合物件的 CH3 域之二或更多結構環內。該專一性結合物件於舉例而言，癌症療法方面獲得應用。

The present invention relates to specific binding members which bind to lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3). The specific binding members preferably comprise a LAG-3 antigen-binding site which may be located in two or more structural loops of a CH3 domain of the specific binding member. The specific binding members of the invention find application, for example, in cancer therapy.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

結合物件(一)

【英文發明名稱】

BINDING MEMBERS (1)

【技術領域】

【0001】發明領域

相關申請案

此案係有關於2016年六月20日提申之US 62/352470，其係以其等之整體內容藉此併入以作為參考資料。

【0002】發明領域

本發明係有關於結合淋巴細胞活化基因3(LAG-3)的專一性結合物件。該專一性結合物件較佳包含一種LAG-3抗原結合位址，其可座落於該專一性結合物件的CH3域之二或更多結構環內。本發明之專一性結合物件於舉例而言，癌症療法方面獲得應用。

【先前技術】

【0003】發明背景

淋巴細胞活化基因-3(LAG-3；CD223)係Ig超家族之成員，且在遺傳及結構上與CD4相關(儘管只有20%的序列同一性)。像CD4一樣，LAG-3會與第II類MHC分子結合，但親和力比CD4更高($K_D = 60 \text{ nM}$)。LAG-3表現於活化的T細胞、NK細胞、pDCs、B細胞、 $\gamma\delta$ T細胞以及參與免疫

抑止作用，特別是通過持續性強大表現於一定百分率的調節性T細胞(Tregs)上(Liang等人，2008)。

【0004】LAG-3基因係位於人類染色體12上，靠近CD4基因，且延伸8個外顯子。有五個任擇的轉錄本，其中兩個會產生蛋白產物：一種全長的跨膜蛋白及一種任擇剪接的可溶單體形式。全長的轉錄本編碼一種分子量為70 kDa之525個胺基酸的蛋白且具有功能活性，而可溶形式似乎不會與第II類MHC分子結合且其之功能未知。人類全長的LAG-3蛋白與食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)(食蟹獼猴(*cynomolgus monkey*))LAG-3有93%的序列同一性以及與家鼯鼠(*Mus musculus*)(家鼯鼠(*house mouse*))LAG-3有70%的序列同一性。

【0005】LAG-3係一種跨膜蛋白具有四個細胞外似Ig域(D1-D4)，以及一細胞質部分負責LAG-3發送訊息(signalling)。細胞質域具有與LAG-3-關聯性蛋白(LAP)締合的EP(麩胺酸/脯胺酸)部分(motif)，以及被認為是LAG-3調控T細胞功能需要的KIEELE部分。對於EP部分角色的報告暗示其可能負責運輸LAG-3至T細胞表面膜(cell surface membrane)(Bae等人，2014)，或可以直接負責調控T細胞活化期間下游的STAT5之發送訊息(Durham等人，2014)，或者可能是二者。

【0006】LAG-3對於T細胞免疫抑止的機轉被認為是由活化的T細胞上LAG-3之交聯作用所驅使，導致T細胞活化期間鈣通量及IL-2釋放減少(Huard等人，1997)。於抗

原呈現細胞方面(APCs)，LAG-3陽性調節T細胞與第II類MHC分子之結合造成降低的IL-12分泌及向下調節CD86，活化的“第二信號”(Liang等人，2008)，而由不適當活化及/或APCs減少的抗原呈現導致T細胞無因變性(anergy)。LAG-3剔除(knock out)小鼠模式是能活的，且只有輕度淋巴過度增殖(Workman等人，2003)，表示LAG-3作用為適度的免疫“煞車(brake)”。

【0007】此LAG-3及第II類MHC之間的抑止交互作用亦已被提出會於Tregs及CD4陽性T細胞之間發生(Sega等人，2014)。Tregs係藉由釋放抑止性細胞介素(cytokine)(諸如IL-10及TGF β)、操縱發炎代謝(諸如CD73分解代謝腺苷)、調節APC成熟或調節T細胞及效應子T細胞之間的直接交互作用來抑止免疫反應。有證據顯示於人類第II類MHC陽性Tregs比第II類MHC陰性Tregs抑止性更高(Baecher-Allen等人，2006)且會通過與效應子T細胞上表現的LAG-3之直接交互作用來主動抑止免疫反應。雖然LAG-3陰性Tregs能抑止傳統的T細胞增殖，但LAG-3陰性CD4及CD8 T細胞對Treg免疫抑止作用是有抵抗作用的。此過程被描述通過已知為胞啃作用(trogocytosis)的過程而於人類T細胞之間發生(Sega等人，2014)，因此Tregs不止會防止APC成熟而且會獲取第II類MHC以抑止經引發的(primed)LAG-3陽性CD4 T細胞。

【0008】LAG-3表現也是重複抗原刺激的指標。於癌

症方面，T細胞通常採用“衰竭的”表現型，其涉及免疫抑止因子例如PD-1、CTLA-4、TIM-3及LAG-3之表現(Wherry等人，2011)，細胞一般無法對抗原起反應而適當地增殖及分泌趨化介素(chemokines)。抑制此等免疫抑止因子會降低免疫閾值且(再)賦予T細胞適當的抗癌反應。在臨床前模式方面，此現象已經使用對抗LAG-3、CTLA-4及PD-1的拮抗抗體來證明，其可見腫瘤負荷(tumour burden)之減少。拮抗抗體之LAG-3抑制作用被認為使腫瘤微環境內的免疫反應再活化，CD4陽性T細胞及CD8陽性T細胞上LAG-3的表現與衰竭的表現型有關連，以及Tregs上LAG-3的表現與可能的免疫抑止能力有關連。阻斷LAG-3之抗體會增高T效應子細胞增殖、細胞介素生產、細胞毒性，以及減少Treg抑止因子活性而導致腫瘤生長減小。

【0009】於人類腫瘤方面，來自人類腎細胞癌及其他腫瘤，例如黑色素瘤及淋巴瘤之腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)上發現增高的LAG-3表現(Demeure等人，2001；Wolchock等人，2013)。很重要地，LAG-3亦與慢性病毒感染(Workman等人，2005)及癌症(Workman等人，2003)病患的T細胞官能不良密切相關。LAG-3也已經辨識為許多人類癌症之腫瘤浸潤Tregs的表面標誌(Camisachi等人2010；Gandhi等人，2006)。

【0010】人類LAG-3的單株抗體正在臨床開發中以廢除免疫抑止作用且有可能增強癌症內之抗原呈現(實性

(solid)及血液惡性腫瘤)。

【0011】LAG-525及IMP-701(Novartis AG)為對抗LAG-3的人類抗體且於腎臟癌(腎細胞癌)；非小細胞肺癌(NSCLC)；鼻咽癌；結腸直腸癌；黑色素瘤；胃癌及胃食道交接處腺癌方面業已分別進展至第II期及第I期臨床研究。

【0012】抗-LAG-3抗體BMS-986016(必治妥施貴寶公司(Bristol-Myers Squibb Company))，目前在卵巢癌；NSCLC；結腸直腸癌；子宮頸癌；黑色素瘤；胃癌；膀胱癌；頭頸部癌鱗狀細胞癌；腎細胞癌的第I期臨床試驗以及在NSCLC；復發的慢性淋巴球性白血病(CLL)；不反應的慢性淋巴球性白血病(CLL)；黑色素瘤；非何杰金氏淋巴瘤；何杰金氏淋巴瘤；瀰漫型大B細胞淋巴瘤；緩慢型(Indolent)淋巴瘤；外膜細胞淋巴瘤；不反應的多發性骨髓瘤；及復發的多發性骨髓瘤的第II期臨床研究作為單方療法或作為組合療法的一部分。

【0013】另外的對抗LAG-3抗體也在臨床前發展中。

【0014】然而，目前在臨床試驗中的抗-LAG-3療法很少以及無一者被批准用於治療，所以對於發展能使用於癌症療法的情況中靶定LAG-3之額外的分子仍然有需要。

【發明內容】

【0015】發明概要

發明說明

於廣泛篩選及親和力成熟程序之後，本發明人能辨識

出十種專一性結合物件，其包含對LAG-3專一的一結合位址於該分子的CH3域內。此等分子顯示出對於人類及食蟹獼猴LAG-3二者具有高親和力。對於人類LAG-3之高親和力預期在譬如人類病患體內治療含表現LAG-3之腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)的癌症方面會是有利的，而食蟹獼猴LAG-3之高親和力，其比得上人類LAG-3之親和力，預期可用於食蟹獼猴疾病模式內評估專一性結合物件的性質。原因是，比起一種對於人類及食蟹獼猴LAG-3之親和力有更高的變異性的分子於食蟹獼猴模式內測試時，該等獲得的結果更有可能預測專一性結合物件於人類病患的效應。

【0016】該專一性結合物件亦於T細胞活化分析中顯示為具有高活性，預期係通過提升的LAG-3抑制作用而預測人類病患體內改良的效應。

【0017】本發明人也製備與鼠類LAG-3結合的專一性結合物件之代理者鼠類版本且當該專一性結合物件進一步包含用於第二腫瘤抗原之一CDR-為基的抗原結合位址時，顯示出能夠顯著抑制同基因小鼠癌症模式之腫瘤生長。基於腫瘤環境內小鼠及人類LAG-3相似的作用機轉，顯示出減少腫瘤負荷功效之鼠類研究預期會轉變成人類癌症病患之臨床治療益處。根據此等數據，因而預期該專一性結合物件會於治療人類病患體內表現LAG-3之癌症的方法方面獲得應用。

【0018】因而，於第一個態樣中本發明提供一種結合淋巴細胞活化基因3的專一性結合物件，以及包含一

LAG-3 抗原結合位址座落於該專一性結合物件的CH3域內。

【0019】LAG-3 結合位址較佳包含該胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)。該胺基酸序列WDEPWGED較佳座落於該專一性結合物件的該CH3域之一第一結構環內，以及該胺基酸序列PYDRWVWPDE較佳座落於該CH3域之一第二結構環內。

【0020】舉例而言，該LAG-3 抗原結合位址可座落於該專一性結合物件的一CH3域之一結構環區域內，其中該結構環區域較佳包含二或更多結構環，以及其中該LAG-3 結合位址較佳包含該胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)。

【0021】作為另一個實例，該LAG-3 抗原結合位址可經設計置入該專一性結合物件的一CH3域之二或更多結構環內，其中該LAG-3 結合位址較佳包含該胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)。

【0022】如以上所提及，該LAG-3 結合位址的序列較佳座落於該專一性結合物件的該CH3域之二或更多結構環內。於較佳的具體例中，該LAG-3 抗原結合位址包含序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列於AB環內，以及序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列於該CH3域之EF環內。

【0023】序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列較佳座落於該CH3域之殘基11至18；及/或序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列係座落於該CH3域之殘基92至101；其中該胺基酸殘基編號係根據ImMunoGeneTics (IMGT)編號方式。

【0024】該專一性結合物件的LAG-3抗原結合位址可進一步包含下列序列中的一者，較佳於該專一性結合物件的該CH3域之CD環內：

- (i) SNGQPENNY (序列辨識編號：2、8及18)；
- (ii) SNGQPEDNY (序列辨識編號：13)；
- (iii) SNGYPEIEF (序列辨識編號：23)；
- (iv) SNGIPEWNY (序列辨識編號：28)；
- (v) SNGYAEYNY (序列辨識編號：33)；
- (vi) SNGYKEENY (序列辨識編號：38)；
- (vii) SNGVPELNV (序列辨識編號：43)；或
- (viii) SNGYQEDNY (序列辨識編號：48)。

【0025】較佳地，該專一性結合物件的LAG-3抗原結合位址進一步包含下列序列中的一者，較佳於該專一性結合物件的該CH3域之CD環內：序列辨識編號：2、28或38內列出的該胺基酸序列於該CH3域之CD環內。更佳地，該專一性結合物件的LAG-3抗原結合位址進一步包含序列辨識編號：2內列出的該胺基酸序列於該CH3域之CD環內。

【0026】序列辨識編號：2、8、13、18、23、28、

33、38、43或48內列出的該胺基酸序列較佳座落於該專一性結合物件的該CH3域之殘基43至78，其中該殘基係根據IMGT編號方式進行編號。

【0027】該專一性結合物件的該CH3域之序列，該LAG-3抗原結合位址的其餘序列，不特別限制。較佳地，CH3域為一種人類免疫球蛋白G域，例如一種人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3域，最佳為一種人類IgG1 CH3域。人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3域的序列為本技藝已知的。

【0028】於較佳的具體例中，該專一性結合物件包含序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50內列出的該CH3域，更佳為序列辨識編號：5、30或40內列出的該CH3域，最佳為序列辨識編號：5內列出的該CH3域。任擇地，該專一性結合物件可包含帶有一胺基酸序列之一CH3域，該胺基酸序列與序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50，較佳為序列辨識編號：5、30或40，更佳為序列辨識編號：5，有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。

【0029】該專一性結合物件可進一步包含一CH2域。該CH2域較佳座落於該CH3域的N端，於人類IgG分子的情況下。該專一性結合物件的CH2域較佳為人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的CH2域，更佳為人類IgG1的CH2域。人類IgG域的序列為本技藝已知的。於較佳的具體例

中，該專一性結合物件包含帶有序列辨識編號：53內列出的序列之IgG CH2域，或帶有與序列辨識編號：53有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之胺基酸序列的CH2域。

【0030】於較佳的具體例中，該專一性結合物件包含序列辨識編號：6、7、11、12、16、17、21、22、26、27、31、32、36、37、41、42、46、47、51或52內列出的序列，或與序列辨識編號：6、7、11、12、16、17、21、22、26、27、31、32、36、37、41、42、46、47、51或52內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之序列。更佳地，該專一性結合物件包含序列辨識編號：6、7、31、32、41或42內列出的序列，或與序列辨識編號：6、7、31、32、41或42內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之序列。再更佳地，該專一性結合物件包含序列辨識編號：6或7內列出的序列，或與序列辨識編號：6或7內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性之序列。

【0031】較佳地，該專一性結合物件包含一免疫球蛋白

白鉸鏈區或其部分，於該CH2域的N端。該免疫球蛋白鉸鏈區讓二個CH2-CH3域締合且形成二聚體。較佳地，該鉸鏈區或其部分為一人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4鉸鏈區或其部分。更佳地，該鉸鏈區或其部分為一種IgG1鉸鏈區或其部分。人類IgG1鉸鏈區的序列係顯示於序列辨識編號：57內。一種可形成專一性結合物件的一部分之合適的截斷的鉸鏈區係顯示於序列辨識編號：58內。此鉸鏈區係存在於實施例測試的Fcab分子內，而全長的鉸鏈區係呈假(mock)mAb2形式存在。因而，該專一性結合物件較佳包含一免疫球蛋白鉸鏈區或其部分，於該CH2域的N端，其中該鉸鏈區具有序列辨識編號：57或序列辨識編號：58內列出的序列，或其中該鉸鏈區具有一胺基酸序列，其與序列辨識編號：57或58內列出的序列有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%或至少99%的序列同一性。任擇地，該專一性結合物件可包含一免疫球蛋白鉸鏈區或其部分，於該CH2域的N端，其中該鉸鏈區包含序列辨識編號：57內列出的序列或其片段，其中該片段包含至少五個、至少六個、至少七個、至少八個、至少九個或更多、至少十個、至少十一個、至少十二個、至少十三個或至少十四個序列辨識編號：57的胺基酸序列。

【0032】除了該專一性結合物件的CH3域之LAG-3抗原結合位址之外，該專一性結合物件可進一步包含一或更多額外的抗原結合位址以創造一種雙或多專一性分子。

較佳地，該專一性結合物件包含一CDR-為基的抗原結合位址。天然存在的免疫球蛋白分子內找到CDR-為基的抗原結合位址且其等之結構為本技藝眾所周知的。於該專一性結合物件包含一CDR-為基的抗原結合位址的情況下，該專一性結合物件較佳為一種抗體分子。該抗體分子不特別限制，但有條件是其包含如此所定義的一CH3域及一CDR-為基的抗原結合位址。於較佳的具體例中，該抗體分子為一人類免疫球蛋白G分子，例如一種人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子，更佳為一種人類IgG1分子。人類免疫球蛋白G分子的序列為本技藝已知的且導入如此所揭示的CH3域或CH3域序列至此一分子之內對熟悉此藝者不會出現任何困難。

【0033】於該專一性結合物件包含一或更多CDR-為基的抗原結合位址的情況下，該CDR-為基的抗原結合位址較佳與一種為免疫系統調控劑之分子結合。免疫系統調控劑之實例包括免疫調控受體及免疫調控受體的配體。較佳地，該CDR-為基的抗原結合位址與一種免疫系統抑制劑或活化劑結合，最佳為一種免疫系統抑制劑。較佳的免疫系統抑制劑之實例為：胞毒型T淋巴細胞關聯性蛋白4(CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域-3(mucin-domain containing-3) (TIM-3)、CD73及群落刺激因子1受體(CSF-1R)。在某些具體例中，該CDR-為基的抗原結合位址不是PD-L1之結合位址。

【0034】該專一性結合物件可以進一步結合至一免

疫系統調控劑、胞毒型分子、放射性同位素或可偵測的標示。免疫系統調控劑可以為胞毒型分子為一細胞介素。

【0035】本發明亦提供一種編碼本發明之專一性結合物件或抗體分子的核酸，以及一種包含此一核酸之載體。

【0036】亦提供一種重組宿主細胞，其包含本發明之核酸或載體。此一重組宿主細胞可用於生產本發明之專一性結合物件。因而，亦提供一種生產本發明的專一性結合物件或抗體分子之方法，該方法包含於用於生產該專一性結合物件或抗體分子的條件下培養該重組宿主細胞。

【0037】該方法可進一步包含單離及/或純化該專一性結合物件或抗體分子的步驟。

【0038】本發明之專一性結合物件及抗體分子預期會於治療應用方面獲得應用，特別是人類之治療應用，例如癌症治療。因而，亦提供一種藥學組成物，其包含如本發明之專一性結合物件或抗體分子及一藥學上可接受的賦形劑。

【0039】本發明亦提供一種本發明之專一性結合物件或抗體分子，供用於治療一病患癌症的方法。亦提供一種治療一病患癌症的方法，其中該方法包含投與一治療有效量的如本發明之專一性結合物件或抗體分子至該病患。進一步提供一種如本發明之專一性結合物件或抗體分子供用於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治療一病患的癌症。如本文所述，一病患較佳為一人類病患。該治療可進一步包含投與一種抗腫瘤疫苗及/或化學治療藥物至該病患。

【0040】本發明人已證明用一種如本發明之專一性結合物件，該專一性結合物件包含一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件的CH3域內，組合以一種抗-PD-L1抗體來治療TILs，導致TILs所致的LAG-3表現減少。LAG-3表現減少預期會減少LAG-3之抑制效應藉此讓TILs克服衰竭。一旦TILs變成活化的，預期其等將能辨識腫瘤表現的新抗原(neo-antigens)且發動反應對抗它，藉此減少腫瘤負荷。

【0041】本發明之專一性結合物件因而能組合以一種結合PD-L1之第二專一性結合物件，例如結合PD-L1之抗體分子，予以投與至病患。

【0042】因而，於另外的態樣中，本發明係有關於一種本發明之專一性結合物件或抗體分子，供用於治療一病患癌症的方法，其中該方法包含投與本發明之專一性結合物件或抗體分子，及一種結合PD-L1之第二專一性結合物件至該病患。

【0043】本發明亦有關於一種結合PD-L1之第二專一性結合物件供用於治療一病患癌症的方法，其中該方法包含投與本發明之專一性結合物件或抗體分子至該病患。

【0044】本發明進一步關於一種治療一病患癌症的方法，其中該方法包含投與一治療有效量的如本發明之專一性結合物件或抗體分子，及一種結合PD-L1之第二專一性結合物件至該病患。亦提供一種如本發明之專一性結合物件或抗體分子供用於製造一藥劑之用途，該藥劑用於治

療一病患的癌症，其中該治療包含投與如本發明之專一性結合物件或抗體分子及一種結合PD-L1之第二專一性結合物件至該病患。

【0045】本發明之專一性結合物件或抗體分子及結合PD-L1之專一性結合物件可以同時、分別或相繼投與至該病患。

【0046】於此上下文中，本發明之專一性結合物件或抗體分子，可以不含第二抗原之CDR-為基的抗原結合位址。本發明之專一性結合物件或抗體分子，因而可以僅與LAG-3結合。

