



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I816715 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：107140611

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 11 月 15 日

(51)Int. Cl. :            **C07K16/24 (2006.01)**                    **A61K39/395 (2006.01)**  
                           **A61P35/00 (2006.01)**                    **C12N15/13 (2006.01)**  
                           **C12N15/63 (2006.01)**

(30)優先權：2017/11/17      美國                                    62/587,604

(71)申請人：美商默沙東有限責任公司(美國) MERCK SHARP &amp; DOHME LLC      (US)

美國新澤西州雷維市東林肯大道 126 號郵政信箱 2000 號

(72)發明人：米爾 麥可 A MEEHL, MICHAEL A. (US)；布蘭迪許 飛利浦 E BRANDISH,  
 PHILIP E. (US)；斐亞達 迪爾曼 羅倫斯 FAYADAT-DILMAN, LAURENCE  
 (US)；關 維若妮卡 JUAN, VERONICA (US)；米茲科斯奇 卡爾  
 MIECZKOWSKI, CARL (US)；辛 拉提卡 SINGH, LATIKA (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 8901281B2

期刊 Yaghoub Safdari, et al.; "Antibody humanization methods - a review and update", Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, Vol. 29, No. 2, 無, 2013, pages 175-186

期刊 Hongcheng Liu, et al., "In vitro and in vivo modifications of recombinant and human IgG antibodies", MAbs, Vol.6, Issue 5, 無, 30 October 2014, pages 1145-1154

期刊 Angela Vasaturo, et al., "Clinical implications of co-inhibitory molecule expression in the tumor microenvironment for DC vaccination: a game of stop and go", Front Immunol., Vol 4, Article 417, 無, December 2013, doi: 10.3389/fimmu.2013.00417

期刊 Anne Waschbisch, et al., "Interferon Beta and Vitamin D Synergize to Induce Immunoregulatory Receptors on Peripheral Blood Monocytes of Multiple Sclerosis Patients", PLoS ONE, Vol.9, 無, 31 December 2014, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115488>

審查人員：吳思瑩

申請專利範圍項數：23 項      圖式數：15      共 370 頁

(54)名稱

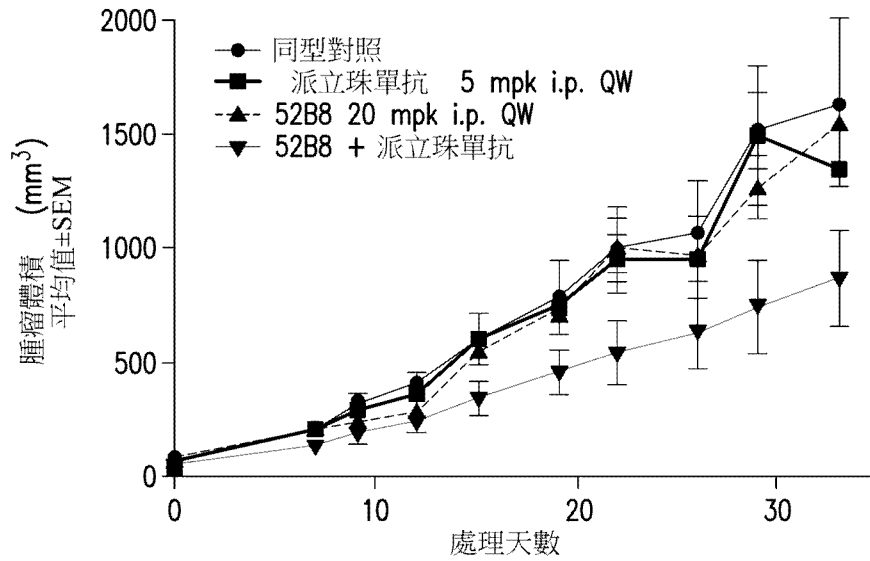
對免疫球蛋白樣轉錄本 3(ILT3)具特異性之抗體及其用途

(57)摘要

本發明描述對免疫球蛋白樣轉錄本 3 (ILT3)具特異性之人源化非混雜單株抗體，ILT3 亦稱為白血球免疫球蛋白樣受體子族 B 成員 4 (LILRB4)。

Humanized, non-promiscuous monoclonal antibodies specific for immunoglobulin-like transcript 3 (ILT3), also known as Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4 (LILRB4), are described.

指定代表圖：



【圖9A】



I816715

【發明摘要】

【中文發明名稱】

對免疫球蛋白樣轉錄本3(ILT3)具特異性之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES SPECIFIC FOR IMMUNOGLOBULIN-LIKE  
TRANSCRIPT 3 (ILT3) AND USES THEREOF

【中文】

本發明描述對免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)具特異性之人源化非混雜單株抗體，ILT3亦稱為白血球免疫球蛋白樣受體子族B成員4 (LILRB4)。

【英文】

Humanized, non-promiscuous monoclonal antibodies specific for immunoglobulin-like transcript 3 (ILT3), also known as Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4 (LILRB4), are described.

【指定代表圖】

圖9A

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

對免疫球蛋白樣轉錄本3(ILT3)具特異性之抗體及其用途

### 【英文發明名稱】

ANTIBODIES SPECIFIC FOR IMMUNOGLOBULIN-LIKE  
TRANSCRIPT 3 (ILT3) AND USES THEREOF

### 【技術領域】

【0001】 本發明提供對免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)具特異性之非混雜單株抗體，ILT3為在骨髓免疫細胞表面上表現之抑制性受體。

### 【先前技術】

【0002】 免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3) (命名為CD85k且亦稱為白血球免疫球蛋白樣受體子族B成員4 (LILRB4)及白血球免疫球蛋白樣受體5 (LIR-5))係I型膜蛋白，其含有基於細胞質免疫受體酪胺酸之抑制基元(ITIM)基元且參與免疫反應下調(Cella等人，J Exp Med. 185 (10): 1743-51 (1997)；Samaridis等人，Eur J Immunol. 27 (3): 660-665 (1997))。ILT3之表現在致耐受樹突狀細胞上上調。此基因為白血球免疫球蛋白樣受體(LIR)家族之成員，其係在染色體區域19q13.4之基因簇中發現。所編碼之蛋白質屬於LIR受體之子族B類，其含有兩個或四個細胞外免疫球蛋白域，一個跨膜域及二至四個ITIM。

【0003】 ILT3係由骨髓抗原呈現細胞(APC)，諸如單核細胞、巨噬細胞及樹突狀細胞選擇性表現，例如在IL-10或維生素D<sub>3</sub>存在下分化之單核細胞衍生之樹突狀細胞。ILT3係由447個胺基酸組成，其具有約47kD之預測分子量。ILT3之胺基末端部分以23個胺基酸之疏水信號肽開始，其

後接著由兩個C<sub>2</sub>型免疫球蛋白超家族域組成之細胞外結構域，並具有SEQ ID NO:1中所示缺少C-末端His標籤之胺基酸序列。(恆河猴ILT3細胞外結構域具有SEQ ID NO:2中所示之胺基酸序列)。ILT3之推定跨膜域係由21個胺基酸組成，其後接著167個胺基酸之長細胞質區域，其特徵在於存在間隔26個胺基酸殘基之基元，且使人聯想到在作為蛋白酪胺酸磷酸酶SHP-1之結合位點的KIR (自然-殺手細胞Ig受體)中所識別之ITIM基元。ILT3係在免疫細胞上表現，其中其與抗原呈現細胞上之MHC I類分子結合並轉導抑制免疫反應刺激之負信號。該受體亦可在抗原捕獲及呈現中起作用。認為ILT3控制炎症反應及細胞毒性，以幫助集中免疫反應並限制自身反應性。已識別出編碼ILT3之不同同型的多種轉錄本變異體。

**【0004】** 揭示用於調節ILT3活性之抗體應用於抑制移植排斥或用於治療癌症或傳染性疾病之用途的專利公開案包括美國公開案號20090202544、20150110714、20150139986及20170267759；及國際公開案號WO2013043569、WO2013181438、WO2014116846、WO2016049641、WO2016127427、WO2018089300及WO2018148494。受關注的是國際公開案號WO2017015227，其揭示CD166 (亦稱為淋巴球細胞黏附分子(ALCAM))作為ILT3之配位體，並提供治療癌症之方法，在一些實施例中包括抗CD166或ALCAM之抗體。亦受關注的是美國專利第7,777,008號及第8,901,281號，其揭示用於各種治療之單株抗體9B11，該等治療中需要上調用於抗癌治療之免疫系統並下調用於抑制移植排斥之免疫系統。