【0047】結合PD-L1之專一性結合物件可以為抗體分子或其片段。結合PD-L1之抗體分子為本技藝已知的。該抗體分子可以為人類或人化的。該抗體分子較佳為單株抗體分子。抗體分子的實例為免疫球蛋白同型，例如免疫球蛋白G及其等之同型亞類，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4分子，以及其片段。結合PD-L1之專一性結合物件不含LAG-3抗原結合位址。

【圖式簡單說明】

【0048】圖1A顯示於第二次親和力成熟後對照親代Fcab，FS18-7-9，鑑定出的九種Fcabs之序列排列比對，FS18-7-32；FS18-7-33；FS18-7-36；FS18-7-58；FS18-7-62；FS18-7-65；FS18-7-78；FS18-7-88；及FS18-7-95。此等Fcabs各者與親代Fcab，FS18-7-9的序列之序列同一性，係顯示於圖1B內。

【0049】圖2顯示代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs抑制小鼠LAG-3導致於DO11.10 T-細胞活化分析中釋放mIL-2。基準抗小鼠LAG-3 mAb，C9B7W，顯示mIL-2釋放增加，然而最大釋放顯著小於抗小鼠LAG-3 Fcabs之最大釋放。WT Fcab於此分析中顯示沒有活性。

【0050】圖3顯示呈假mAb²形式的抗-LAG-3 Fcab，FS18-7-9，會抑制食蟹獼猴LAG-3導致於DO11.10 T-細胞活化分析中釋放mIL-2。基準抗LAG-3 mAb，25F7，顯示mIL-2釋放增加，然而最大釋放是呈假mAb²形式的Fcab之最大釋放的大概三分之二。

【0051】圖4顯示包含代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs之mAb²分子，FS18-7-108-29以及對鼠類TIM-3、CD73、CSF-1R或CTLA-4專一的Fab區域，與IgG對照治療的小鼠相比，能夠顯著的降低MC38同基因腫瘤模式之腫瘤生長。

【0052】圖5顯示抗體治療對於T細胞LAG-3表現的功效。顯示出於腫瘤接種後第19及23天，分別對應於最後mAb²/抗體給藥後第3及7天，用FS18-29/4420、S1、FS18-29/4420及S1，或是對照抗體4420治療的CD8(A)、CD4(B)及FoxP3(C)腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)上的LAG-3表現。於第23天FS18-29/4420及S1之組合予以治療後LAG-3表現的減少，而FS18-29/4420或S1個別投與導致LAG-3表現的下降非常少或沒有下降。

【實施方式】

【0053】較佳實施例之詳細說明

本發明係有關於結合LAG-3的專一性結合物件。具體而言，本發明之專一性結合物件包含一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件的恆定域內。術語“LAG-3”可以指人類LAG-3、鼠類LAG-3及/或食蟹獼猴LAG-3，除非上下文另有要求。較佳地術語“LAG-3”係指人類LAG-3。

【0054】術語“專一性結合物件”描述一種免疫球蛋白或其片段，其包含一恆定域，較佳為CH3域，其包含一LAG-3抗原結合位址。較佳地，該專一性結合物件包含一CH2及CH3域，其中該CH2或CH3域，較佳為CH3域，包含一LAG-3抗原結合位址。於較佳的具體例中，該專一性結合物件進一步包含一免疫球蛋白鉸鏈區或其部分，於該CH2域的N端。此一分子於此可稱為一抗原結合Fc片段或FcabTM。該專一性結合物件可以是部分或完全合成產生的。

【0055】當使用於本文中，術語“專一性結合物件”因而包括片段，條件是該片段包含一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件的一恆定域內，例如CH1、CH2或CH3域，較佳為CH3域。除非上下文另有要求，當使用於本文中，術語“專一性結合物件”因而等效於“專一性結合物件或其片段”。

【0056】於較佳具體例中，該專一性結合物件為抗體分子。術語“抗體分子”包含抗體分子片段，條件是此片段

包含一恆定域，例如CH1、CH2或CH3域，較佳為CH3域，其包含一LAG-3抗原結合位址。該抗體分子可以為人類或人化的。該抗體分子較佳為單株抗體分子。抗體分子的實例為免疫球蛋白同型，例如免疫球蛋白G及其等之同型亞類，例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，以及其片段。

【0057】取得單株及其他抗體並使用重組DNA科技技術來生產保留原始抗體專一性的其他抗體或嵌合分子是有可能的。此等技術可涉及導入CDRs或可變異區域，至不同的免疫球蛋白之內。導入一免疫球蛋白的CDRs至另一免疫球蛋白之內係描述於舉例而言EP-A-184187、GB 2188638A或EP-A-239400內。相似的技術可使用於提供該LAG-3抗原結合位址的相關恆定域序列。任擇地，生產專一性結合物件的融合瘤或其他的細胞可經歷基因突變或其他的變化，其可能或可能不會改變所生產抗體的結合專一性。

【0058】因抗體可以以許多方式予以修飾，所以術語“專一性結合物件”應該解釋為涵蓋抗體片段、衍生物、功能等效物及抗體同源物，不論是天然或完全或部分合成的。一種包含一CH3域的抗體片段之實例為一種抗體的Fc域。一種包含CDR序列及CH3域二者之抗體片段之實例為一種微型抗體(minibody)，其包含連結一CH3域之scFv (Hu等人(1996), *Cancer Res.*, 56(13):3055-61)。

【0059】本發明之專一性結合物件結合LAG-3。於此上下文中結合可以指專一的結合。術語“專一的”可以指專

一性結合物件不會與其專一的結伴，於此為LAG-3，以外的分子表現出任何明顯結合的情況。術語“專一的”也可適用於專一性結合物件對一些抗原所攜帶的特定抗原決定位，如LAG-3上的抗原決定位為專一的情況中，在這種情況下專一性結合物件能與攜帶抗原決定位的各種抗原結合。

【0060】LAG-3與其最密切相關的蛋白，CD4共享40%的序列同一性。本發明人測試FS18-7-9 Fcab，其包含序列辨識編號：1至3內列出的胺基酸序列，用於結合CD4。FS18-7-9 Fcab顯現出不會結合CD4，證明該專一性結合物件與LAG-3專一地結合。因而，於較佳的具體例中，本發明之專一性結合物件的LAG-3抗原結合位址與CD4不會結合，或不會顯現出任何明顯的結合。

【0061】本發明之專一性結合物件較佳包含一種LAG-3抗原結合位址。該LAG-3抗原結合位址係座落於該專一性結合物件的恆定域內，例如CH1、CH2、CH3或CH4域。較佳地，該LAG-3抗原結合位址係座落於該專一性結合物件的CH3域內。該LAG-3結合位址較佳包含胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWWPDE。(序列辨識編號：3)。如實施例內所述之廣泛篩選及特徵化程序之後，本發明人辨識之所有最重要的抗-LAG-3 Fcab植株(clone)內呈現此等序列。

【0062】序列辨識編號1及2內列出的胺基酸序列較佳座落於該專一性結合物件的恆定域之結構環內。將序列

導入至抗體恆定域之結構環區域內以創造新的抗原結合位址，係描述於舉例而言，WO2006/072620及WO2009/132876內。

【0063】抗體恆定域之結構環包括AB、CD及EF環。於CH3域中，AB、CD及EF環係座落於CH3域的殘基11-18、43-78及92-101處，其中該胺基酸殘基編號係根據ImMunoGeneTics(IMGt)編號方式。序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列較佳座落於該恆定域的AB環內。序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列較佳座落於該恆定域的該EF環內。更佳地，序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列係座落於該CH3域之殘基11至18；及/或序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列係座落於該CH3域之殘基92至101，其中該胺基酸殘基編號係根據IMGt編號方式。

【0064】此外，該專一性結合物件較佳包含序列辨識編號：2、8、13、18、23、28、33、38、43或48，更佳為序列辨識編號：2、28或38，再更佳為序列辨識編號：2，內列出的該胺基酸序列於該專一性結合物件的一恆定域之結構環內。該結構環較佳為CD環且該恆定域較佳為CH3域。序列辨識編號：2、8、13、18、23、28、33、38、43或48內列出的該胺基酸序列較佳座落於該CH3域之殘基43至78，其中該胺基酸殘基編號係根據IMGt編號方式。

【0065】本發明之專一性結合物件可進一步包含一麩胺酸殘基(E)於該CH3域之位置36及/或一酪胺酸殘基(Y)於該CH3域之位置85.2(如圖1A中所示)，其中該胺基

酸殘基編號係根據IMGT編號方式。特別地，一種包含序列辨識編號：8內列出的該CD結構環區域之專一性結合物件較佳進一步包含一麩胺酸殘基(E)於該CH3域之位置36。相似地，一種包含序列辨識編號：18內列出的該CD結構環區域之專一性結合物件較佳進一步包含一酪胺酸殘基(Y)於該CH3域之位置85.2。

【0066】於較佳的具體例中，本發明之專一性結合物件包含一CH3域，其包含、具有或由下列所組成：序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50內列出的序列，較佳為帶有序列辨識編號：5、30或40內列出的序列之一CH3域，更佳為，帶有序列辨識編號：5內列出的序列之一CH3域。

本發明之專一性結合物件可包含一CH3域，其包含、具有或由下列所組成：序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50內列出的序列，其中該CH3域序列進一步包含一離胺酸殘基(K)於序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50內顯示的最接近序列C端處。因而，舉例而言，本發明之專一性結合物件可包含一CH3域，其包含、具有或由序列辨識編號：5內列出的序列所組成，其帶有一離胺酸殘基於序列辨識編號：5內顯示的序列C端處。此一CH3域的序列於是會如下：

**GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

K (序列辨識編號：135)

【0067】此外，本發明之專一性結合物件可包含一免疫球蛋白G分子之一CH₂域，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子的CH₂域。較佳本發明之專一性結合物件包含一IgG1分子的CH₂域。該CH₂域可具有序列辨識編號：53內列出的序列。

【0068】該專一性結合物件之CH₂域可包含一突變以減少或廢除CH₂域與一個或更多個Fcγ R受體，例如FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIII及/或補體的結合作用。人類IgG域之CH₂域一般與Fc γ 受體及補體結合，以及本發明人假設與Fc γ 受體減少的結合作用會降低抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)以及與補體減少的結合作用會降低該專一性結合物件之補體依賴性細胞毒性(CDC)活性。用於減少或廢除CH₂域與一個或更多個Fcγ受體及補體之結合作用的突變為已知的以及包括Bruhns等人(2009)及Xu等人(2000)之內描述的“LALA突變”。因而，該專一性結合物件可包含一CH₂域，其中該CH₂域包含丙胺酸殘基於CH₂域之位置4及5，其中編號係根據IMGT編號方式。舉例而言，該專一性結合物件包含一IgG1 CH₂域，其包含、具有或由序列辨識編號：54內列出的該序列所組成。

【0069】如本發明之專一性結合物件可包含一第二抗原結合位址，較佳為一CDR-為基的抗原結合位址。術語“CDR-為基的抗原結合位址”係指一種專一性結合物件

可變異區域之抗原結合位址，該專一性結合物件可變異區域係由六個CDR殘基組成。

【0070】該第二抗原結合位址較佳對一腫瘤抗原為專一的。更佳地，該第二抗原結合位址可與一種為免疫系統調控劑之分子結合，例如一種免疫調控受體或免疫調控受體的配體。舉例而言，該第二抗原結合位址可與一種為免疫系統抑制劑或活化劑，較佳為免疫系統抑制劑之分子結合。免疫系統抑制劑之實例包括胞毒型T淋巴細胞關聯性蛋白4(CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域-3(mucin-domain containing-3) (TIM-3)及群落刺激因子1受體(CSF1R)。

【0071】對抗一假定的抗原，例如一腫瘤抗原之抗體分子，及此一抗體分子之CDR序列之判定，係在本技術人員的能力範圍內且許多合適的技術係本技藝已知的。再者，對抗各種免疫系統調控劑的抗體，包括CDR序列，為本技藝已知的。因而，製備一種專一性結合物件，其除了包含如本文所述之LAG-3結合位址以外還包含用於第二抗原的一CDR-為基的抗原結合位址，對於熟悉此藝者是沒有困難的。

【0072】本發明之專一性結合物件亦可包含於此所揭示的結構環、CH3域、CH2域、CH2及CH3域、CDR、VH域、VL域、輕鏈或重鏈序列之變異體。可藉由序列改變或突變及篩選的方法來得到合適的變異體。於較佳的具體例中，一種包含一或更多變異體序列的專一性結合物件

保留親代專一性結合物件的一或更多功能特徵，例如LAG-3之結合專一性及/或結合親和力。舉例而言，一種包含一或更多變異體序列的專一性結合物件較佳以相同的親和力，或比(親代)專一性結合物件更高的親和力與LAG-3結合。親代專一性結合物件為一種專一性結合物件其不含已經併入變異體專一性結合物件內的胺基酸取代、缺失及/或插入。

【0073】舉例而言，本發明之專一性結合物件可包含一結構環、CH3域、CH2域、CH2及CH3域、CDR、VH域、VL域、輕鏈或重鏈序列，其與於此所揭示的結構環、CH3域、CH2域、CH2及CH3域、CDR、VH域、VL域、輕鏈或重鏈序列，有至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

【0074】於較佳的具體例中，本發明之專一性結合物件包含一CH3域序列，其與序列辨識編號：4、5或135內列出的CH3域序列有至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

【0075】於另外的較佳具體例中，本發明之專一性結合物件包含一CH3及CH2域序列，其與序列辨識編號：6

或7內列出的CH2及CH3域序列有至少97%、至少98%、至少99%、至少99.1%、至少99.2%、至少99.3%、至少99.4%、至少99.5%、至少99.6%、至少99.7%、至少99.8%或至少99.9%的序列同一性。

【0076】序列同一性一般係參考演算法GAP (Wisconsin GCG軟體包，Accelrys Inc, San Diego USA)來定義。GAP使用Needleman及Wunsch演算法來排列兩個完整序列其使得匹配數目最大且間隙數目最小。一般而言，使用預設參數，且空格創造罰分(gap creation penalty)=12以及空格擴展罰分=4。使用GAP可能是較佳的但是可使用其他的演算法，例如BLAST(其使用Altschul等人(1990) J. Mol. Biol. 215: 405-410的方法)、FASTA(其使用Pearson and Lipman (1988) PNAS USA 85: 2444-2448的方法)，或Smith-Waterman演算法 (Smith and Waterman (1981) J. Mol Biol. 147: 195-197)，或之前的Altschul等人(1990)之TBLASTN程式，一般使用預設參數。特別地，可以使用psi-Blast演算法(Nucl. Acids Res. (1997) 25 3389-3402)。

【0077】本發明之專一性結合物件亦可包含一結構環、CH3域、CH2域、CH2及CH3域、CDR、VH域、VL域、輕鏈或重鏈序列，其與於此所揭示的一結構環、CH3域、CH2域、CH2及CH3域、CDR、VH域、VL域、輕鏈或重鏈序列相比，具有一或更多個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳20個改變或更

少、15個改變或更少、10個改變或更少、5個改變或更少、4個改變或更少、3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。特別地，可以於該專一性結合物件之一或更多框架區域內進行改變。

【0078】於較佳的具體例中，本發明之專一性結合物件可包含一CH3域序列，其與序列辨識編號：4、5或135內列出的CH3域序列相比，具有一或更多個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳20個改變或更少、15個改變或更少、10個改變或更少、5個改變或更少、4個改變或更少、3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。

【0079】於另外的較佳具體例中，本發明之專一性結合物件包含一CH3及CH2域序列，其與序列辨識編號：6或7內列出的CH2及CH3域序列相比，具有一或更多個胺基酸序列改變(加入、缺失、取代及/或插入一胺基酸殘基)，較佳20個改變或更少、15個改變或更少、10個改變或更少、5個改變或更少、4個改變或更少、3個改變或更少、2個改變或更少或是1個改變。

【0080】亦預期一種專一性結合物件，其與本發明之專一性結合物件競爭與LAG-3之結合，或其與如本發明之專一性結合物件結合LAG-3上相同的抗原決定位，其中該專一性結合物件較佳包含一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件的一CH3域內。用於決定二種抗體競爭一抗原之方法係本技藝已知。舉例而言，二種抗體與一抗

原結合之競爭能使用BIAcore來判定。用於定位一種抗體結合的抗原決定位之方法同樣為本技藝已知的。

【0081】本發明之專一性結合物件較佳以 1×10^{-9} M的親和力(K_D)或更大的親和力與LAG-3結合。舉例而言，本發明之專一性結合物件可以 8×10^{-10} M的親和力(K_D)或更大的親和力與LAG-3結合。

【0082】一專一性結合物件與同源抗原，諸如LAG-3的結合親和力能由，舉例而言表面電漿子共振(SPR)來判定。一專一性結合物件與細胞表面上表現的同源抗原，諸如LAG-3的結合親和力能由流動式細胞測量術來判定。

【0083】Fcabs具有比單株抗體更小的結合界面，因Fcabs的結合位址形成相對緊密的抗體片段帶有位處極接近的二個結合位址。相反地，典型的mAb之Fab臂係由一種撓性鉸鏈區分隔開。當與典型的mAb之該等相比之下，Fcab的二個抗原結合位址亦在空間上彼此接近。基於此更小的結合界面及二個結合位址降低的可撓性，抗-LAG-3 Fcabs能結合且以如單株抗體基準相似的親和力及效能抑制LAG-3是令人驚異的。

【0084】本發明之專一性結合物件較佳能與細胞表面上表現的LAG-3結合。細胞較佳為癌細胞。

【0085】該專一性結合物件包含對第二抗原專一的一第二抗原結合位址，諸如一CDR-為基的抗原結合位址的情況中，該專一性結合物件較佳能同時結合LAG-3及第二抗原。較佳地，該專一性結合物件能同時結合LAG-3及

第二抗原，其中LAG-3及第二抗原係表現於單一細胞表面上或二個分開的細胞表面上。

【0086】本發明之專一性結合物件可結合人類LAG-3、鼠類LAG-3及/或食蟹獼猴LAG-3。較佳地，本發明之專一性結合物件結合人類LAG-3。

【0087】在一具體例中，本發明之專一性結合物件不是專一性結合物件，例如抗體分子，其包含抗原結合位址，例如用於PD-L1之CDR-為基的抗原結合位址。

【0088】於某些實例中，本發明之專一性結合物件不是專一性結合物件，例如抗體分子，其包含(i)用於PD-L1之一CDR-為基的抗原結合位址；以及(ii)一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件之一CH3域內。

【0089】於另外的實例中，本發明之專一性結合物件不是專一性結合物件，例如抗體分子，其與PD-L1及LAG-3結合，其中該抗體分子包含：

(i)用於PD-L1之一CDR-為基的抗原結合位址；以及
(ii)一LAG-3抗原結合位址座落於該抗體分子之一CH3域內，其中該LAG-3結合位址包含該胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)，以及其中該胺基酸序列WDEPWGED係座落於該CH3域之一第一結構環內以及該胺基酸序列PYDRWVWPDE係座落於該CH3域之一第二結構環內。

【0090】本發明之專一性結合物件可以結合至一治療劑或可偵測的標示。在這種情況下，該專一性結合物件

可以稱為結合物(conjugate)。舉例而言，該專一性結合物件可以結合至一免疫系統調控劑、胞毒型分子、放射性同位素或可偵測的標示。免疫系統調控劑或胞毒型分子可以為一細胞介素。可偵測的標示可以為一放射性同位素，諸如非治療放射性同位素。

【0091】該專一性結合物件可以藉由肽鍵或鏈接子結合至治療劑或可偵測的標示，換言之於融合多肽之內，該融合多肽包含該治療劑或可偵測的標示及該專一性結合物件或其多肽鏈組分。其他用於結合的構件包括化學結合，尤其是使用雙功能製劑之交聯作用(諸如使用 DOUBLE-REAGENTS™ Cross-linking Reagents Selection Guide, Pierce)。

【0092】該專一性結合物件及治療劑或可偵測的標示因而可以，舉例而言經由任何合適的化學鍵或經由鏈接子，例如胜肽鏈接子，而直接彼此連接。

【0093】胜肽鏈接子可以為短的(2-20，較佳2-15個胺基酸殘基長(stretch))。合適的胜肽鏈接子序列之實例係本技藝已知的。可以使用一或更多不同的鏈接子。鏈接子長度可以為約5個胺基酸。

【0094】化學鍵可以為，舉例而言，共價或離子鍵。共價鍵之實例包括胜肽鍵(醯胺鍵)及雙硫鍵。舉例而言該專一性結合物件及治療或診斷劑可以共價鏈接。舉例而言藉由胜肽鍵(醯胺鍵)。因而，該專一性結合物件及治療或診斷劑可以生產(分泌)為單鏈多肽。

【0095】本發明亦提供編碼本發明之抗體分子之經單離的核酸。使用本技藝眾所周知的方法來製備此核酸對於熟悉此藝者沒有困難。一種經單離的核酸可，舉例而言藉由表現於細菌、酵母、昆蟲或哺乳動物宿主細胞內，而用來表現本發明之專一性結合物件。較佳的宿主細胞為哺乳動物細胞諸如CHO、HEK或NS0細胞。核酸一般而言會以用於表現重組載體的形式來提供。

【0096】經單離的核酸可，舉例而言，包含序列辨識編號：136、4、9、14、19、24、29、34、39、44或49內列出的序列，其分別編碼FS18-7-9(CHO密碼子最佳化核苷酸序列)、FS18-7-9(HEK293表現的核苷酸序列)、FS18-7-32、FS18-7-33、FS18-7-36、FS18-7-58、FS18-7-62、FS18-7-65、FS18-7-78、FS18-7-88及FS18-7-95的CH3域。

【0097】包含此核酸及載體之活體外宿主細胞為本發明的一部分，因表現本發明的專一性結合物件為其等之用途，其可隨後自細胞培養物純化且選擇性地調配成一藥學組成物。本發明因而進一步提供一種生產本發明專一性結合物件之方法，其包含於用於生產該專一性結合物件的條件下培養本發明的重組宿主細胞。用於培養如上提及合適的宿主細胞之方法為本技藝眾所周知的。該方法可進一步包含單離及/或純化該專一性結合物件。該方法亦可包含調配該專一性結合物件成一藥學組成物，選擇性地加上一藥學上可接受的賦形劑或如以下所述之其他物質。

【0098】已知LAG-3表現於免疫系統細胞上。特別地，已知LAG-3表現於腫瘤環境內衰竭的T細胞上，及數量有限的癌細胞上。此外，本發明人已經證明使用一種結合LAG-3的專一性結合物件於抑止同基因小鼠癌症模式之腫瘤生長是有效的。

【0099】因而，本發明的專一性結合物件可用於一種治療一病患癌症的方法。病患較佳為人類病患。

【0100】要使用本發明之專一性結合物件治療的癌症可表現LAG-3，舉例而言於其等之細胞表面上。在一具體例中，要治療的癌症細胞可能已經判定要表現LAG-3，舉例而言於其等之細胞表面上。舉例來說，B細胞淋巴瘤已經證明表現LAG-3於其等之細胞表面上。用於判定一種抗原於細胞表面上的表現之方法為本技藝已知的且包括，舉例而言，流動式細胞測量術。

【0101】以下的實施例3證明本發明之專一性結合物件可用於治療小鼠體內帶有位準表現LAG-3免疫細胞，諸如表現LAG-3 TILs。因而，額外，或任擇地，要使用本發明之專一性結合物件治療的癌症腫瘤可包含表現LAG-3免疫細胞。表現LAG-3免疫細胞，諸如表現LAG-3 TILs，係存在於許多癌症的腫瘤細胞之間。在一具體例中，要使用本發明之專一性結合物件治療的癌症腫瘤已經判定含有表現LAG-3免疫細胞。用於判定一種腫瘤或腫瘤周圍表現LAG-3免疫細胞存在的方法為本技藝已知的。

【0102】要使用本發明之專一性結合物件治療的癌

症可以選自於下列所構成的群組：何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(譬如瀰漫型大B細胞淋巴瘤、濾泡淋巴瘤、緩慢型(indolent)非何杰金氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤)、卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、纖維肉瘤、腎細胞癌、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、肺癌(譬如非小細胞肺癌)、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、胃癌(stomach cancer)(胃癌(gastric cancer))、膀胱癌、子宮頸癌、子宮癌、陰門癌、睪丸癌、陰莖癌、白血病(譬如慢性淋巴球性白血病、骨髓性白血病、急性類淋巴母細胞白血病(acute lymphoblastoid leukaemia)或慢性類淋巴母細胞白血病)、多發性骨髓瘤、鱗狀細胞癌、睪丸癌、食道癌(譬如胃食道交接處腺癌)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、肝細胞癌、鼻咽癌、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)及間皮瘤。此等癌症腫瘤已知或預期會含有表現LAG-3的免疫細胞，例如TILs。

【0103】使用抗-LAG-3抗體進行的腎細胞癌、肺癌(譬如非小細胞肺癌)、鼻咽癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、胃癌(stomach cancer)(胃癌(gastric cancer))、食道癌(譬如胃食道交接處腺癌)、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、白血病(譬如慢性淋巴球性白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(譬如瀰漫

型大B細胞淋巴瘤、緩慢型(indolent)非何杰金氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤)及多發性骨髓瘤之治療，業已在臨床試驗中研究且顯現出大有可為的結果。因而，要使用本發明之專一性結合物件治療的癌症可以為腎細胞癌、肺癌(譬如非小細胞肺癌)、鼻咽癌、結腸直腸癌、黑色素瘤、胃癌(stomach cancer)(胃癌(gastric cancer))、食道癌(譬如胃食道交接處腺癌)、卵巢癌、子宮頸癌、膀胱癌、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、白血病(譬如慢性淋巴球性白血病、何杰金氏淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(譬如瀰漫型大B細胞淋巴瘤、緩慢型非何杰金氏淋巴瘤、外膜細胞淋巴瘤)或多發性骨髓瘤。

【0104】使用本發明之專一性結合物件進行治療的較佳癌症為肺癌(譬如非小細胞肺癌)、膀胱癌、頭頸部癌症(譬如頭頸部鱗狀細胞癌)、瀰漫型大B細胞淋巴瘤、胃癌、膀胱癌及肝細胞癌。此等癌症腫瘤已知會包含表現LAG-3免疫細胞以及會表現PD-L1於其等之細胞表面上或會包含表現PD-L1的免疫細胞。

【0105】本申請案提及一特定種類的癌症的情況中，諸如乳癌，此係指相關組織，在這種情況下為乳房組織的惡性轉化。一種源自於不同組織，諸如卵巢組織惡性轉化的癌症，可能於身體的另一位置，諸如乳房導致轉移性病灶，但是本文不會由此稱為乳癌而是稱為卵巢癌。

【0106】癌症可為原發性或繼發性癌症。因而，本發明之專一性結合物件可用於一種治療一病患癌症的方法，

其中該癌症為原發性腫瘤及/或腫瘤轉移。

【0107】本發明之專一性結合物件係設計用於治療病患，較佳為人類病患之方法中。專一性結合物件通常以一藥學組成物之形式投與，該藥學組成物可包含該專一性結合物件以外之至少一組分，例如一種藥學上可接受的賦形劑。舉例而言，本發明之藥學組成物，除了活性成分之外，可包含一藥學上可接受的賦形劑、載劑、緩衝液、安定劑或本技藝熟悉此藝者眾所周知的其他物質。此等物質不應具有毒性並且不應干擾活性成分之功效。載體或其他物質的確切性質將依投與途徑而定，投與途徑可為經由注射，如靜脈或皮下注射。該專一性結合物件可靜脈內或皮下投與。

【0108】液態藥學組成物一般包含一液態載劑，諸如水、石油、動物或植物油、礦油或合成油。可包括生理食鹽水溶液、右旋糖或其他醣溶液或二醇類諸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。

【0109】就靜脈注射或病痛部位的注射而言，該專一性結合物件或包含該專一性結合物件的藥學組成物較佳係呈一種非經腸可接受的水溶液形式，其係無熱原及具有適宜的pH值、等滲透壓性及安定性。本技藝相關技藝者足能使用，舉例而言，等滲透壓性載劑，諸如氯化鈉注射液、林格氏(Ringer)注射液、乳酸林格氏注射液來製備適宜的溶液。可視需要使用防腐劑、安定劑、緩衝液、抗氧化劑及/或其他添加劑。許多用於製備藥學調配物的方法係本技

藝熟悉此藝者已知的。參見例如，Robinson ed., Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

【0110】一種包含如本發明之專一性結合物件的組成物可以單獨投與或是組合以其他的治療同時或相繼投與，或與另一種治療劑(agent)或治療劑(agents)作為一種組合製備物，取決於待治療的病況。舉例而言，本發明之專一性結合物件可以組合以用於待治療的疾病，例如以上提及的癌症現存的治療劑。舉例而言，本發明之專一性結合物件可以組合以第二種抗癌療法，例如化學療法、抗腫瘤疫苗接種(亦稱為癌症疫苗接種)、放射療法、免疫療法、溶瘤病毒、嵌合抗原受體(CAR)T細胞療法或激素療法投與至病患。

【0111】本發明之專一性結合物件預期可作用為抗癌療法，例如化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法的佐劑。不希望受理論束縛，認為投與該專一性結合物件至病患作為化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法的一部分會觸發對抗癌症關聯性抗原LAG-3，比化學療法、抗腫瘤疫苗接種或放射療法單獨達成的免疫反應更大的免疫反應。舉例而言，抗-LAG-3療法已經於治療小鼠病毒為基的病狀顯示出良好的功效(Blackburn SD等人，2009, Nature Immunology 10 (1): 29–37)。

【0112】一種治療一病患癌症的方法因而可包含投與一治療有效量的如本發明之專一性結合物件組合以一化

學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑至該病患。該化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑較佳為用於所談論的癌症之化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑，亦即已經證實對治療所談論的癌症有效的化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑。已經證實對治療所談論的癌症有效之合適的化學治療藥物、抗腫瘤疫苗、放射性核種、免疫治療藥物、溶瘤病毒、CAR-T細胞或激素療法製劑的選擇係在本技術人員的能力範圍內。

【0113】舉例而言，於該方法包含投與一治療有效量的如本發明之專一性結合物件組合以一種化學治療劑的情況中，該化學治療劑可以選自於下列所組成的群組：紫杉烷(taxanes)、胞毒型抗生素、酪胺酸激酶抑制劑、PARP抑制劑、B_RAF酵素抑制劑、烷化劑、鉑類似物、核苷類似物、沙利竇邁(thalidomide)衍生物、抗惡性腫瘤化學治療劑及其他。紫杉烷包括多烯紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)及nab-紫杉醇；胞毒型抗生素包括放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、蒽環(anthracyclines)、多柔比星(doxorubicin)及戊柔比星(valrubicin)；酪胺酸激酶抑制劑包括厄洛替尼(erlotinib)、吉菲替尼(gefitinib)、阿西替尼(axitinib)、

PLX3397、伊馬替尼(imatinib)、考比替尼(cobemitinib)及曲美替尼(trametinib)；PARP抑制劑包括尼拉帕尼(piraparib)；B-Raf 酵素抑制劑包括維羅非尼(vemurafenib)及達拉菲尼(dabrafenib)；烷化劑包括達卡巴嗪(dacarbazine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、替莫唑胺(temozolomide)；鉑類似物包括卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)及奧沙利鉑(oxaliplatin)；核苷類似物包括吉西他汀(gemcitabine)及阿扎胞苷(azacitidine)；抗惡性腫瘤劑包括氟達拉濱(fludarabine)。合適用於本發明之其他的化學治療劑包括胺甲喋呤(methotrexate)、地法替尼(defactinib)、恩替諾特(entinostat)、培美曲塞(pemetrexed)、卡培他濱(capecitabine)、艾日布林(eribulin)、伊立替康(irinotecan)、氟尿嘧啶(flourouracil)及長春鹼(vinblastine)。

【0114】癌症治療之疫苗接種策略已於臨床中執行且於科學文獻中詳盡地討論(諸如Rosenberg, S. 2000 Development of Cancer Vaccines)。此主要涉及激起免疫系統以對自體或同種異體癌症細胞表現的各種細胞標記起反應，自體或同種異體癌症細胞係藉由使用該等細胞作為疫苗接種方法，自體或同種異體癌症細胞二者帶有或不帶有顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)。GM-CSF於抗原呈現激起強大的反應且當與該策略一起使用時運作得特別好。

【0115】可按足以顯示對於一病患之益處之一“治療

有效量”予以投與。該益處至少可改善至少一症狀。因而“治療”一指定疾病係指改善至少一症狀。所投與的實際量及投與速率與時程，將依所治療病況的性質與嚴重性、所治療的特定病患、個別病患的臨床狀況、該障礙的肇因、組成物的遞輸部位、專一性結合物件的類型、投與方法、投與日程安排及執業醫師所知的其他因素而定。開立治療處方，例如決定劑量等等，係屬於普通科醫師及其他醫師的責任範圍內，及可能依所治療疾病的症狀嚴重性及/或惡化程度而定。適當的專一性結合物件劑量係本技藝眾所周知的 (Ledermann 等人 (1991) *Int. J. Cancer* 47: 659-664 ; 及 Bagshawe 等人 (1991) *Antibody, Immunoconjugates and Radiopharmaceuticals* 4: 915-922)。可使用本文所示的特定劑量或 *Physician's Desk Reference* (2003) 中所指出之適合所投與專一性結合物件的特定劑量。可藉由比較其活體外活性與在一動物模式之活體內活性而判定一專一性結合物件的一治療有效量或適宜劑量。用於外推小鼠及其他測試動物之有效劑量至人類的方法係已知的。確切劑量將依數項因子而定，包括待治療區域的大小與位置以及該專一性結合物件的確切性質。治療可以以每天、每星期二次、每星期或每個月的間隔予以重複，由醫師自行決定。治療可在手術之前及/或之後投予，並且可投與或直接施用在外科手術治療的解剖部位上。

【0116】鑑於包括下列實驗例證在內之本揭露內

容，本發明的其他態樣與具體例將為本技藝熟悉此藝者所顯而易見者。

【0117】本說明書所提及之所有文件係以其等之整體藉此併入以作為參考資料。

【0118】本文所用之“及/或”應視為兩種指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之特定揭示內容。舉例而言，“A及/或B”應視為(i)A、(ii)B以及(iii)A及B之每一者的特定揭示內容，如同各者係在本文中個別陳述一樣。

【0119】除非上下文另有規定，以上所列特性之說明與定義並非受限於本發明的任一特定態樣或具體例且同樣適用於所述的所有態樣與具體例。

【0120】現在將藉由實施例及參考以上所述之圖式來說明本發明的特定態樣與具體例。

實施例

實施例1-Fcab分子之選擇及特徵化

1.1 抗人類LAG-3 Fcabs之初始的選擇(Naïve selection) 及親和力成熟

1.1.1 初始的選擇

【0121】使用具有AB(殘基14-18)及EF(殘基92-101)環內隨機化、展示人類IgG1(IMG T編號1.4-130)的CH3域之初始的噬菌體庫來選擇重組Fc-標誌的人類LAG-3(LAG-3 Fc)抗原(R&D systems, 2319-L3-050)。使用蛋白A(Life Technologies, 10002D)或蛋白G(Life Technologies, 10004D)小珠上捕獲的抗原來進行庫之三

輪選擇。用ELISA來篩選產品以及亞選殖(sub-cloned)陽性結合者且使用 EasySelect Pichia 表現套組 (Life Technologies, K1740-01)予以表現為可溶性Fcabs(含截斷的鉸鏈)於巴斯德畢赤酵母(*Pichia pastoris*)內。繼而以 Biacore 3000(GE Healthcare)來篩選Fcabs對重組人類 LAG-3 Fc之結合作用。簡言之，LAG-3 Fc(R&D systems, 2319-L3-050)係使用胺偶合作用 (GE Healthcare, BR-1000-50)、以7200 RU的密度予以偶合至CM5晶片 (GE Healthcare, BR-100012)。Fcabs係以HBS-P(GE Healthcare, BR100368)緩衝液予以稀釋且以250 nM、500 nM及1000 nM注射3 min然後允許在緩衝液中解離5 min。減去參考的數據(LAG-3 Fc流動室(flow cell)2-空白流動室)係使用BIAevaluation 3.2軟體來分析以辨識結合作用。繼而測試Fcabs與HEK細胞-表現的人類LAG-3(LAG-3選殖至pcDNA5FRT載體之內 [Life Technologies, V6010-20] [關於方法論見第1.4.5節])之結合作用。簡言之，生長於含有10% FBS(Life Technologies, 10270-1-6)、100 µg/ml潮黴素B(Melford Laboratories Ltd, Z2475)、15 µg/ml殺稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd, B1105)及1 µg/ml多西環素(Doxycyclin) (Sigma, D9891)之DMEM(Life Technologies, 61965-026)內、過度表現人類LAG-3的HEK 293細胞係使用細胞解離緩衝液(Life Technologies, 13151-014)與組織培養燒瓶分離以及以 2×10^5 個細胞/孔

播種於V-底96-孔平盤內。Fcabs係以5 μ M配於100 μ l體積與細胞於4 $^{\circ}$ C下培育(incubate)1 h。清洗平盤二級抗體(抗人類Fc-488, Jackson ImmunoResearch, 109-546-098)係以PBS稀釋1:1000及添加100 μ l至細胞且於4 $^{\circ}$ C下培育30 min。清洗平盤以及使細胞再懸浮於含1 μ g/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 μ l PBS內。以BD FACSCanto II細胞計數器(BD Biosciences)來讀取平盤以及使用FlowJoX來分析數據。Fcabs繼而藉由使用脂質體(lipofectamine) (Life Technologies, 11668-019)轉形至Flp-In T-Rex 293細胞(Life Technologies, R780-07)內而表現於哺乳動物細胞內。測試結合LAG-3 Fcabs對於A375細胞(ATCC, CRL-1619)上的人類第II類MHC與重組LAG-3 Fc之結合的抑制(使用實施例1.6內的方法論)。從三輪噬菌體選擇辨識出54個獨特的Fcab序列, 以及此等Fcabs中的12者係藉由BIAcore分析來判定會結合LAG-3 Fc及/或結合表現LAG-3 HEK細胞。三個選擇的Fcabs也能抑制LAG-3與第II類MHC之交互作用以及選擇用於親和力成熟。三種Fcabs稱為FS18-3、FS18-7及FS18-21。

1.1.2 親和力成熟

第一次親和力成熟

【0122】使用以上所述之初始選擇方法所辨識的三種Fcabs之各者, AB環內的五個殘基(殘基14-18)以及EF環內的五個(殘基92-94及97-98)或八個(殘基92-94及97-101)殘基進行隨機化, 來建構六個噬菌體展示親和力

成熟庫。

【0123】親和力成熟庫係使用重組人類LAG-3 Fc (R&D systems, 2319-L3-050)及表現人類LAG-3的HEK細胞(如以上所述)來選擇。用噬菌體ELISA來篩選產品，亞選殖(sub-cloned)陽性結合者且表現為可溶性Fcabs(含截斷的鉸鏈)於HEK Expi293細胞之內(Fcabs選殖至pTT5載體[National Research Council of Canada]之內、使用ExpiFectamine 293 轉染套組 [Life Technologies, A14524] 轉染至 Expi293F 細胞 [Life technologies, A14527]內)。繼而篩選HEK表現的可溶性Fcabs與細胞表現的人類LAG-3之結合、與細胞表現的食蟹獼猴LAG-3之結合作用(方法如實施例1.4.3)，以及阻斷第II類MHC與重組LAG-3 Fc結合的能力(方法如實施例1.6)。進一步測試阻斷性Fcabs以決定其等是否能於T細胞活化分析內逆轉LAG-3誘發的IL-2分泌抑制作用(方法如實施例2.1)。使用此等方法自六個親和力成熟庫辨識出61個獨特的抗-LAG-3 Fcab。來自FS18-7譜系之親和力成熟的Fcabs顯示出與食蟹獼猴LAG-3最高位準的交叉反應性。選擇來自此譜系、與食蟹獼猴LAG-3 Fc有最強之結合作用及於T細胞活化分析內有最高活性的三種Fcabs(稱為FS18-7-7、FS18-7-9與FS18-7-11)進行進一步親和力成熟。此等三種Fcabs亦證實會阻斷LAG-3 Fc與表現第II類MHC細胞之交互作用。

第二次親和力成熟

【0124】使用來自第一次親和力成熟之三種Fcabs (FS18-7-7、FS18-7-9與FS18-7-11)匯集來創造進一步親和力成熟庫。CD環很難使用ELLA Biotech的隨機化引子進行隨機化。CD環內一部分的胺基酸位置(殘基45.1-78)係使用等莫耳分布的胺基酸予以隨機化，除了半胱胺酸之外。也於整個CH3域序列各處進行易出錯PCR以導入可提升結合作用的額外突變。