**【0005】** 雖然專利公開案揭示抗ILT3抗體，但在一些實例中未揭示特異性抗體，該等特異性抗體在一些情況下顯示係混雜的且與一或多種

ILT3相關受體(諸如LILRA6及ILT8)交叉反應。混雜抗ILT3抗體可具有脫靶效應，此可具有禁止其用於治療應用之非所欲效果。因此，需要特異性結合ILT3且對其他相關受體無可量測混雜性之抗體及抗原結合片段。

#### 【發明內容】

【0006】 本發明提供特異性結合至免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)之單株抗體及抗原結合片段，其與密切相關蛋白質(例如，ILT5、ILT7、ILT8或ILT11)無可量測結合，如藉由(i)使用10 µg/mL抗體或抗原結合片段之細胞ELISA或(ii)使用10 µg/mL抗體或抗原結合片段之Biacore所測定。在特定實施例中，該等抗體及抗原結合片段特異性結合至人類ILT3及恆河猴ILT3。此等抗體及抗原結合片段能夠拮抗ILT3活性，藉此增強樹突狀細胞活化及T細胞初敏(priming)。耐受性樹突狀細胞及髓源性抑制細胞(MDSC)亦響應於此等抗體。此外，此等抗體在人源化NSG™小鼠模型系統(The Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine)中之體內研究顯示，此等抗體可能具有降低腫瘤負荷並將細胞表型轉變為更活化狀態之能力。

【0007】 在臨床試驗樣品中，發現ILT3表現(如PD-L1、LAG3及GEP特徵)係與對抗PD-1抗體派立珠單抗(pembrolizumab)之反應性相關聯。在某些癌症類型中，循環中之可溶性ILT3亦增加。總之，本發明抗ILT3抗體可係適用於治療特定癌症，其作為單藥療法治療或與抗PD-1及/或抗PD-L1抗體組合以增強對抗PD-1或抗PD-L1抗體之反應性，特定言之用於其中癌症對抗PD-1或抗PD-L1單藥療法無反應之癌症治療。在特定實施例中，本發明提供嵌合或人源化抗ILT3抗體。在某些實施例中，該等抗體可為全人抗體，其與本文所揭示抗體競爭結合本文所揭示ILT3抗原決定

基。

**【0008】** 本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含具有重鏈互補決定區(HC-CDR)1、2及3之重鏈可變 $V_H$ 域的一、二或三個互補決定區(CDR)及具有LC-CDR1、2及3之輕鏈可變域 $V_L$ 的一、二或三個CDR，其中該抗體或抗原結合片段能夠特異性結合人類ILT3，其中該抗體或抗原結合片段之結合可藉由細胞ELISA或Biacore進行測定。

**【0009】** 在又一實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含在由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之一或多種胺基酸序列內的至少一種胺基酸。在其他實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之一或多種胺基酸序列。在其他實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之胺基酸序列。在特定實施例中，該抗原決定基係藉由氫氬交換質譜(HDX-MS)分析進行測定。

**【0010】** 本發明進一步提供結合人類ILT3之包含重鏈(HC)之抗體或抗原結合片段，其中該重鏈可變域( $V_H$ )包含重鏈互補決定區(HC-CDR)3，該HC-CDR3具有選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群的胺基酸序列，或具有與選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群之胺基酸序列存在3個、2個或1個差異的胺基酸序列。在一些實施例中，該等胺基酸序列差