【0125】親和力成熟庫係以噬菌體來生產且對生物素化重組LAG-3 avi-Fc (BPS Bioscience, 71147)及HEK hLAG-3細胞執行選擇以及藉由噬菌體ELISA來篩選重組LAG-3 Fc(R&D systems, 2319-L3-050)之結合作用。HEK293F細胞內表現86個獨特的Fcabs(含截斷的鉸鏈)。選擇的Fcabs也於如以上所述之T細胞活化分析來篩選活性。於第二次親和力成熟期間辨識出九個Fcab且於T細胞活化分析有最高的活性(FS18-7-32；FS18-7-33；FS18-7-36；FS18-7-58；FS18-7-62；FS18-7-65；FS18-7-78；FS18-7-88；及FS18-7-95)，以及親代Fcab植株，FS18-7-9，接而如以下所述予以進一步特徵化。此等九個Fcabs對親代Fcab植株，FS18-7-9，之序列排列比對係顯示於圖1A內。圖1B詳述九個Fcab植株各者與親代Fcab植株，FS18-7-9之序列同一性百分率。源自於二個其他的親代Fcab植株，FS18-7-7及FS18-7-11，之親和力成熟的Fcabs，不像源自於FS18-7-9之親和力成熟的該等為有前途的候選者以及因而不進一步進行。

1.2 對小鼠LAG-3 專一的代理者Fcab之選擇

【0126】使用以上所述之初始選擇程序所選擇的Fcab FS18-7，係用來生產噬菌體庫以選擇抗小鼠LAG-3。執行二輪親和力成熟，以及於親和力成熟後選出Fcab植株FS18-7-108-29及FS18-7-108-35，其等顯示出與小鼠LAG-3之高親和力、專一性結合。FS18-7-108-29及FS18-7-108-35於T細胞活化分析內抑制小鼠LAG-3的能力被確認。使用Octet(Forteo Bio)進行的抗原決定位定位顯示抗小鼠LAG-3 Fcabs與抗人類LAG-3 Fcabs(如以上所述於第二次親和力成熟後選出的)競爭與人類LAG-3的結合。於抗人類LAG-3及抗小鼠LAG-3 Fcabs之間有4及8個殘基之間的差異。因而預期抗小鼠LAG-3 Fcabs代表為抗人類LAG-3 Fcabs於小鼠體內之結合作用及功能合適的代理者。

1.3 假mAb²之建構及表現

【0127】製備包含以上的1.1及1.2辨識出的最重要的抗人類LAG-3及抗小鼠LAG-3 Fcabs之“假”mAb²俾以允許此等呈mAb²形式的Fcabs之特徵化。此等假mAb²係製備自抗LAG-3 Fcabs及抗-FITC抗體4420之可變異區域(關於詳情見序列辨識編號：83、序列辨識編號：84及序列辨識編號：85)(Bedzyk, W. D.等人，1989及Bedzyk, W. D.等人，1990)。於重鏈的CH2域帶有(序列辨識編號：63、65、67、69、71、73、75、77、79及81)或不帶有(序列辨識編號：64、66、68、70、72、74、76、78、80及82)LALA

突變(關於詳情見以下的第1.5節)以及進一步包含抗-FITC mAb 4420的輕鏈(序列辨識編號：85)之假mAb²二者係予以製備。藉由暫時表現於HEK293-6E細胞及使用mAb Select SuRe蛋白A管柱予以純化來生產假mAb²。

1.4 Fcabs與LAG-3的結合親和力

1.4.1 以表面電漿子共振(SPR)來測定Fcabs與人類LAG-3的結合親和力

【0128】使用BIAcore T200(GE Healthcare)來測定呈假mAb²形式的抗人類LAG-3 Fcabs對於人類LAG-3之親和力。CM5感測器晶片(GE Healthcare, BR1005-30)之流動室4係以人類LAG-3-Fc(R&D Systems, 2319-L3-050)予以固定，以及流動室3係使用胺偶合套組(GE Healthcare, BR-1000-50)以緩衝劑予以固定作為參考。LAG-3-Fc係以醋酸鈉pH5(ForteoBio, 18-1069)稀釋至5μg/ml且以10μl/min的流速注射歷時12秒接著藉由注射乙醇胺420 sec以使表面去活化。固定位準為158 RU。假mAb²(或對照抗人類LAG-3 mAb, 25F7)係自4 μg/ml、用HBS-P緩衝液(GE Healthcare, BR-1003-68)以2倍稀釋系列予以稀釋。對照mAb/假mAb²係以30μl/min、240秒締合時間，及30μl/min、300秒解離時間來進行注射。使用25mM NaOH、以100 μl/min、歷時30秒以使表面再生。數據減去雙重參考且使用BIAevaluation 3.2軟體來計算動力學常數予以分析。呈假mAb²形式的Fcabs對人類LAG-3具有0.8 – 1.1 nM(表1)範圍內的親和力，其與基準

抗-人類LAG-3 mAb 25F7的親和力相似。這是令人驚訝的因為Fcabs具有比單株抗體更小的結合界面，因Fcabs的結合位址形成相對緊密的抗體片段帶有位處極接近的二個結合位址。相反地，典型的mAb之Fab臂係由一種撓性鉸鏈區分隔開。基於此更小的結合界面及Fc區內二個結合位址之相關降低的可撓性，抗-LAG-3 Fcabs能結合且以如基準抗體25F7相似的親和力及效能來抑制LAG-3是意想不到的。

表1：呈假mAb²形式之LAG-3專一的Fcabs對人類LAG-3之結合親和力

呈假 mAb ² 形式之抗人類 LAG-3 Fcabs 及基準抗人類 LAG-3 mAb，25F7	K _D (M)
FS18-7-9	8.3 x 10 ⁻¹⁰
FS18-7-62	9.5 x 10 ⁻¹⁰
FS18-7-78	8.4 x 10 ⁻¹⁰
FS18-7-32	8.6 x 10 ⁻¹⁰
FS18-7-36	8.9 x 10 ⁻¹⁰
FS18-7-65	1.1 x 10 ⁻⁹
25F7	3.2 x 10 ⁻¹⁰

1.4.2 以SPR來測定對小鼠LAG-3 專一的代理者Fcab對小鼠LAG-3之結合親和力

【0129】使用 BIAcore 3000(GE 醫療保健 (GE Healthcare)公司)來測定對小鼠LAG-3專一的代理者Fcabs與小鼠LAG-3之親和力。使用胺偶合作用(胺偶合套組，GE Healthcare, BR-1000-50)將10 mM醋酸鈉pH5.0 (ForteBio, 18-1069)稀釋的mLAG-3 Fc(R&D Systems, 3328-L3-050)直接塗覆至CM5晶片 (GE Healthcare,

BR-1000-12)。流動室1係以小鼠Fc(SinoBiological, 51094-MNAH)予以塗覆，以及流動室2係以950 RU之mLAG-3 Fc予以塗覆。以HBS-P緩衝劑(GE Healthcare, BR-1003-68)來稀釋Fcabs且以20 µl/min、各種濃度(自100 nM予以四倍稀釋)注射3 min然後在緩衝液中解離12 min。以30 µl/min來注射pH 2.5的10 mM甘胺酸歷時30 s以再生晶片。數據減去雙重參考且使用BIAevaluation 3.2軟體來計算動力學常數予以分析。測試的代理者Fcabs係以如表2內列出的一位數奈莫耳(nanomolar)親和力與小鼠LAG-3結合。

表2：代理者LAG-3專一的Fcab對小鼠LAG-3之結合親和力(K_D)

對小鼠 LAG-3 專一的代理者 Fcabs	親和力 K _D (nM)
FS18-7-108-29	1.5
FS18-7-108-35	2.1

1.4.3 以流動式細胞測量術來判定Fcabs對細胞上表現的人類LAG-3之結合親和力

生產過度表現LAG-3的細胞株

【0130】使用慢病毒(lentiviral)轉導方法論來產生過度表現人類、食蟹獼猴或小鼠LAG-3的DO11.10細胞(National Jewish Health)，其係利用Lenti-X HTX包裝系統(Clontech, Cat. No 631249)來進行。含小鼠LAG-3 cDNA(序列辨識編號：96)、人類LAG-3 cDNA(序列辨識編號：95)或食蟹獼猴LAG-3 cDNA(序列辨識編號：97)

的 Lenti-X 表現載體 (pLVX) (Clontech, Cat. No 631253), 係與Lenti-X HTX包裝混合物共轉染至Lenti-X 293T細胞株(Clontech, Cat. No 632180)之內以產生病毒。DO11.10細胞株係使用Lenti-X HTX包裝系統生產的慢病毒載體予以轉導。

【0131】呈假mAb²形式之抗人類LAG-3 Fcab對表現人類LAG-3的細胞(轉染人類LAG-3的DO11.10細胞株)之親和力係使用流動式細胞測量術來判定。mAb²及對照mAb稀釋(2 x 終濃度)係一式三份製備於1 x DPBS (Gibco, 14190-094)內。DO11.10:LAG-3細胞懸浮液係製備於PBS+2%BSA(Sigma, A7906)內以及以 4×10^6 個細胞/ml 且 50 μ l/孔播種於V-底96-孔平盤內(Costar, 3897)。添加50 μ l的mAb²或對照mAb(抗人類LAG-3 mAb, 25F7)稀釋至含有細胞的孔(終體積100 μ l)且於4 °C下培育1小時。清洗平盤以及接著添加以PBS+2% BSA稀釋1:1000之二級抗體(抗人類Fc-488抗體, Jackson ImmunoResearch, 109-546-098)100 μ l/孔並且在黑暗中於4 °C下培育30 mins。清洗平盤以及再懸浮於含1 mg/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 μ l PBS內。使用Canto II 流式細胞儀(BD Bioscience)來讀取平盤。排除死細胞且測量FITC道的螢光(488nm/530/30)。以GraphPad Prism軟體、使用log(促效劑)vs反應來擬合數據。所有呈假mAb²形式之測試的Fcabs及基準抗人類LAG-3 mAb, 25F7, 係以落在如表3所述之1.2 – 2.1 nM範圍內相似的親和力

(EC₅₀)與人類LAG-3結合。

表3：以流動式細胞測量術來判定呈假mAb²形式之抗人類LAG-3 Fcab對表現人類LAG-3的DO11.10細胞之結合親和力

呈假 mAb ² 形式之抗人類 LAG-3 Fcab 及 基準抗人類 LAG-3 mAb，25F7	EC ₅₀ (nM)
FS18-7-9	1.2
FS18-7-32	1.6
FS18-7-33	1.5
FS18-7-36	1.5
FS18-7-62	2.1
FS18-7-65	1.6
FS18-7-78	1.7
25F7	2.1

1.4.4 以流動式細胞測量術來測定Fcabs對細胞上表現的食蟹獼猴LAG-3之結合親和力

【0132】呈假mAb²形式之抗人類LAG-3 Fcabs對表現食蟹獼猴LAG-3的細胞(轉染食蟹獼猴LAG-3的DO11.10細胞株)之親和力係使用流動式細胞測量術來判定。mAb²及對照mAb稀釋(2 x終濃度)係一式三份製備於1 x DPBS(Gibco, 14190-094)內。DO11.10:LAG-3細胞懸浮液係製備於PBS+2%BSA(Sigma, A7906)內以及以4x10⁻⁶個細胞/ml且50 μl/孔播種於V-底96-孔平盤內(Costar, 3897)。添加50μl 的mAb²或對照mAb(抗人類LAG-3 mAb，25F7)稀釋至含有細胞的孔(終體積100 μl)且於4℃下培育1小時。清洗平盤以及接著添加以PBS+2%BSA稀釋1:1000之二級抗體(抗人類Fc-488抗體，Jackson

ImmunoResearch, 109-546-098)100μl/孔並且在黑暗中於4 °C 下培育30 mins 。清洗平盤以及再懸浮於含1 mg/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 μl PBS內。使用Canto II 流式細胞儀(BD Bioscience)來讀取平盤。排除死細胞且測量FITC道的螢光(488nm/530/30)。以GraphPad Prism 軟體、使用log(促效劑)vs反應來擬合數據。呈假mAb²形式之測試的Fcabs係以0.5-0.6 nM親和力與食蟹獼猴LAG-3結合，表示食蟹獼猴的毒性研究預期可預測人類可見的效應(見表4)。基準抗人類LAG-3 mAb，25F7，係以更差15倍的親和力(EC₅₀)與食蟹獼猴LAG-3結合(表4)。

表4：以流動式細胞測量術進行之抗LAG-3 Fcabs對表現食蟹獼猴LAG-3的DO11.10細胞之結合親和力

呈假 mAb ² 形式之抗人類 LAG-3 Fcab 及基準抗人類 LAG-3 mAb，25F7	EC ₅₀ (nM)
FS18-7-9	0.6
FS18-7-62	0.5
FS18-7-78	0.5
25F7	9.0

1.4.5 以流動式細胞測量術來判定代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs及抗人類LAG-3 Fcab對細胞上表現的小鼠LAG-3之結合親和力

生產過度表現mLAG-3的HEK細胞

【0133】小鼠LAG-3序列(序列辨識編號：96)係使用KpnI(NEB, R0142)及NotI(NEB, R0146)限制性消化予以亞選殖至pcDNA5FRT載體(Life Technologies, V6010-20)內。載體繼而使用脂質體2000(Life

Technologies, 11668-019) 轉形至 Flp-In T-REx 293 HEK細胞株(Life Technologies, R780-07)之內。轉形的 Flp-In T-REx 293 細胞係生長於含有 10% FBS(Life Technologies, 10270-1-6)、100 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素 B(Melford Laboratories Ltd, Z2475)、15 $\mu\text{g/ml}$ 殺稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd, B1105)之 DMEM(Life Technologies, 61965-026)內 3-4 週直到出現穩定轉形的細胞群落。此等群落係於 1 $\mu\text{g/ml}$ 多西環素(Sigma, D9891)存在下擴大以及使用 PE 結合的抗小鼠 LAG-3(殖株 C9B7W, BD Biosciences, 552380)來測試小鼠 LAG-3 表現。

【0134】代理者抗小鼠 LAG-3 Fcabs(含截斷的鉸鏈)對細胞表現的小鼠 LAG-3 之親和力係使用流動式細胞測量術來判定。生長於含有 10% FBS(Life Technologies, 10270-1-6)、100 $\mu\text{g/ml}$ 潮黴素 B(Melford Laboratories Ltd, Z2475)、15 $\mu\text{g/ml}$ 殺稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd, B1105)及 1 $\mu\text{g/ml}$ 多西環素(Sigma, D9891)之 DMEM(Life Technologies, 61965-026)內、表現 mLAG-3 的 HEK 細胞係使用細胞解離緩衝液(Life Technologies, 13151-014)與組織培養燒瓶分離以及以 2×10^5 個細胞/孔播種於 V-底 96-孔平盤(Costar, 3897)內。平盤係於 4 °C 下以 1500 rpm 離心 3 min 以使細胞成丸粒。Fcabs(或對照 mAb)之稀釋系列係與配於 100 μl 體積的細胞於 4 °C 下培育 1 h。清洗平盤以及二級抗體(關於 Fcabs 為抗人類 Fc-488, Jackson ImmunoResearch, 109-546-098, 或關

於C9B7W為抗-大鼠IgG(H+L), Alexa Fluor 488結合物, ThermoFisher, A-11006)係以1:1000稀釋於PBS內以及於4 °C下添加100 µl至細胞歷時30 min(平盤保持於黑暗中)。繼而清洗平盤以及細胞再懸浮於含1 mg/ml DAPI(Biotium, 40043)的100 µl PBS內。使用Canto II流式細胞儀(BD Bioscience)來讀取平盤。排除死細胞且測量FITC道的螢光(488nm/530/30)。以GraphPad Prism軟體、使用log(促效劑) vs反應來擬合數據。測試的Fcabs係以相似的親和力與小鼠LAG-3結合(見表5)。基準LAG-3 mAb, C9B7W(2B Scientific, BE0174-50MG), 係以比Fcabs更差17倍的親和力(EC₅₀)與小鼠LAG-3結合(表5)。

表5：以流動式細胞測量術來進行代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs對表現小鼠LAG-3之HEK細胞的結合親和力

抗小鼠 LAG-3 Fcabs 及基準抗小鼠 LAG-3 mAb, C9B7W	EC ₅₀ (nM)
FS18-7-108-29	4.5
FS18-7-108-35	4.5
C9B7W	79

【0135】呈假 mAb² 形式之抗人類 LAG-3 Fcab FS18-7-9對細胞表現的小鼠LAG-3之親和力係使用流動式細胞測量術來判定。生長於含有10% FBS(Life Technologies, 10270-1-6)、100 µg/ml潮黴素B(Melford Laboratories Ltd, Z2475)、15 µg/ml殺稻瘟菌素(Melford Laboratories Ltd, B1105)及1 µg/ml多西環素(Sigma, D9891)之DMEM(Life Technologies, 61965-026)內、表

現 mLAG-3 的 HEK 細胞係使用細胞解離緩衝液 (Life Technologies, 13151-014) 與組織培養燒瓶分離。藉由於 4 °C 下以 1500 rpm 離心 3 min 來收集細胞以使細胞成丸粒然後再懸浮於 1 x DPBS 內接著以配於 30 µl 內 1.2×10^5 個細胞/孔播種於 V-底 96-孔平盤 (Costar, 3897)。添加 1:1 體積稀釋系列的 mAb² (或對照 mAb) 以及與細胞一起於 4 °C 下培育 1 h。清洗平盤以及二級抗體 (抗人類 Fc-488, Jackson ImmunoResearch, 109-546-098) 係以 1:1000 稀釋於 PBS 內且於 4 °C 下添加 60 µl 至細胞歷時 30 min (平盤保持於黑暗中)。繼而清洗平盤以及細胞再懸浮於含 1 µg/ml DAPI (Biotium, 40043) 的 60 µl PBS 內。使用 Canto II 流式細胞儀 (BD Bioscience) 來讀取平盤。排除死細胞且測量 FITC 道的螢光 (488nm/530/30)。以 GraphPad Prism 軟體、使用 log (促效劑) vs 反應來擬合數據。與代理者抗小鼠 LAG-3 Fcab FS18-7-9-108 之 2.6 nM 的 EC₅₀ 相比，呈假 mAb² 形式之抗人類 LAG-3 Fcab FS18-7-9 係以 19 nM 的 EC₅₀ 與小鼠 LAG-3 結合 (表 6)。人類 mAb，25F7 與小鼠 LAG-3 沒有顯示任何可檢測的結合，表示人類 LAG-3 Fcab，FS18-7-9，具有與 25F7 的結合抗原決定位不同的結合抗原決定位於 LAG-3 上。

表 6：以流動式細胞測量術來進行人類抗 LAG-3 Fcab FS18-7-9 對表現小鼠 LAG-3 之 HEK 細胞的結合親和力

抗人類 LAG-3 Fcab、抗小鼠 LAG-3 Fcab 及基準抗人類 LAG-3 mAb，25F7	EC ₅₀ (nM)
FS18-7-108-29	2.6

FS18-7-9	19
25F7	沒有結合

1.5 Fcabs與Fc受體的結合親和力

【0136】已知於人類IgG1的CH2域內導入LALA突變會降低Fc γ 受體的結合(Bruhns, P.等人(2009)及Xu, D.等人(2000))。使用BIAcore來確認LALA突變業已降低Fcabs(呈假mAb²形式)對Fc γ 受體的結合親和力。人類Fc γ R結合分析係使用呈假mAb²形式之Fcabs、以一種Biacore T200儀器(GE Healthcare)來執行。人類Fc γ Rs (R&D Systems, 1257-FC, 1330-CD, 1875-CD, 4325-FC)係使用胺偶合(胺偶合套組, GE Healthcare, BR-1000-50)固定於一種S系列CM5晶片(GE Healthcare, BR-1005-30)上, Fc γ RI達370 RU、Fc γ RIII達264 RU(高親和力人類Fc γ Rs)以及Fc γ RIIa與Fc γ RIIb達500 RU(低親和力人類Fc γ Rs)之表面密度。關於每個固定晶片留下一空白流動室用於背景扣除。使用配於醋酸鈉pH5、5 μ g/ml濃度的Fc γ R(ForteBio, 18-1069)予以固定且以15秒循環、10 μ l/min的流速注射直到達到所需的固定位準。

【0137】關於高親和力Fc γ RI及Fc γ RIII, 200 μ g/ml的mAbs或假mAb²係以30 μ l/min的流速流過晶片歷時3 min以及接著進行解離歷時5 min。運行緩衝液為HBS-P(0.01 M HEPES pH 7.4, 0.15 M NaCl, 0.005% v/v界面活性劑P20, GE Healthcare, BR-1003-68)。關於低親和力Fc γ RIIa及Fc γ RIIb, 假mAb²的濃度增加至500

μg/ml。

【0138】陽性對照為野生型IgG1同型mAb，其與對照 LALA IgG1 mAb及不相關的標靶之單株IgG2及IgG4同型mAbs作比較。藉由以100 μl/min的流速注射10 mM氫氧化鈉(VWR，28244.262)歷時30秒以使流動室再生。用 BIAevaluation軟體3.2 RC1版來執行數據分析，其係藉由雙重參考對照空白流動室)(沒有固定的Fcγ R)並且自測試mAb²減去緩衝液循環。結果顯示於表7內。

表7：以SPR來進行呈假mAb²形式之抗人類LAG-3 Fcabs(包含如以上詳述的LALA突變)與人類Fcγ 受體的結合反應

mAb/假 mAb ²	締合結束時的結合反應(RU)			
	FcγRI	FcγRIII	FcγRIIa	FcγRIIb
FS18-7-9	1.4	6.6	-9.8	-8.5
FS18-7-62	-0.9	0.7	-10	-8.5
FS18-7-78	-0.3	4.0	-10.7	-9.2
假 mAb LALA	2	8.0	-12.7	-9.6
IgG2	0	1.9	9.7	7.4
IgG4	9	3.1	4.3	15.1
假 mAb IgG1	26	44	13	17.7

【0139】所有測試的假mAb²(全體包含如以上所述的 LALA突變)與沒有LALA突變的對照抗體(假mAb IgG1)相比，顯示出與測試的Fcγ 受體顯著降低的結合，表示 LALA突變已經使此等假mAb²與Fcγ 受體的結合降低且因而預期會降低mAb²之ADCC活性。

1.6 第II類MHC與LAG-3結合之阻斷

【0140】Fcabs(含截斷的鉸鏈；序列辨識編號：58)

阻斷重組人類或小鼠LAG-3 Fc和人類第II類MHC之間的交互作用的能力係藉由測量LAG-3 Fc與一種表現人類第II類MHC的黑色素瘤細胞株，A375細胞之結合作用來研究。生長於含有10% FBS(Life Technologies, 10270-106)之DMEM(Life Technologies, 61965-026)內的A375(ATCC, CRL-1619)細胞係使用細胞解離緩衝液(Life Technologies, 13151-014)與組織培養燒瓶分離以及以 2×10^5 個細胞/孔播種於V-底96-孔平盤(Costar, 3897)內。平盤係於4 °C下以1500 rpm離心3 min以使細胞成丸粒。恰當濃度的Fcab或對照mAb係以配於含10% FBS之100 μ l DMEM之1 μ g/ml LAG-3 Fc(人類LAG-3-Fc R&D Systems, 2319-L3-050或小鼠LAG-3 Fc R&D Systems, 3328-L3-050)於4 °C下培育1 h。添加LAG-3/Fcab混合物至A375細胞且於4 °C下培育1 h。清洗細胞。二級抗體(Alexa Fluor 488結合山羊抗人類Fc F(ab')₂, Jackson ImmunoResearch, 109-546-098或山羊抗小鼠IgG(H+L)488結合物, Life Technologies, A-1101)係以1:1000稀釋於PBS內以及於4 °C下添加100 μ l至細胞歷時30 min(平盤保持於黑暗中)。以PBS清洗細胞一次以及再懸浮於100 μ l PBS + 1 μ g/ml DAPI(Biotium, 40043)內。以BD FACSCanto II細胞計數器(BD Biosciences)來讀取平盤以及使用FlowJo軟體來分析數據。

【0141】 二種抗小鼠LAG-3 Fcabs均能抑制人類第II

類MHC與小鼠LAG-3的交互作用，而對照抗小鼠LAG-3 mAb(C9B7W, 2B Scientific, BE0174-50MG)則不能(見表8)。

表8：代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs抑制小鼠LAG-3與第II類MHC的結合

代理者抗小鼠 LAG-3 Fcabs 及對照 抗小鼠 LAG-3 mAb C9B7W	IC ₅₀ (nM)
FS18-7-108-29	0.6
FS18-7-108-35	0.7
C9B7W	沒有阻斷

【0142】測試的抗人類LAG-3 Fcabs亦能以如同對照抗人類LAG-3 mAb(25F7)相似的效能來抑制人類第II類MHC與人類LAG-3的交互作用。

表9：抗人類LAG-3 Fcabs抑制人類LAG-3與第II類MHC的結合

抗人類 LAG-3 Fcabs 及對照抗人類 LAG-3 mAb 25F7	IC ₅₀ (nM)
FS18-7-108-33	2.6
FS18-7-108-78	2.4
25F7	3.6

實施例2–Fcab分子於DO11.10 T細胞活化分析之活性

2.1 最重要的Fcabs於人類LAG-3 DO11.10 T細胞活化分析之活性

【0143】含LALA突變之最重要的Fcabs小組(帶有截斷的鉸鏈；序列辨識編號：58)係於DO11.10為基的T細胞活化分析進行測試。

【0144】細胞培養基及胜肽：

- DO11.10細胞培養基：DMEM(Gibco, 61965-026) 10% FBS (Gibco, 10270-106)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco, 11360-070)、1 μ g/ml嘌呤黴素(puromycin) (Gibco, A11138-03)

- 實驗培養基：沒有嘌呤黴素之完全DO11.10培養基。

- A20細胞培養基：RPMI(Gibco, 61870-010) 10% FBS(Gibco, 10270-106)、1 mM 丙 酮 酸 鈉 (Gibco, 11360-070)

- OVA 胜 肽 (MW=1773.9 Da) : H-ISQAVHAAHAEINEAGR-OH(肽掃描(Pepscan))

細胞：

- DO11.10 hLAG-3：以慢病毒載體轉導以過度表現人類LAG-3的DO11.10 T細胞(見以上)

- A20：表現第II類MHC的BALB/c B細胞淋巴瘤株(ATCC, TIB-208)

【0145】於200 μ l實驗培養基內製備Fcabs或基準mAb之稀釋。Fcabs係以1:1(170 μ l + 170 μ l)與 4×10^5 /ml DO11.10 LAG-3細胞於實驗培養基內混合以及於5% CO₂、37°C下培育歷時1小時。 2×10^5 個A20細胞/ml實驗培養基與1 μ M OVA胜肽一起培育30 min.。360 μ l的A20細胞+OVA混合物添加至360 μ l的DO11.10 LAG-3細胞/Fcab混合。細胞繼而於深孔平盤內混合以及與200 μ l的混合/孔一起培養於96-圓底平盤。以一式三份方式來進行分析。細胞係於5% CO₂、37°C下培育歷時24小時。收集上

清液且用小鼠IL-2 ELISA套組(eBioscience, 88-7024-88或R&D systems, SM2000)遵循製造商的指示予以分析。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去570 nm的吸光度值(校正)。計算細胞介素濃度的標準曲線係根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體，BioTek)。繪製mIL-2濃度vs Fcab或基準mAb的log濃度的圖以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。結果顯示於**表10**內。

表10：抗人類LAG-3 Fcabs於DO11.10 T細胞活化分析內之EC₅₀值

抗人類 LAG-3 Fcabs(有 LALA 突變) 及基準抗人類 LAG-3 mAb，25F7	EC ₅₀ (nM)
FS18-7-95	0.8
FS18-7-78	1.0
FS18-7-62	1.1
FS18-7-33	1.1
FS18-7-65	1.1
FS18-7-9	1.2
FS18-7-36	1.3
FS18-7-58	1.3
FS18-7-88	1.3
FS18-7-32	1.7
25F7	2.2

【0146】人類最重要的Fcabs於T細胞活化分析中顯示出顯著的活性且效能在1-2 nM的範圍內。Fcabs具有比基準抗人類LAG-3 mAb 25F7稍微改良的效能。改良的T細胞活化分析效能預期通過提升的LAG-3抑制作用而預測人類病患體內改良的功效。

2.2 代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs於小鼠LAG-3 DO11.10 T細胞活化分析之活性

【0147】含 LALA 突變之代理者抗小鼠 LAG-3 Fcab(帶有截斷的鉸鏈；序列辨識編號：58)係於DO11.10為基的T細胞活化分析進行測試。

【0148】細胞培養基及胜肽：

- DO11.10細胞培養基：DMEM(Gibco, 61965-026) 10% FBS(Gibco, 10270-106)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco, 11360-070)、1 μ g/ml嘌呤黴素(Gibco, A11138-03)

- 實驗培養基：沒有嘌呤黴素之完全DO11.10培養基。

- A20細胞培養基：RPMI(Gibco, 61870-010) 10% FBS(Gibco, 10270-106)、1 mM 丙酮酸鈉 (Gibco, 11360-070)

- OVA 胜 肽 (MW=1773.9 Da) : H-ISQAVHAAHAEINEAGR-OH(肽掃描)

細胞：

- DO11.10 mLAG-3：以慢病毒載體轉導以過度表現小鼠LAG-3的DO11.10 T細胞(見以上)

- A20：表現第II類MHC的BALB/c B細胞淋巴瘤株(ATCC, TIB-208)

【0149】於200 μ l實驗培養基內製備Fcabs或基準mAb之稀釋。Fcabs係以1:1(170 μ l + 170 μ l)與 4×10^5 /ml DO11.10 LAG-3細胞於實驗培養基內混合以及於5% CO₂、37°C下培育歷時1小時。 2×10^5 個A20細胞/ml實驗培

養基與1 μ M OVA胜肽一起培育30 min.。360 μ l的A20細胞+OVA混合物添加至360 μ l的DO11.10 LAG-3細胞/Fcab混合。細胞繼而於深孔平盤內混合以及與200 μ l的混合/孔一起培養於96-圓底平盤。篩選係以一式三份方式來分析。細胞係於5% CO₂、37°C下培育歷時24小時。收集上清液且用小鼠IL-2 ELISA套組(eBioscience, 88-7024-88或R&D systems, SM2000)遵循製造商的指示予以分析。使用平盤讀數器及Gen5軟體, BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去570 nm的吸光度值(校正)。計算細胞介素濃度的標準曲線係根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體, BioTek)。繪製mIL-2濃度vs Fcab或基準mAb的log濃度的圖以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。結果顯示於表11及圖2內。

表11：代理者抗LAG-3 Fcabs於DO11.10 T細胞活化分析內之EC₅₀值及最大IL-2釋放

對小鼠 LAG-3 專一的代理者 Fcabs(有 LALA 突變)及基準抗小鼠 LAG-3 mAb, C9B7W	EC ₅₀ (nM)	最大 IL-2 釋放 (pg/ml)
FS18-7-108-29	1.9	205
FS18-7-108-35	1.8	176
C9B7W	5.1	48

【0150】 小鼠代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs於T細胞活化分析中顯示出顯著的活性且效能在2 nM的範圍內。代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs具有比基準抗小鼠LAG-3抗體更高的效能，從改良的EC₅₀及更高4倍的IL-2釋放最大活化

可以看出。與基準相比，此等Fcabs改良的效能及最大活化預期通過改良的LAG-3抑制作用而導致鼠類功效研究中改良的活性。

2.3 呈假 mAb² 形式之 FS18-7-9 於食蟹獼猴 LAG-3 DO11.10 T細胞活化分析中的活性

【0151】包含如以上所述的LALA突變、呈假mAb²形式之最重要的Fcabs中之一者，FS18-7-9係於食蟹獼猴LAG-3 DO11.10為基的T細胞活化分析中進行測試。

【0152】細胞培養基及胜肽：

- DO11.10細胞培養基：DMEM(Gibco, 61965-026) 10% FBS(Gibco, 10270-106)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco, 11360-070)、1 µg/ml嘌呤黴素(Gibco, A11138-03)

- 實驗培養基：沒有嘌呤黴素之完全DO11.10培養基。

- A20細胞培養基：DMEM(Gibco, 61965-026) 10% FBS(Gibco, 10270-106)、1 mM丙酮酸鈉(Gibco, 11360-070)、1 µg/ml嘌呤黴素(Gibco, A11138-03)

- OVA 胜 肽 (MW=1773.9 Da) : H-ISQAVHAAHAEINEAGR-OH(肽掃描)

細胞：

- DO11.10 cynoLAG-3：以慢病毒載體轉導以過度表現食蟹獼猴LAG-3的DO11.10 T細胞(見以上)

- LK 35.2 PLVX：以空的慢病毒(pLVX)載體轉導的B細胞融合瘤；

【0153】於實驗培養基內製備呈假 mAb² 形式之

FS18-7-9 Fcab(FS18-7-9/4420LALA)或基準 mAb 之稀釋。DO11.10細胞(0.3×10^6 個細胞/ml)係以1:1比率與3 x 終濃度的抗體混合。抗體與細胞係於5% CO₂、37℃下培育歷時1小時。 3×10^5 個細胞/ml實驗培養基之LK 35.2細胞係與1.5 μM之OVA胜肽一起培育30 min.。將70 μl的LK 35.2細胞+OVA添加至140 μl的DO11.10/抗體。細胞係於5% CO₂、37℃下培育歷時24小時。收集上清液且用小鼠 IL-2 ELISA 套組 (eBioscience, 88-7024-88 或 R&D systems, SM2000)遵循製造商的指示予以分析。使用平盤讀數器及Gen5軟體，BioTek於450 nm下讀取平盤。450 nm的吸光度值減去570 nm的吸光度值(校正)。計算細胞介素濃度的標準曲線係根據四參數邏輯曲線擬合(Gen5軟體，BioTek)。繪製mIL-2濃度vs呈假mAb²形式之Fcab或基準mAb的log濃度的圖以及產生的曲線係以GraphPad Prism、使用log(促效劑)vs反應方程式來擬合。結果顯示於表12及圖3內。

表12：抗LAG-3 Fcabs於食蟹獼猴DO11.10T細胞活化分析內之EC₅₀值及最大IL-2釋放

呈假 mAb ² 形式之 FS18-7-9 Fcab 或基準抗人類 LAG-3 mAb	EC ₅₀ (nM)	最大 IL-2 釋 放(pg/ml)
FS18-7-9/4420LALA	5.6	608
25F7	11.4	430

【0154】呈假mAb²形式之FS18-7-9 Fcab於T細胞活化分析中顯示出顯著的活性及5.6 nM之效能。具體而言，呈假 mAb² 形式之 FS18-7-9 Fcab 具有比基準抗人類

LAG-3抗體更高的對抗食蟹獼猴LAG-3之效能，此可以從改良的EC₅₀及更高的IL-2釋放最大活化看出。與基準相比，呈假mAb²形式之Fcab對於人類及cyno-LAG-3之EC₅₀及最大活化，當使用T細胞活化分析來判定時，是更相似的(基準對於cyno-LAG-3具有比Fcab更低的EC₅₀，但是對於人類-LAG-3於T細胞活化分析具有相似的EC₅₀)。因而預期使用，例如呈假mAb²形式之Fcabs之食蟹獼猴的研究結果將更能預測人類病患的反應。舉例而言，設若較高的效能導致較高的毒性，則當於食蟹獼猴模式內進行測試時預期會看見此情況，而於食蟹獼猴帶有比人類更低效能的分子在開始人類病患試驗之前不會看見此情況。

實施例3-呈mAb²形式之Fcabs於活體內抗腫瘤功效

3.1 製備用於小鼠活體內測試之mAb²

製備含代理者抗小鼠LAG-3 Fcab，FS18-7-108-29之mAb²。mAb²分子包含對鼠類CD73(TY11.8)、鼠類TIM-3(RMT3-23)、鼠類CSF-1R(AFS98)或鼠類CTLA-4(9D9)專一的Fab區域，以及使用MC38同基因小鼠腫瘤生長模式來測試活體內抗腫瘤活性。Fab序列來源如下：

大鼠抗小鼠TIM-3抗體

殖株名- RMT3-23

參考文獻-Nakayama, M等人，2009

小鼠抗小鼠CTLA-4抗體

殖株名- 9D9

參考文獻-專利申請案 US 2011/0044953 A1

大鼠抗小鼠CSF-1R抗體

殖株名- AFS98

參考文獻- Sudo T,等人1995

大鼠抗小鼠CD73抗體

殖株名- TY11.8

參考文獻- Yamashita, Y.等人1998

【0155】為了生產活體內實驗之對照抗體，以上來源的各者之可變異重區域係與人類IgG1(G1m17)恆定區域連結，以上來源的各者之可變異輕區域係經由人類κ J-區域1(除了9D9是使用小鼠κ J-區域1之外)與人類恆定區域(Km1)連結。活體內研究之mAb²係藉由以FS18-7-108-29取代以上所述經改革的建構物之CH3域來產生。

3.2 mAb²於MC38同基因腫瘤模式內的活性

【0156】此實驗使用MC38同基因腫瘤模式，因已知MC38腫瘤為高度免疫性導致腫瘤環境及腫瘤周圍之免疫細胞上的LAG-3表現增高。

【0157】年齡8-10週大且各自稱重為20-25 g之C57BL/6雌性小鼠(Charles River)於研究開始前休息一週。所有的動物都被切出微缺口(micro-chipped)且給予獨一無二的識別器。每群有10隻小鼠。MC38結腸癌細胞株(S. Rosenberg, NIH)初步被擴增、儲存，然後由IDEXX BioResearch使用IMPACT I程序來預篩選病原體並且顯

示為無病原體。自-150 °C 儲存解凍MC38細胞且添加至含10% FCS(Gibco, 10270-106)之20 ml DMEM(Gibco, 61965-026)的T175組織培養燒瓶內。各動物於左側接受皮下注射 2×10^6 個細胞。腫瘤細胞接種7-8天後，從研究中去除此刻沒有腫瘤的小鼠。全部的mAb²分子及對照抗體都於注射前24小時之內以SEC-HPLC剖析(profiling)予以分析且檢查雜質。

【0158】mAb²分子及對照抗體係以配於PBS之10 mg/kg的終濃度注射至小鼠。各小鼠於腫瘤接種後第8、11及14天藉由腹膜內(IP)注射接受mAb²或對照抗體混合物。進行準確的腫瘤測量，於討論的合適日子執行任何藥物給藥，以及小鼠於剩餘的試驗期間接受密切觀察。用測徑器進行腫瘤體積測量以判定腫瘤的最長軸及最短軸。使用下式來計算腫瘤體積：

$$L \times (S^2) / 2$$

其中L=最長軸；S=最短軸

【0159】於第25天認為腫瘤負荷接近限制時停止試驗。

【0160】如圖4中所示，全部測試的mAb²分子與IgG對照治療的小鼠相比顯示出顯著的腫瘤生長抑制。該研究顯示出於具有功能完善的免疫系統的小鼠內，LAG-3之抑制組合以TIM-3、CSF-1R、CTLA-4或CD73之抑制會導致腫瘤生長縮減，據推測是經由免疫系統增高的活性。同基因小鼠模式被接受為合適用於測試抑制治療標靶之抗腫

瘤效應的鼠類系統，以及已經廣泛地用於證實人類療法的發展。

【0161】已經顯示出CTLA-4抑制導致淋巴結內引發的(priming)T細胞增加。一旦經引發，T細胞移行至腫瘤微環境，阻斷腫瘤微環境之PD-1/PD-L1中心會提升經引發的T細胞活化，導致抗CTLA-4及抗PD-1/PD-L1組合之協同的抗腫瘤效應。此係反映在PD-1及CTLA-4組合於臨床上增高的功效。假設是LAG-3/CTLA-4 mAb²於同基因MC38腫瘤模式內所造成的深刻腫瘤抑制係通過相似的協同作用；於腫瘤位址CTLA-4增高的T細胞引發之抑制作用及LAG-3增高的T細胞活化之抑制作用。LAG-3及TIM-3之雙重抑制更適度的效應可歸因於LAG-3及TIM-3以相似的作用模式來抑止衰竭的T細胞。此等為PD-1表現於T細胞上之後的第二信號。由於仍然保持PD-1之抑制，抑制TIM-3及LAG-3只能達成輕微的結果。