異為保守性改變/置換。在特定實施例中，該結合人類ILT3之抗體或抗原結合片段包含重鏈(HC)，其中該重鏈可變域(V<sub>H</sub>)包含重鏈互補決定區(HC-CDR)3，該HC-CDR3具有選自由SEQ ID NO:23、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群的胺基酸序列，或具有與選自由SEQ ID NO:23、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群之胺基酸序列存在3個、2個或1個差異的胺基酸序列。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0011】** 在又一實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之一或多種胺基酸序列的至少一種胺基酸。在其他實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之一或多種胺基酸序列。在其他實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基或與所揭示抗體競爭結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之胺基酸序列。在特定實施例中，該抗原決定基係藉由氫氘交換質譜(HDX-MS)分析進行測定。

**【0012】** 本發明進一步提供結合人類ILT3之抗體或抗原結合片段，其包含(a)具有可變域(V<sub>H</sub>)之HC，該V<sub>H</sub>包含具有SEQ ID NO:17、47、55、63、71、79、87、95或103中所示之胺基酸序列的可變域互補決定區(HC-CDR)1；具有SEQ ID NO:18、48、56、64、72、80、88、96或104中所示之胺基酸序列的HC-CDR2；及具有SEQ ID NO:23、49、57、



65、73、81、89、97或105中所示之胺基酸序列的HC-CDR3；及其變異體，其中該等HC-CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及(b)具有可變域(V<sub>L</sub>)之輕鏈(LC)，該V<sub>L</sub>包含具有SEQ ID NO:27、50、58、66、74、82、90、98或106中所示之胺基酸序列的可變域互補決定區(LC-CDR)1；具有SEQ ID NO:43、51、59、67、75、83、91、99或107中所示之胺基酸序列的LC-CDR2；及具有SEQ ID NO:44、60、68、76、84、92、100或108中所示之胺基酸序列的LC-CDR3；及其變異體，其中該等LC-CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0013】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，HC-CDR1具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列；HC-CDR2具有SEQ ID NO:19、20或21中所示之胺基酸序列；HC-CDR3具有SEQ ID NO:23中所示之胺基酸序列；及LC-CDR1具有SEQ ID NO:34、35、36、37、38、39、40、41或42中所示之胺基酸序列；LC-CDR2具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列的；及LC-CDR3具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列；及其變異體，其中該等HC-CDR及LC-CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0014】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，HC-CDR1具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列；HC-CDR2具有SEQ ID NO:20中所示之胺基酸序列；HC-CDR3具有SEQ ID NO:23中所示之胺基酸序列；及LC-CDR1具有SEQ ID NO:SEQ ID NO:41中所示之胺基酸序列；LC-

CDR2具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列的；及LC-CDR3具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列；及其變異體，其中該等HC-CDR及LC-CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0015】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體或抗原結合片段包含(a)  $V_H$ ，其具有選自由人類 $V_{H1}$ 、 $V_{H2}$ 、 $V_{H3}$ 、 $V_{H4}$ 、 $V_{H5}$ 及 $V_{H6}$ 家族組成之群之框架及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(b)  $V_L$ ，其具有選自由人類 $V_{K1}$ 、 $V_{K2}$ 、 $V_{K3}$ 、 $V_{K4}$ 、 $V_{K5}$ 、 $V_{K6}$ 、 $V_{L1}$ 、 $V_{L2}$ 、 $V_{L3}$ 、 $V_{L4}$ 、 $V_{L5}$ 、 $V_{L6}$ 、 $V_{L7}$ 、 $V_{L8}$ 、 $V_{L9}$ 及 $V_{L10}$ 家族組成之群之框架及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0016】** 在特定實施例中，該抗體或抗原結合片段包含(a)  $V_H$ ，其具有人類 $V_{H1}$ 家族框架或其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(b)  $V_L$ ，其具有 $V_{K5}$ 家族框架或其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0017】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 HC恆定域或其與天然人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型HC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定態樣中，該恆定域可包含C-末端離胺酸或可缺少C-末端離胺酸或C-末端甘胺酸-離胺酸二肽。