【0162】巨噬細胞於維持免疫抑止的腫瘤環境是很關鍵的。由於抑制巨噬細胞分化及消除存活信號，CSF-1R之靶定導致腫瘤相關巨噬細胞減少。假設是LAG-3/CSF-1R mAb²於同基因MC38腫瘤模式內所造成的深刻腫瘤抑制係通過相似的協同作用，起因於放鬆腫瘤環境內巨噬細胞誘發的免疫抑止允許了LAG-3抗體使腫瘤所在的T細胞活化增高。CSF-1R及檢查點抑制劑之組合已經於臨床上評估，其將協助告知組合CSF-1R及LAG-3抑制之可行性。阻斷CD73亦導致巨噬細胞之抑制，然而

CD73/LAG-3 mAb²之中等程度的腫瘤抑止效應暗示抗CD73可能為較不有效力的巨噬細胞抑制劑。既然代理者抗小鼠LAG-3 Fcabs於序列上與抗人類Fcabs的該等如此密切相關(及衍生自相同的親代抗人類LAG-3 Fcab)，儘管人類及鼠類LAG-3之間同源性的差異，其等二者還是會結合非常相似的LAG-3抗原決定位(分別為小鼠及人類)。因此，用含代理者抗小鼠LAG-3 Fcab之mAb²治療小鼠後於其等體內觀察到的結果，預期可預測用含抗人類LAG-3 Fcab之mAb²進行的人類病患之治療。

實施例5：Fcab治療對於T細胞LAG-3表現的效應

【0163】稱為FS18-29/4420之含LALA突變的LAG-3/假mAb²，FS18-7-108-29/4420(序列辨識編號：132及85)、含LALA突變的基準PD-L1 mAb S1(序列辨識編號：122及119)以及FS18-29/4420及S1之組合，對於TIL LAG-3表現的效應係予以測試。

【0164】植入當天，收穫在對數期生長(匯集(Confluency)~75%)之培養的MC38.OVA細胞且以 1×10^7 個細胞/mL的濃度再懸浮於PBS內。腫瘤開始首先使用異氟醚麻醉各動物，繼而將 1×10^6 個MC38.OVA細胞(0.1 mL懸浮液)予以皮下植入至各測試動物的左側內。腫瘤細胞植入11天之後使用決定性的隨機選擇方法，隨機選擇動物至具有32至62.5 mm³的個別腫瘤體積之五組之內。動物係於腫瘤接種後第12、14及16天以10 mg/kg抗體或mAb²給藥，以及於腫瘤接種後第19及23天從三隻動物/組採集

腫瘤。使用GentleMACS™解離器來分離腫瘤與細胞隨後通過70 μ m細胞過濾器予以篩分以獲得單一細胞懸浮液。於96孔平盤上 1×10^6 個細胞/孔予以再懸浮於FACS緩衝液加上1:3000成活力染色劑及Fc阻斷物(block) (抗-CD16/32抗體)。FACS分析的細胞係使用包括對抗CD43、CD8a、CD4、FoxP3及LAG-3的標示抗體之Master Mix予以染色。關於FoxP3細胞內染色，使細胞固定及滲透化(permeabilized)然後用FoxP3抗體染色。樣本係以Canto II流式細胞儀及補償基質(compensation matrix)來進行以及計數最少500,000個事件。

【0165】在這實驗中，在已經投與第三劑量的抗體/假mAb²後，於對照及非對照治療之間看見腫瘤生長的區分但是於腫瘤尺寸之間有很大的差距可能扭曲結果之前的時候，檢查TILs之LAG-3表現。在這個時間點，用FS18-29/4420及S1之組合治療的動物，發現TILs上之LAG-3表現顯著減少。具體而言，如圖5中所示，於第23天FS18-29/4420及S1之組合予以治療後CD8、CD4及FoxP3腫瘤浸潤淋巴細胞(TILs)上的LAG-3表現減少，而FS18-29/4420或S1個別投與治療對於TILs上之LAG-3表現的功效非常少或沒有功效。

【0166】此等結果顯示出LAG-3及PD-L1之雙重抑制對於減少TILs的LAG-3表現是必需的，因在用對抗LAG-3或PD-L1之單一製劑測試的動物沒有看見此現象。不希望受理論束縛，認為雙重抗-LAG-3及抗-PD-L1

治療導致TILs上LAG-3的表現減少，藉此減少LAG-3之抑制效應且允許TILs克服衰竭。一旦TILs變成活化的，預期其等將能辨識腫瘤表現的新抗原且發動反應對抗它，並藉此減少腫瘤負荷。

序列表

Fcab FS18-7-9環區域的胺基酸序列

FS18-7-9 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-9 CD環- SNGQPENNY (序列辨識編號：2)

FS18-7-9 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-9 CH3域的核苷酸序列 (序列辨識編號：4)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-9 CH3域之CHO密碼子最佳化的核苷酸序列(序列辨識編號：136)

GGCCAGCCCCGGGAACCCCAGGTGTACAACTGC
CTCCATCCTGGGATGAGCCCTGGGGCGAGGATGT

GTCTCTGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCT
CCGATATCGCCGTGGAATGGGAGAGCAACGGCCA
GCCCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTG
CTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA
GCTGACAGTGCCCTACGACAGATGGGTGTGGCCC
GACGAGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCT
GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG
AGCCCCGGC

Fcab FS18-7-9 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：5)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-9 CH2及CH3域的
胺基酸序列 (序列辨識編號：6)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-9 CH2及CH3域的胺基酸
序列 (序列辨識編號：7)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS

HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-32環區域的胺基酸序列

FS18-7-32 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-32 CD環- SNGQPENNY (序列辨識編號：8)

FS18-7-32 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-32 CH3域之核苷酸序列 (序列辨識編號：9)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGAAATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-32 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：10)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSE
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV

PYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-32 CH2及CH3域的胺基酸序列 (序列辨識編號：11)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSEIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-32 CH2及CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：12)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSEIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-33環區域的胺基酸序列

FS18-7-33 AB環– WDEPWGED(序列辨識編號：1)

FS18-7-33 CD環 – SNGQPEDNY(序列辨識編號：13)

FS18-7-33 EF環– PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-33 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：14)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
 CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
 CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
 GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
 GCCGGAGGACAACACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
 CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
 GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
 GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
 GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
 TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-33 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：15)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPEDNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLT
 VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-33 CH2及CH3域
 的胺基酸序列 (序列辨識編號：16)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPEDNYKTTTPVLDS DGSFFLYS
 KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-33 CH2及CH3域的胺基

酸序列(序列辨識編號：17)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-36環區域的胺基酸序列

FS18-7-36 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-36 CD環- SNGQPENNY (序列辨識編號：18)

FS18-7-36 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-36 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：19)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA
GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTACTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-36 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：20)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
 DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSYFLYSKLT
 VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
 包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-36 CH2及CH3域的
 的CH2+CH3的胺基酸序列(序列辨識編號：21)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSYFLYS
 KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-36 CH2及CH3域的胺基
 酸序列(序列辨識編號：22)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
 VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
 KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
 YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSYFLYS
 KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
 SPG

Fcab FS18-7-58環區域的胺基酸序列

FS18-7-58 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-58 CD環- SNGYPEIEF (序列辨識編號：23)

FS18-7-58 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-58 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：24)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGTA
TCCAGAAATCGAATTCAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCTTATGATAGGTGGGTTTGGCCGG
ATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
CACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGT
CTCCGGGT

Fcab FS18-7-58 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：25)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGYPEIEFKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
PYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-58 CH2及CH3域的
胺基酸序列(序列辨識編號：26)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYPEIEFKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-58 CH2及CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：27)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYPEIEFKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS

PG

Fcab FS18-7-62環區域的胺基酸序列

FS18-7-62 AB環– WDEPWGED (序列辨識編號：1)
FS18-7-62 CD環– SNGIPEWNY (序列辨識編號：28)
FS18-7-62 EF環– PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-62 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：29)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAT
CCCAGAATGGAACTATAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG

TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-62 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：30)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGIPEWNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-62 CH2及CH3域的
胺基酸序列(序列辨識編號：31)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGIPEWNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-62 CH2及CH3域的胺基
酸序列(序列辨識編號：32)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGIPEWNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-65環區域的胺基酸序列

FS18-7-65 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-65 CD環- SNGYAEYNY (序列辨識編號：33)

FS18-7-65 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-65 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：34)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGTA
TGCAGAATATAACTATAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-65 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：35)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGYAEYNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-65 CH2及CH3域
的胺基酸序列(序列辨識編號：36)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGYAEYNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-65 CH2及CH3域的胺基
酸序列(序列辨識編號：37)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYAEYNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-78環區域的胺基酸序列

FS18-7-78 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-78 CD環- SNGYKEENY (序列辨識編號：38)

FS18-7-78 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-78 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：39)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGTA
TAAAGAAGAAAACATAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG

GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-78 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：40)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGYKEENYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-78 CH2及CH3域
的胺基酸序列(序列辨識編號：41)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYKEENYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-78 CH2及CH3域的胺基
酸序列(序列辨識編號：42)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYKEENYKTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL

SPG

Fcab FS18-7-88環區域的胺基酸序列

FS18-7-88 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-88 CD環- SNGVPELNV (序列辨識編號：43)

FS18-7-88 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-88 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：44)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGGT
TCCAGAACTGAACGTTAAGACCACGCCTCCCGTG
CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-88 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：45)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGVPELNVKTTPVLDSGDSFFLYSKLT
VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-88 CH2及CH3域
的胺基酸序列(序列辨識編號：46)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGVPELNVKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-88 CH2及CH3域的胺基
酸序列(序列辨識編號：47)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGVPELNVKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

Fcab FS18-7-95環區域的胺基酸序列

FS18-7-95 AB環- WDEPWGED (序列辨識編號：1)

FS18-7-95 CD環- SNGYQEDNY (序列辨識編號：48)

FS18-7-95 EF環- PYDRWVWPDE (序列辨識編號：3)

Fcab FS18-7-95 CH3域之核苷酸序列(序列辨識編號：49)

GGCCAGCCTCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCTGGGATGAGCCGTGGGGTGAAGACGT
CAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCA
GCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGTA
TCAGGAAGATAACTATAAGACCACGCCTCCCGTG

CTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAA
GCTCACCGTGCCGTATGATAGGTGGGTTTGGCCG
GATGAGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT
GCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGT

Fcab FS18-7-95 CH3域的胺基酸序列(序列辨識編號：50)

GQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGYQEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的Fcab FS18-7-95 CH2及CH3域的
胺基酸序列(序列辨識編號：51)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGYQEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWVWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

沒有LALA突變的Fcab FS18-7-95 CH2及CH3域的胺基
酸序列(序列辨識編號：52)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGYQEDNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVPYDRWWWPDEFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL
SPG

野生型人類IgG1 CH2域的胺基酸序列(序列辨識編號：53)

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAK

包含“LALA突變”(劃底線)的人類IgG1 CH2域的胺基酸
序列(序列辨識編號：54)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAK

沒有LALA突變的“野生型”Fcab CH2及CH3域的胺基酸
序列(序列辨識編號：55)。

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVELTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG

包含LALA突變(劃底線)的“野生型”Fcab CH2及CH3域的

胺基酸序列(序列辨識編號：56)

APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY
PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS
PG

人類IgG1鉸鏈區域的胺基酸序列(序列辨識編號：57)

EPKSCDKTHTCPPCP

人類IgG1截斷的鉸鏈區域的胺基酸序列(序列辨識編號：
58)

TCPPCP

包含 LALA 突變(劃底線)的抗小鼠 LAG-3 Fcab
FS18-7-108-29的胺基酸序列(序列辨識編號：59)

CH3 域係以斜體顯示。CH3 域的AB、CD及EF環以粗體顯
示並劃底線。

TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSWDEPWGEDVSLT
CLVKGFYPSDIVVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVPFERWMWPDEFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

沒有LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-29的
胺基酸序列(序列辨識編號：60)

CH3域係以斜體顯示。CH3域的AB、CD及EF環以粗體顯示並劃底線。

TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS**WDEPWGED**VSLT
CLVKGFYPSDIVVEWE**SNGQPENNY**KTTTPVLDSGGS
FFLYSKLTV**PFERWMWPDE**FSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

包含LALA突變(劃底線)的抗小鼠LAG-3 Fcab
FS18-7-108-35的胺基酸序列(序列辨識編號：61)

CH3域係以斜體顯示。AB、CD及EF環區域以粗體顯示並
劃底線。

TCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS**WDEPWGED**VSLT
CLVKGFYPSDISVEWE**SNGQPENNY**KTTTPVLDSGGS
FFLYSKLTV**PFERWMWPDE**FSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

沒有LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-35的
胺基酸序列(序列辨識編號：62)

CH3 域係以斜體顯示。AB、CD 及 EF 環區域以粗體顯示並劃底線。

TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS**WDEPWGED**VSLT
CLVKGFYPSDISVEWE**SNGQPENNY**KTTTPVLDSGGS
FFLYSKLTV**PFERWMWPDEF**SCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-9/4420 的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：63)
CDRs 的位置劃底線，以及 AB、CD 及 EF 環序列為粗體並劃底線。LALA 突變的位置為粗體。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVAS**GFTFSDYWMN**
WVRQSPEKGLEWVAQ**IRNKPYNYET**YYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCT**TGSYYGM**
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
S**WDEPWGED**VSLTCLVKGFYPSDIAVEWE**SNGQP**

ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWWWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-9/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：64)
CDRs的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWWWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-32/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：65)
CDRs的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN

WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSEIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

抗人類LAG-3/FITC mAb² FS18-7-32的重鏈之胺基酸序
列/沒有LALA突變(序列辨識編號：66)

CDRs的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSEIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-33/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：67)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
EDNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-33/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：68)

CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
EDNYKTTTPVLDSFGSFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-36/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：69)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ

SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSYFLYSKLTVPPYDRWVWPD
EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
 FS18-7-36/4420 的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：70)
 CDRs 的位置劃底線，以及 AB、CD 及 EF 環序列為粗體並
 劃底線。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
 WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
 TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSYFLYSKLTVPPYDRWVWPD

EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb² FS18-7-58/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：71) CDRs的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。LALA突變的位置為粗體。

**EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES**SNGY****P**
EIEFKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTV**PYDRWVWPDE**
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG**

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb² FS18-7-58/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：72) CDRs的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。

**EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF**

TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGYP
EIEFKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包 含 LALA 突 變 的 抗 人 類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-62/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：73)
CDRs 的 位 置 劃 底 線 ， 以 及 AB 、 CD 及 EF 環 序 列 為 粗 體 並
劃 底 線 。 LALA 突 變 的 位 置 為 粗 體 。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG

KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGIP
EWNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
 FS18-7-62/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：74)
 CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
 劃底線。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
 WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
 TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGIP
EWNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
 FS18-7-65/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：75)
 CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並

劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGYA
EYNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-65/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：76)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。

EVKLDDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV

DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGYA
EYNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
 FS18-7-78/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：77)
 CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
 劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
 WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
 TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGY
KEENYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb² FS18-7-78/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：78) CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGY
KEENYKTTTPVLDSGDFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb² FS18-7-88/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：79) CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM

DYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGVP
ELNVKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變的抗人類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-88/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：80)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGVP
ELNVKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVPYDRWVWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包 含 LALA 突 變 的 抗 人 類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-95/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：81)
CDRs 的 位 置 劃 底 線 ， 以 及 AB 、 CD 及 EF 環 序 列 為 粗 體 並
劃 底 線 。 LALA 突 變 的 位 置 為 粗 體 。

EVKLD ETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLTP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGY
QEDNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒 有 LALA 突 變 的 抗 人 類 LAG-3/FITC mAb²
FS18-7-95/4420的重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：82)
CDRs 的 位 置 劃 底 線 ， 以 及 AB 、 CD 及 EF 環 序 列 為 粗 體 並
劃 底 線 。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSNGY
QEDNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPYDRWVWPD
EFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

包含LALA突變的抗FITC mAb 4420的重鏈之胺基酸序列
(序列辨識編號：83)

CDRs的位置劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有LALA突變的抗FITC mAb 4420的重鏈之胺基酸序列
(序列辨識編號：84)

CDRs的位置劃底線。

EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDYWMN
WVRQSPEKGLEWVAQIRNKPYNYETYYSDSVKGRF
TISRDDSKSSVYLQMNNLRVEDMGIYYCTTGSYYGM
DYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

抗FITC mAb 4420的輕鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：
85)

CDRs的位置劃底線。

DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNT
YLRWYLQKPGQSPKVLIIYKVSNRFS~~GV~~PDRFSGSGS
GTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPWTFGGGK
LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR
GEC

有 LALA 突變之抗小鼠 LAG-3/PD-L1 mAb²
FS18-7-108-29/S1重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：86)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVQLVESGGGLVQP~~GG~~SLRLSCAASGFTFSDSWIHW
VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTIS
ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF
DYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESSNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPFERWMWPDE
FSCSVMH~~EAL~~HNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變之抗小鼠 LAG-3/PD-L1 mAb²
 FS18-7-108-29/S1重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：87)
 CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
 劃底線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW
 VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTIS
 ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCCARRHWPGGF
DYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDIVVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVPFERWMWPDE
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

有 LALA 突變之抗小鼠 LAG-3/PD-L1 mAb²
 FS18-7-108-35/S1重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：88)
 CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
 劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW
 VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTIS
 ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCCARRHWPGGF

DYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSWDEPWGEDVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQP
ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVPFERWMWPDE
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有 LALA 突變之抗小鼠 LAG-3/PD-L1 mAb²
FS18-7-108-35/S1重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：89)
CDRs 的位置劃底線，以及AB、CD及EF環序列為粗體並
劃底線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHW
VRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTIS
ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGF
DYWGQGLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP

PS**WDEPWGED**VSLTCLVKGFYPSDISVEWE**SNGQP**
ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTV**PFERWMWPDE**
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

有LALA突變之抗小鼠PD-L1 mAb S1重鏈之胺基酸序列
(序列辨識編號：90)

CDRs的位置劃底線。LALA突變的位置為粗體。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDSWIHW**
VRQAPGKGLEWVAW**ISPYGGSTYY**ADSVKGRFTIS
ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARRHWPGGF**
DYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP
KDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

沒有LALA突變之抗小鼠PD-L1 mAb S1重鏈之胺基酸序
列(序列辨識編號：91)

CDRs的位置劃底線。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**GFTFSDSWIHW**
VRQAPGKGLEWVAW**ISPYGGSTYY**ADSVKGRFTIS

ADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCCARRHWPGGF
DYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP
 KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
 EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
 PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
 NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF
 SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

抗小鼠PD-L1 mAb S1輕鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：92)

CDRs的位置劃底線。

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWY
 QQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTL
 TISSLQPEDFATYYCQQYLFTPPTFGQGTKVEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
 KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

抗人類LAG-3 mAb 25F7重鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：93)

CDRs的位置劃底線。

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWN

WIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSL
 DTSKNQFSLKLRSVTAADTA VYYCAFGYSDYEYNW
 FDPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
 AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
 QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
 VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN
 GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
 PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

抗人類LAG-3 mAb 25F7輕鏈之胺基酸序列(序列辨識編號：94)

CDRs的位置劃底線。

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQ
 QKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT
 ISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGNTNLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
 QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
 KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

人類LAG-3之胺基酸序列(序列辨識編號：95)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGA EVPVWA
 QEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSG

PPAAAPGHPLAPGHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGP
GGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARR
ADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPP
GSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRV
PVRESPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRD
GFNVSIMYNLTVLGLEPPTPLTVYAGAGSRVGLPCR
LPAGVGTRSFLTAKWTPPGGGPDLLVTGDNGDFTL
RLEDVSQAQAGTYTCHIHLEQQQLNATVTLAIITVT
PKSFGSPGSLGKLLCEVTPVSGQERFVWSSLDTPSQ
RSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAV
YFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLL
LLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQS
KIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

小鼠LAG-3之胺基酸序列 (序列辨識編號：96)

MREDLLLGFLLLGLLWEAPVVSSGPGKELPVVWAQ
EGAPVHLPCSLKSPNLDPNFLRRGGVIWQHQPDSGQ
PTPIPALDLHQGMPSRQPAPGRYTVLSVAPGGLRS
GRQPLHPHVQLEERGLQRGDFSLWLRPALRTDAGE
YHATVRLPNRALSCSLRLRVGQASMIASPSGVLKLS
DWVLLNCSFSRPDRPVSVHWFQGQNRVPVYNsprH
FLAETFLLLQVSPLDSGTWGCVLTYRDGFNVsITY
NLKVLGLEPVAPLTVYAAEGSRVELPCHLPPGVGTP
SLLIakWTPPGGGPELPVAGKSGNFTLHLEAVGLAQ
AGTYTCSIHLQGQQLNATVTLAVITVTPKSFGLPGS

RGKLLCEVTPASGKERFVWRPLNNLSRSCPGPVLEI
QEARLLAERWQCQLYEGQRLLGATVYAAESSSGAH
SARRISGDLKGGHLVLVLILGALSFLLVAGAFGFH
WWRKQLLLRRFSALEHGIQPFPAQRKIEELERELET
EMGQEPEPEPEPQLEPEPRQL

食蟹獼猴LAG-3之胺基酸序列(序列辨識編號：97)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPPQPGAEISVVWAQ
EGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGP
PAAAPGHPPVPGHRPAAPYSWGPRPRRYTVLSVGP
GGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARR
ADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPP
GSLRTSDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRSRGQGRVP
VQGSPHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCILTYRD
GFNVSIMYNLTVLGLEPATPLTVYAGAGSRVELPCR
LPPAVGTQSFLTAKWAPPGGGPDLLVAGDNGDFTL
RLEDVSQAQAGTYICHIRLQGQQLNATVTLAIITVTP
KSFGSPGSLGKLLCEVTPASGQEHFVWSPLNTPSQR
SFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAY
FTELSSPGAQRSGRAPGALRAGHLPLFLILGVLFLLL
LVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKI
EELEQEPELEPEPELERELGPEPEPGPEPEPEQL

參考資料

本說明書所提及之所有文件係以其等之整體藉此併入
以作為參考資料。

Bae J, Lee SJ, Park CG, Lee YS, Chun T. Trafficking of LAG-3 to the surface on activated T cells via its cytoplasmic domain and protein kinase C signaling. *J Immunol.* 193(6),3101-12 (2014).

Baecher-Allan C, Wolf E, Hafler DA. MHC class II expression identifies functionally distinct human regulatory T cells. *J Immunol.* 176(8),4622-31 (2006).

Bedzyk WD, Johnson LS, Riordan GS, Voss EW Jr. Comparison of Variable Region Primary Structures within an Anti-Fluorescein Idiotypic Family. *Biol. Chem.* 264, 1565-1569 (1989).

Bedzyk WD, Herron JN, Edmundson AB, Voss EW Jr. Active site structure and antigen binding properties of idiotypically cross-reactive anti-fluorescein monoclonal antibodies. *J Biol Chem.* 265(1),133-8 (1990).

Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, Daëron M. Specificity and affinity of human Fcγ receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses, *Blood*, 113, 3716-25, (2009).

Camisaschi C, Casati C, Rini F, Perego M, De Filippo A, Triebel F, Parmiani G, Belli F, Rivoltini L, Castelli C. LAG-3 expression defines a subset of

CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J Immunol.* 184(11),6545-51 (2010).

Demeure, C. E., Wolfers, J., Martin-Garcia, N., Gaulard, P. & Triebel, F. T Lymphocytes infiltrating various tumour types express the MHC class II ligand lymphocyte activation gene-3 (LAG-3): role of LAG-3/MHC class II interactions in cell-cell contacts. *European Journal of Cancer* 37, 1709-1718 (2001).

Durham NM, Nirschl CJ, Jackson CM, Elias J, Kochel CM, Anders RA, Drake CG. Lymphocyte Activation Gene 3 (LAG-3) modulates the ability of CD4 T cells to be suppressed in vivo. *PLoS One.* 9(11), e109080 (2015).

Gandhi MK, Lambley E, Duraiswamy J, Dua U, Smith C, Elliott S, Gill D, Marlton P, Seymour J, Khanna R. Expression of LAG-3 by tumor-infiltrating lymphocytes is coincident with the suppression of latent membrane antigen-specific CD8+ T cell function in Hodgkin lymphoma patients. *Blood* 108(7),2280-9 (2006).

Huard B, Mastrangeli R, Prigent P, et al. Characterization of the major histocompatibility complex class II binding site on LAG-3 protein. *Proc*

Natl Acad Sci USA 94,5744-9 (1997).

Liang B, Workman C, Lee J, Chew C, Dale BM, Colonna L, Flores M, Li N, Schweighoffer E, Greenberg S, Tybulewicz V, Vignali D, Clynes R. Regulatory T cells inhibit dendritic cells by lymphocyte activation gene-3 engagement of MHC class II.J Immunol. 180(9),5916-26 (2008).

Nakayama M, Akiba H, Takeda K, Kojima Y, Hashiguchi M, Azuma M, Yagita H, Okumura K. Tim-3 mediates phagocytosis of apoptotic cells and cross-presentation. Blood. 113(16).3821-3 (2009).

Sega EI, Leveson-Gower DB, Florek M, Schneidawind D, Luong RH, Negrin RS. Role of lymphocyte activation gene-3 (Lag-3) in conventional and regulatory T cell function in allogeneic transplantation.PLoS One. 9(1), e86551 (2014).

Sudo T, Nishikawa S, Ogawa M, Kataoka H, Ohno N, Izawa A, Hayashi S, Nishikawa S. Functional hierarchy of c-kit and c-fms in intramarrow production of CFU-M. Oncogene. 11(12),2469-76 (1995).

Wherry EJ. T cell exhaustion. Nat Immunol. 12(6),492-9 (2011).

Wolchok J et al; Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma.N Engl J Med. 369(2),122-33

(2013)

Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, Bankoti J, Selby M, Nirschl CJ, Bettini ML, Gravano DM, Vogel P, Liu CL, Tansombatvisit S, Grosso JF, Netto G, Smeltzer MP, Chaux A, Utz PJ, Workman CJ, Pardoll DM, Korman AJ, Drake CG, Vignali DA. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res.* 72(4),917-2 (2012).

Workman CJ, Vignali DA. Negative regulation of T cell homeostasis by lymphocyte activation gene-3 (CD223). *J Immunol.* 174(2),688-95 (2005).

Workman CJ, Vignali DA. The CD4-related molecule, LAG-3 (CD223), regulates the expansion of activated T cells. *Eur J Immunol.* 33(4),970-9 (2003).

Xu D, Alegre ML, Varga SS, Rothermel AL, Collins AM, Pulito VL, Hanna LS, Dolan KP, Parren PW, Bluestone JA, Jolliffe LK, Zivin RA. In vitro characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies. *Cell. Immunol.* 200, 16–26 (2000)

Yamashita Y, Hooker SW, Jiang H, Laurent AB, Resta R, Khare K, Coe A, Kincade PW, Thompson LF. CD73 expression and fyn-dependent signaling on murine

lymphocytes. Eur J Immunol. 28(10),2981-90 (1998).

序列表

<110> F星貝塔有限公司

<120> 結合物件(一)

<130> TEK/CP7282114

<140> PCT/EP2017/065052

<141> 2017-06-20

<150> US 62/352470

<151> 2016-06-20

<160> 99

<170> Patent In版本3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FS18-7-9 AB環

<400> 1

Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp
1 5

<210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FS18-7-9 CD環

<400> 2

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
1 5

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> FS18-7-9 EF環

<400> 3

Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
1 5 10

<210> 4

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> Fcab FS18-7-9 CH3域的核苷酸序列

<400> 4
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgaaat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatgtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 5

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Fcab FS18-7-9 CH3域的胺基酸序列

<400> 5

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 6
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-9 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 6

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 7
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-9 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 7

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-32 CD環

<400> 8

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
1 5

<210> 9
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-32 CH3域之核苷酸序列

<400> 9
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgaaat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatgtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 10
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-32 CH3域的胺基酸序列

<400> 10

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Glu Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 11
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-32 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 11

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Glu Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

- <210> 12
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-32 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 12

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Glu Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 13
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-33 CD環

<400> 13

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn Tyr
1 5

<210> 14
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-33 CH3域之核苷酸序列

<400> 14
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggcagcc ggaggacaac tacaagacca cgctccccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatggtg ggttttggccg 240

gatgagttct catgtcccgat gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 15
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> Fcab FS18-7-33 CH3域的胺基酸序列

<400> 15

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 16

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-33 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 16

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 17
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-33 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 17

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-36 CD環

<400> 18

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
1 5

<210> 19
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-36 CH3域之核苷酸序列

<400> 19
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct acttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatagggt ggitttgccg 240

gatgagtttc catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 20
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-36 CH3域的胺基酸序列

<400> 20

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 21
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-36 CH2及CH3域的CH2+CH3胺基酸序列

<400> 21

Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1			5				10						15		
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
		20					25					30			
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		35					40					45			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	50					55					60				
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His
65					70					75					80
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
			85						90					95	
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
		100						105						110	
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro
		115					120					125			
Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	130					135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155					160
Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Leu
			165						170					175	
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Pro	Tyr	Asp	Arg	Trp	Val	Trp	Pro	Asp	Glu
		180						185					190		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
		195					200					205			

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 22
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-36 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 22

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 23
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-58 CD環

<400> 23

Ser Asn Gly Tyr Pro Glu Ile Glu Phe
1 5

<210> 24
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-58 CH3域之核苷酸序列

<400> 24
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggtatcc agaaatcgaa ttcaagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgcctt atgatatggtg ggttttggccg

gatgagtttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc

ctctccctgt ctccgggt

240

300

318

<210> 25

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Fcab FS18-7-58 CH3域的氨基酸序列

<400> 25

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp

1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe

20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Pro Glu

35 40 45

Ile Glu Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro

65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100 105

<210> 26

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-58 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 26

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Pro Glu Ile Glu
145 150 155 160

Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 27
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-58 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 27

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Pro Glu Ile Glu
145 150 155 160

Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-62 CD環

<400> 28

Ser Asn Gly Ile Pro Glu Trp Asn Tyr
1 5

<210> 29
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-62 CH3域之核苷酸序列

<400> 29
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggaatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggatccc agaattggaac tataagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatgtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-62 CH3域的氨基酸序列

<400> 30

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Ile Pro Glu
35 40 45

Trp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

第24頁，共137頁(序列表)

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 32
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-62 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 32

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Ile Pro Glu Trp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 33
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-65 CD環

<400> 33

Ser Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Tyr
1 5

<210> 34
<211> 318

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-65 CH3域之核苷酸序列

<400> 34
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggaatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggtatgc agaataaac tataagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatggtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-65 CH3域的胺基酸序列

<400> 35

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Ala Glu
35 40 45

Tyr Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 36
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-65 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 36

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 37
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-65 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 37

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 38
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-78 CD環

<400> 38

Ser Asn Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Tyr
1 5

<210> 39
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-78 CH3域之核苷酸序列

<400> 39
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggtataa agaagaaaac tataagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatatgtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 40
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-78 CH3域的胺基酸序列

<400> 40

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Lys Glu
35 40 45

Glu Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 41
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-78 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 41

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Lys Glu Glu Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 42
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-78 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 42

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Lys Glu Glu Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-88 CD環

<400> 43

Ser Asn Gly Val Pro Glu Leu Asn Val
1 5

<210> 44
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-88 CH3域之核苷酸序列

<400> 44
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggaiga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggggttcc agaactgaac gttaagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtgccgt atgatagggt ggtttggccg 240

gatgagttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 45
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-88 CH3域的胺基酸序列

<400> 45

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Val Pro Glu
35 40 45

Leu Asn Val Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 46
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-88 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 46

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Val Pro Glu Leu Asn
145 150 155 160

Val Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

- <210> 47
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-88 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 47

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	
			20					25						30		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	
		35					40					45				
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	
	50					55					60					
Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	
65					70					75					80	
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	
			85						90					95		
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	
		100						105					110			
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro	
		115					120					125				
Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	
	130					135					140					
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Val	Pro	Glu	Leu	Asn	
145				150					155						160	
Val	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	
			165						170				175			
Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Pro	Tyr	Asp	Arg	Trp	Val	Trp	Pro	Asp	Glu	
		180						185					190			
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	
		195				200					205					
Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly									
	210					215										

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> FS18-7-95 CD環

<400> 48

Ser Asn Gly Tyr Gln Glu Asp Asn Tyr
1 5

<210> 49
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-95 CH3域之核苷酸序列

<400> 49
ggccagcctc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cctgggaatga gccgtggggt 60

gaagacgtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag 120

tgggagagca atgggtatca ggaagataac tataagacca cgcctcccgt gctggactcc 180

gacggctcct tcttctctta cagcaagctc accgtgccgt atgatatggtg ggtttggccg 240

gatgagttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 300

ctctccctgt ctccgggt 318

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-95 CH3域的胺基酸序列

<400> 50

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Gln Glu
35 40 45

Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
100 105

<210> 51
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的Fcab FS18-7-95 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 51

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Gln Glu Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 52
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的Fcab FS18-7-95 CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 52

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro
115 120 125

Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Tyr Gln Glu Asp Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 53
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 野生型人類IgG1 CH2域的胺基酸序列

<400> 53

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 54
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 包含"LALA突變"的人類IgG1 CH2域的胺基酸序列

<400> 54

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 55

<211> 216

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變的"野生型"Fcab CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 55

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 56
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的"野生型"Fcab CH2及CH3域的胺基酸序列

<400> 56

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 57
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IgG1鉸鏈區域的胺基酸序列

<400> 57

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 58
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類IgG1截斷的鉸鏈區域的胺基酸序列

<400> 58

Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5

<210> 59
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 包含LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-29的胺基酸序列

<400> 59

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Val Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu Arg
180 185 190

Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 60
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-29的胺基酸序列

<400> 60

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Val Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu Arg
180 185 190

Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 61
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-35的胺基酸序列

<400> 61

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu Arg
180 185 190

Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 62
<211> 222
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗小鼠LAG-3 Fcab FS18-7-108-35的胺基酸序列

<400> 62

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
1 5 10 15

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
20 25 30

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
35 40 45

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
50 55 60

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
65 70 75 80

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
85 90 95

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
100 105 110

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
115 120 125

Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu
130 135 140

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser Asn
145 150 155 160

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
165 170 175

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu Arg
180 185 190

Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215 220

<210> 63
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-9/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 63

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165					170					175					
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180					185					190					
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195					200					205					
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245					250					255					
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260					265					270					
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275					280					285					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290					295					300					
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
325					330					335					

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 64
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-9/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 64

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245				250				255							
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260				265				270							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275				280				285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290				295				300							
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305				310				315				320			
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
325				330				335							
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
340				345				350							
Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
355				360				365							
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
370				375				380							
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385				390				395				400			
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Pro	Tyr	Asp
405				410				415							
Arg	Trp	Val	Trp	Pro	Asp	Glu	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala
420				425				430							
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	
435				440				445							

<210> 65
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-32/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 65

Glu	Val	Lys	Leu	Asp	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1			5					10					15		
Pro	Met	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
		20						25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Gln	Ile	Arg	Asn	Lys	Pro	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asp
	50					55					60				
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65				70						75				80	
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr
			85					90						95	
Tyr	Cys	Thr	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
		100						105					110		
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115						120				125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130					135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150						155				160	

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Glu Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 66
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-32的重鏈之胺基酸序列/沒有LALA突變

<400> 66

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65					70					75					80
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr
				85					90					95	
Tyr	Cys	Thr	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
			115					120				125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130					135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150						155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165					170						175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
			180					185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			245						250				255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		260						265				270			

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Glu Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

- <210> 67
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-33/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 67

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 68
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-33/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 68

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 69
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-36/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 69

Glu	Val	Lys	Leu	Asp	Glu	Thr	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1			5					10					15		
Pro	Met	Lys	Leu	Ser	Cys	Val	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr
		20						25					30		
Trp	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ser	Pro	Glu	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40						45			
Ala	Gln	Ile	Arg	Asn	Lys	Pro	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asp
50					55					60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65				70					75					80	
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr
			85					90						95	
Tyr	Cys	Thr	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
		100					105						110		
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115					120					125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130					135						140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150						155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165					170						175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180						185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195					200							205			

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 70

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-36/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 70

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
115				120				125							
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130				135				140							
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150				155				160			
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165				170				175							
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180				185				190							
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195				200				205							
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210				215				220							
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225				230				235				240			
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245				250				255							
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260				265				270							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275				280				285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290				295				300							
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305				310				315				320			

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 71
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-58/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 71

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	
225					230					235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245					250					255		
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
			260						265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		275							280				285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
	290						295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305					310					315					320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
				325						330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
			340						345					350		
Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	
		355						360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	
	370							375				380				
Asn	Gly	Tyr	Pro	Glu	Ile	Glu	Phe	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	
385					390					395					400	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Pro	Tyr	Asp	
				405						410				415		
Arg	Trp	Val	Trp	Pro	Asp	Glu	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	
			420						425					430		

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 72
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-58/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 72

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Pro Glu Ile Glu Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 73
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-62/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 73

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala	Gln	Ile	Arg	Asn	Lys	Pro	Tyr	Asn	Tyr	Glu	Thr	Tyr	Tyr	Ser	Asp
50					55					60					
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Ser	Ser
65				70						75				80	
Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Asn	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Met	Gly	Ile	Tyr
			85					90						95	
Tyr	Cys	Thr	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
		100						105					110		
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
	115							120				125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130						135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150						155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165					170						175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180						185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210						215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			245						250					255	

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Ile Pro Glu Trp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

201831513

<210> 74
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-62/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 74

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165					170					175					
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180					185					190					
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195					200					205					
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245					250					255					
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260					265					270					
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275					280					285					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290					295					300					
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
325					330					335					
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
340					345					350					
Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
355					360					365					

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Ile Pro Glu Trp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 75

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-65/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 75

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 76
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-65/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 76

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 77
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-78/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 77

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr	Cys	Thr	Gly	Ser	Tyr	Tyr	Gly	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
100				105				110							
Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
115				120				125							
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130				135				140							
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150				155				160			
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165				170				175							
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180				185				190							
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195				200				205							
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210				215				220							
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225				230				235				240			
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245				250				255							
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260				265				270							
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275				280				285							
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290				295				300							

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Lys Glu Glu Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 78
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-78/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 78

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230				235					240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
			260					265						270	
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280						285		
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315				320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
			340					345					350		
Pro	Pro	Ser	Trp	Asp	Glu	Pro	Trp	Gly	Glu	Asp	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
		355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				
Asn	Gly	Tyr	Lys	Glu	Glu	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385					390					395				400	
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Pro	Tyr	Asp
				405					410					415	

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 79
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-88/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 79

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Val Pro Glu Leu Asn Val Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 80
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-88/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 80

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Val Pro Glu Leu Asn Val Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 81
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-95/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 81

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	
145					150					155					160	
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	
				165					170						175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	
			180						185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	
		195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	
		210					215						220			
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	
225						230					235				240	
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	
				245						250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	
			260						265					270		
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	
		275							280				285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	
		290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	
305						310					315				320	
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	
				325						330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	
			340					345						350		

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Gln Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 82
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗人類LAG-3/FITC mAb2 FS18-7-95/4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 82

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Tyr Gln Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp
405 410 415

Arg Trp Val Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 83
<211> 447

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含LALA突變的抗FITC mAb 4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 83

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 84
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變的抗FITC mAb 4420的重鏈之胺基酸序列

<400> 84

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Val Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Ser Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 85
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗FITC mAb 4420輕鏈之胺基酸序列

<400> 85

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Arg Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Val Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 86

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 有LALA突變之抗小鼠LAG-3/PD-L1 mAb2 FS18-7-108-29/S1之重鏈之胺基酸序列

<400> 86

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130					135					140					
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145					150					155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165					170					175					
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180					185					190					
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195					200					205					
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
210					215					220					
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
245					250					255					
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
260					265					270					
Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
275					280					285					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
290					295					300					
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr
325					330					335					

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Val Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu
405 410 415

Arg Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 87

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變之抗小鼠LAG-3/PD-L1 mAb2 FS18-7-108-29/S1之重鏈之胺基酸序列

<400> 87

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Val Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu
405 410 415

Arg Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 88
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 有LALA突變之抗小鼠LAG-3/PD-L1 mAb2 FS18-7-108-35/S1之重鏈之胺基酸序列

<400> 88

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu
405 410 415

Arg Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 89

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 沒有LALA突變之抗小鼠LAG-3/PD-L1 mAb2 FS18-7-108-35/S1之重鏈之胺基酸序列

<400> 89

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Ala	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Arg	His	Trp	Pro	Gly	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
			100					105					110		
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ala	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
		115					120					125			
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
	130					135					140				
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150						155					160
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
			165					170						175	
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
		180						185					190		
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
	195						200					205			
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr
	210					215					220				
His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
			245						250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro
		260						265					270		

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Trp Asp Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Phe Glu
405 410 415