【0018】 在特定實施例中，該重鏈恆定域為人類IgG1同型，其業經修飾以具有降低或最小之效應子功能。在其他態樣中，最小效應子功能係由無效應子Fc突變所致，其可包含突變N297A或D265A/N297A或由其組成，如使用Kabat編號所識別，在此情況下，最小效應子功能係由無醣基化作用所致(參見例如，SEQ ID NO:211中所示之胺基酸序列，其中N297A突變對應於胺基酸位置180；若存在，D265A突變將對應於胺基酸位置148)。在特定態樣中，IgG1業經修飾以包含L234A、L235A及D265S突變或由其組成，如使用Kabat編號所識別，以使無Fc效應子(參見例如SEQ ID NO:12或13中所示之胺基酸序列，其中L234A、L235A及D265S突變分別對應於胺基酸位置117、118及148)。

【0019】 在其他態樣中，HC恆定域為人類IgG4同型，且該同型進一步包括位於位置228 (EU編號)之絲胺酸殘基經脯胺酸置換，其對應於SEQ ID NO:9或10之位置108 (絲胺酸位於位置108)。

【0020】 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體包含人類 $\kappa$ 或 $\lambda$  LC恆定域或其與天然人類 $\kappa$ 或 $\lambda$  LC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

【0021】 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體包含(i)  $V_H$ ，其具有選自人類 $V_H1$ 、 $V_H2$ 、 $V_H3$ 、 $V_H4$ 、 $V_H5$ 及 $V_H6$ 家族之框架及人類IgG1或IgG4 HC恆定域或其與天然人類IgG1或IgG4同型HC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(ii)  $V_L$ ，其具有選自人類 $V_{\kappa}1$ 、 $V_{\kappa}2$ 、 $V_{\kappa}3$ 、 $V_{\kappa}4$ 、 $V_{\kappa}5$ 、 $V_{\kappa}6$ 、 $V_{\lambda}1$ 、 $V_{\lambda}2$ 、 $V_{\lambda}3$ 、 $V_{\lambda}4$ 、 $V_{\lambda}5$ 、 $V_{\lambda}6$ 、 $V_{\lambda}7$ 、 $V_{\lambda}8$ 、

V<sub>λ</sub>9及V<sub>λ</sub>10家族之框架及人類κ或λ LC恆定域或其與天然人類κ或λ LC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0022】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體包含(i)具有人類V<sub>H</sub>2家族框架之V<sub>H</sub>及具有人類V<sub>κ</sub>5家族框架之V<sub>L</sub>；(ii)人類IgG1或IgG4 HC恆定域或其與天然人類IgG1或IgG4同型HC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(iii)人類κLC恆定域或其與天然人類κLC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0023】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體包含(i)具有人類V<sub>H</sub>1家族框架之V<sub>H</sub>及具有人類V<sub>κ</sub>5家族框架之人類V<sub>L</sub>；(ii)人類IgG4 HC恆定域或其與天然人類IgG4同型HC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(iii)人類κLC恆定域或其與天然人類κLC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0024】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體或抗原結合片段包含V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>，其具有分別在SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:16；分別在SEQ ID NO:45及SEQ ID NO:46；分別在SEQ ID NO:53及SEQ ID

NO:54；分別在SEQ ID NO:61及SEQ ID NO:62；分別在SEQ ID NO:69及SEQ ID NO:70；分別在SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78；分別在SEQ ID NO:85及SEQ ID NO:86；分別在SEQ ID NO:93及SEQ ID NO:94；或分別在SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102中所示之胺基酸序列。

**【0025】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體或抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:117、118、119、123、124或125中所示之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及具有SEQ ID NO:126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140或141中所示之胺基酸序列的V<sub>L</sub>。

**【0026】** 在該抗體或抗原結合片段之又一實施例中，該抗體或抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:118中所示之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及具有SEQ ID NO:140中所示之胺基酸序列的V<sub>L</sub>。

**【0027】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含包含SEQ ID NO:9、10、11、12或13中所示之胺基酸序列的HC恆定域。在特定態樣中，包含SEQ ID NO:9、11、12或13中所示之胺基酸序列的HC恆定域可缺少C-末端離胺酸或C-末端甘胺酸-離胺酸二肽。在特定實施例中，該HC恆定域包含SEQ ID NO:10中所示之胺基酸序列。