Arg Trp Met Trp Pro Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

- <210> 90
- <211> 447
- <212> PRT
- <213> 人工序列

<220>
<223> 有LALA突變之抗小鼠PD-L1 mAb S1重鏈之胺基酸序列

<400> 90

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 91
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 沒有LALA突變之抗小鼠PD-L1 mAb S1重鏈之胺基酸序列

<400> 91

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗小鼠PD-L1 mAb S1輕鏈之胺基酸序列

<400> 92

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Ser	Thr	Ala
			20					25					30		
Val	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Ser	Ala	Ser	Phe	Leu	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65				70						75				80	
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Leu	Phe	Thr	Pro	Pro
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
		100						105					110		
Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			
Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				
Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145				150						155				160	
Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
			165						170					175	
Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr
		180						185					190		
Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys	Ser
		195					200					205			

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 93

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗人類LAG-3 mAb 25F7重鏈之胺基酸序列

<400> 93

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Ser Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Leu Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Phe Gly Tyr Ser Asp Tyr Glu Tyr Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 94
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗人類LAG-3 mAb 25F7輕鏈之胺基酸序列

<400> 94

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Asn Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 95

<211> 525

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人類LAG-3之胺基酸序列

<400> 95

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val
20 25 30

Trp Ala Gln Glu Gly Ala Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile
35 40 45

Pro Leu Gln Asp Leu Ser Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln
50 55 60

His Gln Pro Asp Ser Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu
65 70 75 80

Ala Pro Gly Pro His Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro
85 90 95

Arg Arg Tyr Thr Val Leu Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly
100 105 110

Arg Leu Pro Leu Gln Pro Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln
115 120 125

Arg Gly Asp Phe Ser Leu Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala
130 135 140

Gly Glu Tyr Arg Ala Ala Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys
145 150 155 160

Arg Leu Arg Leu Arg Leu Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro
165 170 175

Gly Ser Leu Arg Ala Ser Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser
180 185 190

Arg Pro Asp Arg Pro Ala Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln
195 200 205

Gly Arg Val Pro Val Arg Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser
210 215 220

Phe Leu Phe Leu Pro Gln Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly
225 230 235 240

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val
275 280 285

Gly Thr Arg Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Thr Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His
325 330 335

Leu Gln Glu Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Val Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser
370 375 380

Leu Asp Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln
405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Pro Ala Gly
435 440 445

His Leu Leu Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Ser Leu Leu Leu Leu
450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
500 505 510

Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Gln Leu
515 520 525

- <210> 96
- <211> 521
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 小鼠LAG-3之胺基酸序列

- <400> 96

Met	Arg	Glu	Asp	Leu	Leu	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Leu	Gly	Leu	Leu	Trp
1				5					10					15	
Glu	Ala	Pro	Val	Val	Ser	Ser	Gly	Pro	Gly	Lys	Glu	Leu	Pro	Val	Val
			20					25					30		
Trp	Ala	Gln	Glu	Gly	Ala	Pro	Val	His	Leu	Pro	Cys	Ser	Leu	Lys	Ser
		35					40					45			
Pro	Asn	Leu	Asp	Pro	Asn	Phe	Leu	Arg	Arg	Gly	Gly	Val	Ile	Trp	Gln
	50					55					60				
His	Gln	Pro	Asp	Ser	Gly	Gln	Pro	Thr	Pro	Ile	Pro	Ala	Leu	Asp	Leu
65					70					75				80	
His	Gln	Gly	Met	Pro	Ser	Pro	Arg	Gln	Pro	Ala	Pro	Gly	Arg	Tyr	Thr
				85					90					95	
Val	Leu	Ser	Val	Ala	Pro	Gly	Gly	Leu	Arg	Ser	Gly	Arg	Gln	Pro	Leu
			100					105					110		
His	Pro	His	Val	Gln	Leu	Glu	Glu	Arg	Gly	Leu	Gln	Arg	Gly	Asp	Phe
		115						120				125			
Ser	Leu	Trp	Leu	Arg	Pro	Ala	Leu	Arg	Thr	Asp	Ala	Gly	Glu	Tyr	His
	130					135						140			
Ala	Thr	Val	Arg	Leu	Pro	Asn	Arg	Ala	Leu	Ser	Cys	Ser	Leu	Arg	Leu
145					150					155					160
Arg	Val	Gly	Gln	Ala	Ser	Met	Ile	Ala	Ser	Pro	Ser	Gly	Val	Leu	Lys
			165						170					175	
Leu	Ser	Asp	Trp	Val	Leu	Leu	Asn	Cys	Ser	Phe	Ser	Arg	Pro	Asp	Arg
		180						185					190		
Pro	Val	Ser	Val	His	Trp	Phe	Gln	Gly	Gln	Asn	Arg	Val	Pro	Val	Tyr
		195					200					205			

Asn Ser Pro Arg His Phe Leu Ala Glu Thr Phe Leu Leu Leu Pro Gln
210 215 220

Val Ser Pro Leu Asp Ser Gly Thr Trp Gly Cys Val Leu Thr Tyr Arg
225 230 235 240

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Thr Tyr Asn Leu Lys Val Leu Gly Leu
245 250 255

Glu Pro Val Ala Pro Leu Thr Val Tyr Ala Ala Glu Gly Ser Arg Val
260 265 270

Glu Leu Pro Cys His Leu Pro Pro Gly Val Gly Thr Pro Ser Leu Leu
275 280 285

Ile Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Glu Leu Pro Val Ala
290 295 300

Gly Lys Ser Gly Asn Phe Thr Leu His Leu Glu Ala Val Gly Leu Ala
305 310 315 320

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys Ser Ile His Leu Gln Gly Gln Gln Leu
325 330 335

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Val Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
340 345 350

Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
355 360 365

Ser Gly Lys Glu Arg Phe Val Trp Arg Pro Leu Asn Asn Leu Ser Arg
370 375 380

Ser Cys Pro Gly Pro Val Leu Glu Ile Gln Glu Ala Arg Leu Leu Ala
385 390 395 400

Glu Arg Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Glu Gly Gln Arg Leu Leu Gly Ala
405 410 415

Thr Val Tyr Ala Ala Glu Ser Ser Ser Gly Ala His Ser Ala Arg Arg
420 425 430

Ile Ser Gly Asp Leu Lys Gly Gly His Leu Val Leu Val Leu Ile Leu
435 440 445

Gly Ala Leu Ser Leu Phe Leu Leu Val Ala Gly Ala Phe Gly Phe His
450 455 460

Trp Trp Arg Lys Gln Leu Leu Leu Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu His
465 470 475 480

Gly Ile Gln Pro Phe Pro Ala Gln Arg Lys Ile Glu Glu Leu Glu Arg
485 490 495

Glu Leu Glu Thr Glu Met Gly Gln Glu Pro Glu Pro Glu Pro Glu Pro
500 505 510

Gln Leu Glu Pro Glu Pro Arg Gln Leu
515 520

<210> 97
<211> 533
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 食蟹獼猴LAG-3之胺基酸序列

<400> 97

Met Trp Glu Ala Gln Phe Leu Gly Leu Leu Phe Leu Gln Pro Leu Trp
1 5 10 15

Val Ala Pro Val Lys Pro Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val
20 25 30

Trp	Ala	Gln	Glu	Gly	Ala	Pro	Ala	Gln	Leu	Pro	Cys	Ser	Pro	Thr	Ile
35				40				45							
Pro	Leu	Gln	Asp	Leu	Ser	Leu	Leu	Arg	Arg	Ala	Gly	Val	Thr	Trp	Gln
50				55				60							
His	Gln	Pro	Asp	Ser	Gly	Pro	Pro	Ala	Ala	Ala	Pro	Gly	His	Pro	Pro
65				70				75				80			
Val	Pro	Gly	His	Arg	Pro	Ala	Ala	Pro	Tyr	Ser	Trp	Gly	Pro	Arg	Pro
85				90				95							
Arg	Arg	Tyr	Thr	Val	Leu	Ser	Val	Gly	Pro	Gly	Gly	Leu	Arg	Ser	Gly
100				105				110							
Arg	Leu	Pro	Leu	Gln	Pro	Arg	Val	Gln	Leu	Asp	Glu	Arg	Gly	Arg	Gln
115				120				125							
Arg	Gly	Asp	Phe	Ser	Leu	Trp	Leu	Arg	Pro	Ala	Arg	Arg	Ala	Asp	Ala
130				135				140							
Gly	Glu	Tyr	Arg	Ala	Thr	Val	His	Leu	Arg	Asp	Arg	Ala	Leu	Ser	Cys
145				150				155				160			
Arg	Leu	Arg	Leu	Arg	Val	Gly	Gln	Ala	Ser	Met	Thr	Ala	Ser	Pro	Pro
165				170				175							
Gly	Ser	Leu	Arg	Thr	Ser	Asp	Trp	Val	Ile	Leu	Asn	Cys	Ser	Phe	Ser
180				185				190							
Arg	Pro	Asp	Arg	Pro	Ala	Ser	Val	His	Trp	Phe	Arg	Ser	Arg	Gly	Gln
195				200				205							
Gly	Arg	Val	Pro	Val	Gln	Gly	Ser	Pro	His	His	His	Leu	Ala	Glu	Ser
210				215				220							
Phe	Leu	Phe	Leu	Pro	His	Val	Gly	Pro	Met	Asp	Ser	Gly	Leu	Trp	Gly
225				230				235				240			

Cys Ile Leu Thr Tyr Arg Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn
245 250 255

Leu Thr Val Leu Gly Leu Glu Pro Ala Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala
260 265 270

Gly Ala Gly Ser Arg Val Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val
275 280 285

Gly Thr Gln Ser Phe Leu Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly
290 295 300

Pro Asp Leu Leu Val Ala Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu
305 310 315 320

Glu Asp Val Ser Gln Ala Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg
325 330 335

Leu Gln Gly Gln Gln Leu Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr
340 345 350

Val Thr Pro Lys Ser Phe Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu
355 360 365

Cys Glu Val Thr Pro Ala Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro
370 375 380

Leu Asn Thr Pro Ser Gln Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala
385 390 395 400

Gln Glu Ala Gln Leu Leu Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln
405 410 415

Gly Glu Arg Leu Leu Gly Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser
420 425 430

Pro Gly Ala Gln Arg Ser Gly Arg Ala Pro Gly Ala Leu Arg Ala Gly
435 440 445

His Leu Pro Leu Phe Leu Ile Leu Gly Val Leu Phe Leu Leu Leu Leu
450 455 460

Val Thr Gly Ala Phe Gly Phe His Leu Trp Arg Arg Gln Trp Arg Pro
465 470 475 480

Arg Arg Phe Ser Ala Leu Glu Gln Gly Ile His Pro Pro Gln Ala Gln
485 490 495

Ser Lys Ile Glu Glu Leu Glu Gln Glu Pro Glu Leu Glu Pro Glu Pro
500 505 510

Glu Leu Glu Arg Glu Leu Gly Pro Glu Pro Glu Pro Gly Pro Glu Pro
515 520 525

Glu Pro Glu Gln Leu
530

<210> 98
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 包含C端離胺酸的Fcab FS18-7-9 CH3域之胺基酸序列

<400> 98

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Trp Asp
1 5 10 15

Glu Pro Trp Gly Glu Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Tyr Asp Arg Trp Val Trp Pro
65 70 75 80

Asp Glu Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 99
<211> 318
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> Fcab FS18-7-9 CH3域之CHO密碼子最佳化的核苷酸序列

<400> 99
ggccagcccc gggaacccca ggtgtacaca ctgcctccat cctgggatga gccctggggc 60

gaggatgtgt ctctgacctg tctcgtgaaa ggcttctacc cctccgatat cgccgtggaa 120

tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggactcc 180

gacggctcat tcttctgtga cagcaagctg acagtgcctt acgacagatg ggtgtggccc 240

gacgagttct cctgtccctg gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 300

ctgtccctga gccccggc 318



【發明摘要】

【中文發明名稱】

結合物件(一)

【英文發明名稱】

BINDING MEMBERS (1)

【中文】

本發明係有關於結合淋巴細胞活化基因3(LAG-3)的專一性結合物件。該專一性結合物件較佳包含一種LAG-3抗原結合位址，其可座落於該專一性結合物件的CH3域之二或更多結構環內。該專一性結合物件於舉例而言，癌症療法方面獲得應用。

【英文】

The present invention relates to specific binding members which bind to lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3). The specific binding members preferably comprise a LAG-3 antigen-binding site which may be located in two or more structural loops of a CH3 domain of the specific binding member. The specific binding members of the invention find application, for example, in cancer therapy.

【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】
(無)

【特徵化學式】
(無)

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種結合淋巴細胞活化基因3(LAG-3)的專一性結合物件，其包含一LAG-3抗原結合位址座落於該專一性結合物件的一CH3域內，其中該LAG-3結合位址包含胺基酸序列WDEPWGED(序列辨識編號：1)及PYDRWVWPDE(序列辨識編號：3)，以及其中該胺基酸序列WDEPWGED係座落於該CH3域之一第一結構環內以及該胺基酸序列PYDRWVWPDE係座落於該CH3域之一第二結構環內。

【第2項】 如請求項1之專一性結合物件，其中該LAG-3抗原結合位址包含序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列於AB環內，以及序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列於該CH3域之EF環內。

【第3項】 如請求項1或2之專一性結合物件，其中：

(i)序列辨識編號：1內列出的該胺基酸序列係座落於該CH3域之殘基11至18；及/或

(ii)序列辨識編號：3內列出的該胺基酸序列係座落於該CH3域之殘基92至101；

其中該胺基酸殘基編號係根據ImMunoGeneTics(IMG)編號方式。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之專一性結合物件，其中該LAG-3抗原結合位址進一步包含下列序列中的一者：

(i) SNGQPENNY (序列辨識編號：2、8及18)；

- (ii) SNGQPEDNY (序列辨識編號：13)；
- (iii) SNGYPEIEF (序列辨識編號：23)；
- (iv) SNGIPEWNY (序列辨識編號：28)；
- (v) SNGYAEYNY (序列辨識編號：33)；
- (vi) SNGYKEENY (序列辨識編號：38)；
- (vii) SNGVPELNV (序列辨識編號：43)；或
- (viii) SNGYQEDNY (序列辨識編號：48)。

【第5項】 如請求項4之專一性結合物件，其中該LAG-3抗原結合位址包含序列辨識編號：2、8、13、18、23、28、33、38、43或48內列出的該胺基酸序列於該CH3域之CD環內。

【第6項】 如請求項5之專一性結合物件，其中該LAG-3抗原結合位址包含序列辨識編號：2、28或38內列出的該胺基酸序列於該CH3域之CD環內。

【第7項】 如請求項4之專一性結合物件，其中該LAG-3抗原結合位址包含序列辨識編號：2內列出的該胺基酸序列於該CH3域之CD環內。

【第8項】 如請求項4至7中任一項之專一性結合物件，其中序列辨識編號：2、8、13、18、23、28、33、38、43或48內列出的該胺基酸序列係座落於該專一性結合物件的該CH3域之殘基43至78，其中該等殘基係根據IMGT編號方式進行編號。

【第9項】 如請求項1至8中任一項之專一性結合物件，其中該CH3域為一人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 CH3

域。

【第10項】如請求項9之專一性結合物件，其中該CH3域為一人類IgG1 CH3域。

【第11項】如請求項1至10中任一項之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：5、10、15、20、25、30、35、40、45或50內列出的該CH3域。

【第12項】如請求項11之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：5、30或40內列出的該CH3域。

【第13項】如請求項12之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：5內列出的該CH3域。

【第14項】如請求項1至13中任一項之專一性結合物件，其中該專一性結合物件進一步包含一CH2域。

【第15項】如請求項14之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4的該CH2域。

【第16項】如請求項15之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含人類IgG1的該CH2域。

【第17項】如請求項16之專一性結合物件，其中該CH2域具有序列辨識編號：53或序列辨識編號：54內列出的序列。

【第18項】如請求項1至17中任一項之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：6、7、11、12、16、17、21、22、26、27、31、32、36、37、41、

42、46、47、51或52內列出的序列。

【第19項】如請求項18之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：6、7、31、32、41或42內列出的序列。

【第20項】如請求項19之專一性結合物件，其中該專一性結合物件包含序列辨識編號：6或7內列出的序列。

【第21項】如請求項1至20中任一項之專一性結合物件，其進一步包含一免疫球蛋白鉸鏈區或其部分，於該CH2域的N端。

【第22項】如請求項21之專一性結合物件，其中該鉸鏈區或其部分為一人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4鉸鏈區或其部分。

【第23項】如請求項22之專一性結合物件，其中該鉸鏈區或其部分為一人類IgG1鉸鏈區或其部分。

【第24項】如請求項23之專一性結合物件，其中該鉸鏈區或其部分具有序列辨識編號：57或序列辨識編號：58內列出的序列。

【第25項】如請求項1至24中任一項之專一性結合物件，其中該專一性結合物件進一步包含一第二抗原結合位址。

【第26項】如請求項25之專一性結合物件，其中該第二抗原結合位址為一CDR-為基的抗原結合位址。

【第27項】如請求項25或26之專一性結合物件，其中該專一性結合物件為一抗體分子。

【第28項】如請求項27之抗體分子，其中該抗體分子為一人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子。

【第29項】如請求項28之抗體分子，其中該抗體分子為一人類IgG1分子。

【第30項】如請求項27至29中任一項之抗體分子，其中該抗體分子之該CDR-為基的抗原結合位址係與一為免疫系統調控劑之分子結合。

【第31項】如請求項30之抗體分子，其中該免疫系統調控劑為一免疫調控受體或一免疫調控受體的配體。

【第32項】如請求項30之抗體分子，其中該CDR-為基的抗原結合位址係專一於一為免疫系統抑制劑或活化劑的分子。

【第33項】如請求項32之抗體分子，其中該CDR-為基的抗原結合位址係專一於一為免疫系統抑制劑的分子。

【第34項】如請求項30至33中任一項之抗體分子，其中該CDR-為基的抗原結合位址係專一於選自於下列所構成的群組之一抗原：胞毒型T淋巴細胞關聯性蛋白4(CTLA-4)、T細胞免疫球蛋白及含黏蛋白域-3(mucin-domain containing-3) (TIM-3)、CD73及群落刺激因子1受體(CSF1R)。

【第35項】如請求項1至34中任一項之專一性結合物件或抗體分子，其中該專一性結合物件或抗體分子係結合至一免疫系統調控劑、胞毒型分子、放射性同位素或可偵測的標示。

【第36項】如請求項35之專一性結合物件或抗體分子，其中該免疫系統調控劑或胞毒型分子是一細胞介素(cytokine)。

【第37項】一種核酸，其編碼如請求項1至36中任一項之專一性結合物件或抗體分子。

【第38項】一種載體，其包含如請求項37之核酸。

【第39項】一種重組宿主細胞，其包含如請求項32之核酸或如請求項38之載體。

【第40項】一種生產如請求項1至36中任一項之專一性結合物件或抗體分子之方法，其包含於用於生產該專一性結合物件或抗體分子的條件下培養如請求項39之重組宿主細胞。

【第41項】如請求項40之方法，其進一步包含單離及/或純化該專一性結合物件或抗體分子。

【第42項】一種藥學組成物，其包含如請求項1至36中任一項之專一性結合物件或抗體分子及一藥學上可接受的賦形劑。

【第43項】如請求項1至36中任一項之專一性結合物件或抗體分子，供用於一治療一病患癌症的方法。

【第44項】一種治療一病患癌症的方法，其中該方法包含投與一治療有效量的如請求項1至36中任一項之專一性結合物件或抗體分子至該病患。

【第45項】如請求項43之供用的專一性結合物件或抗體分子或如請求項44之方法，其中該癌症係選自於下列

所構成的群組：何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、卵巢癌、前列腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、纖維肉瘤、腎細胞癌、黑色素瘤、胰臟癌、乳癌、多形性神經膠質母細胞瘤、肺癌、頭頸部癌症、胃癌、膀胱癌、子宮頸癌、子宮癌、陰門癌、睪丸癌、陰莖癌、白血病、多發性骨髓瘤、鱗狀細胞癌、睪丸癌、食道癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)及中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、肝細胞癌、鼻咽癌、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)及間皮瘤。

【第46項】如請求項43至45中任一項之供用的專一性結合物件或抗體分子或方法，其中該方法進一步包含投與一抗腫瘤疫苗至該病患。

【第47項】如請求項43至45中任一項之供用的專一性結合物件或抗體分子或方法，其中該方法進一步包含投與一化學治療藥物至該病患。