**【0028】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含包含SEQ ID NO:14中所示之胺基酸序列的LC恆定域。

**【0029】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含HC，該HC包含SEQ ID NO:142、143、144、148、149、150、167、168、169、170、174、175、176、177、178、182、183、184、185、186、187、191、192或193之胺基酸序列。在特定態樣中，包含SEQ ID NO:142、143、

144、148、149、150、167、168、169、170、174或175中所示之胺基酸序列的HC可缺少C-末端離胺酸或C-末端甘胺酸-離胺酸二肽。在特定實施例中，該HC包含SEQ ID NO:143或177中所示之胺基酸序列。在特定實施例中，SEQ ID NO:177中所示之HC進一步缺少C-末端甘胺酸。

**【0030】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含LC，該LC包含SEQ ID NO:151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165或166中所示之胺基酸序列。在特定實施例中，該LC包含SEQ ID NO:165中所示之胺基酸。

**【0031】** 在該抗體之又一實施例中，該抗體包含具有SEQ ID NO:143中所示之胺基酸序列的HC及具有SEQ ID NO:165中所示之胺基酸序列的LC。在特定態樣中，包含SEQ ID NO:143中所示之胺基酸序列的HC缺少C-末端離胺酸或C-末端甘胺酸-離胺酸二肽。

**【0032】** 本發明進一步提供結合人類ILT3上之抗原決定基的嵌合、人源化或重組人類抗體或抗原結合片段，其中該抗原決定基包含在由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之胺基酸序列內的至少一種胺基酸。在又一實施例中，該嵌合、人源化或重組人類抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基，該抗原決定基包含SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之胺基酸序列。在此等實施例中，該抗原決定基係藉由氫氬交換質譜(HDX-MS)分析進行測定。

**【0033】** 本發明進一步提供結合ILT3之嵌合、人源化或重組人類抗體或抗原結合片段，其中該結合交叉阻斷包含具有SEQ ID NO:15中所示之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO:16中所示之胺基酸序列的輕鏈之抗體或與之結合競爭。在又一實施例中，交叉阻斷包含具有SEQ ID

NO:15中所示之胺基酸序列的重鏈及具有SEQ ID NO:16中所示之胺基酸序列的輕鏈之抗體或與之競爭之嵌合、人源化或重組人類抗體或抗原結合片段結合ILT3上之抗原決定基，該抗原決定基包含SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之胺基酸序列。

**【0034】** 本發明進一步提供一種組合物，其包含任一種本文所揭示或主張抗體或抗原結合片段中的一或多種及醫藥上可接受之載劑。

**【0035】** 本發明進一步提供治療個體之癌症的方法，其包括向該個體投與足以治療該個體之癌症的有效量之本文所揭示或主張抗體或抗原結合片段。

**【0036】** 在又一實施例中，該癌症為胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤或血液組織癌。

**【0037】** 本發明進一步提供治療個體之癌症的方法，其包括同時或連續地向該個體投與本文所揭示抗體或抗原結合片段與PD-1、PD-L1及/或PD-L2之一或多種抑制劑或拮抗劑的組合。在一實施例中，該PD-1拮抗劑為抗體或其抗原結合片段，其結合人類PD-1並阻斷PD1與人類PD-L1及PD-L2結合。在一實施例中，該PD-L1或PD-L2拮抗劑為抗體或其抗原結合片段，其結合人類PD-L1或PD-L2並阻斷人類PD-L1或PD-L2與PD1之結合。

**【0038】** 在又一實施例中，該抗PD1拮抗劑為抗PD-1抗體，其為尼

沃單抗(nivolumab)、派立珠單抗、塞米單抗(cemiplimab)或皮立珠單抗(pidilizumab)，該PD-L1抑制劑為度伐單抗(durvalumab)、阿特唑單抗(atezolizumab)、艾維單抗(avelumab)、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

**【0039】** 本發明進一步提供本文所揭示或主張用於治療個體之癌症的抗體或抗原結合片段。

**【0040】** 在又一實施例中，該癌症為胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤或血液組織癌。

**【0041】** 本發明進一步提供本文所揭示或主張用於治療個體之癌症的抗體或抗原結合片段，其中該治療進一步包括PD-1、PD-L1及/或PD-L2之一或多種抑制劑或拮抗劑。

**【0042】** 在一實施例中，該PD-1拮抗劑為抗體或其抗原結合片段，其結合人類PD-1並阻斷PD1與PD-L1及PD-L2結合。

**【0043】** 在一實施例中，該PD-L1或PD-L2拮抗劑為抗體或其抗原結合片段，其結合人類PD-L1或PD-L2並阻斷人類PD-L1或PD-L2與PD1結合。

**【0044】** 在又一實施例中，該抗PD-1抗體為尼沃單抗、派立珠單抗、塞米單抗或皮立珠單抗，該PD-L1抑制劑為度伐單抗、阿特唑單抗、艾維單抗、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-



0010718C或MDX-1105。

**【0045】** 本發明進一步提供本文所揭示或主張抗體或抗原結合片段之用途，其用於治療癌症。

**【0046】** 本發明進一步提供本文所揭示或主張抗體或抗原結合片段之用途，其用於製備用於治療癌症之藥劑。

**【0047】** 在又一實施例中，該癌症為胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤或血液組織癌。

**【0048】** 本發明進一步提供一種組合物，其包含上述抗體或抗原結合片段中之任一者及醫藥上可接受之載劑。在特定實施例中，該組合物包含包含具有C-末端離胺酸之重鏈之抗體及包含缺少C-末端離胺酸之重鏈之抗體的混合物。在特定實施例中，該組合物包含本文所揭示抗體，其中主要抗體形式包括具有C-末端離胺酸之重鏈。在特定實施例中，該組合物包含本文所揭示抗體，其中主要抗體形式包括缺少C-末端離胺酸之重鏈。在特定實施例中，該組合物包含本文所揭示抗體，其中該組合物中約100%之抗體包含缺少C-末端離胺酸之重鏈。

#### **【圖式簡單說明】**

**【0049】** 圖1A、圖1B、圖1C、圖1D、圖1E及圖1F顯示使用基於細胞之ELISA格式比較若干種本文所揭示抗ILT3抗體對單株抗體9B11及小鼠IgG1 (mIgG1) 之選擇性。分別用單株抗體p40B5

(LB179.40B5.1A1) 、 p49C6 (LB181.49C6.1A1) 、 及 p52B8 1b181.52B8.1B1)；抗體9B11 (美國專利第7,777,008號，其具有SEQ ID NO:33 (輕鏈)及SEQ ID NO:34 (重鏈)之胺基酸序列)、及小鼠IgG1測試表現人類ILT3 (圖1A)、恆河猴ILT3 (圖1B)、人類ILT5 (圖1C)、人類ILT7 (圖1D)、人類ILT8 (圖1E)或人類ILT11 (圖1F)之CHO-K1細胞。

【0050】 圖2A顯示mAb 10變異體之結合親和力、等電點、單體種類純度及熱穩定性量測的數據特徵。術語：「huILT3」係指人類ILT3；「rhILT3」係指恆河猴ILT3；「pI」係指等電點；「Tm」係指熱展開曲線之溫度中點；「Tagg」係指熱聚集曲線之中點；「SEC」係指尺寸排阻超高效液相層析法)。

【0051】 圖2B顯示mAb 10 (M64V VH1 IgG4)之人源化輕鏈變異體之SEC純度與解鏈溫度的關係。VL1至VL8分別指具有SEQ ID NO:126至133中所示之胺基酸序列的變異體。

【0052】 圖3A顯示由嵌合抗ILT3 52B8小鼠52B8 VH親本/人類IgG4 (S228P)：小鼠52B8親本VL/人類κ抗體(「c58B2」；mAb 73)結合之人類ILT3細胞外結構域胺基酸殘基的氬標記差異熱圖。此等六個肽域係位於ILT3細胞外結構域之D1及D2域邊界附近，該等肽域包含由抗體結合之抗原決定基(殘基18至23 (ISWGNS；SEQ ID NO:3)，殘基64至69 (IPSMTE；SEQ ID NO:4)，殘基96至101 (MTGAYS；SEQ ID NO:5)，殘基124至131 (QSRSPMDT；SEQ ID NO:6)，殘基152至159 (AQQHQAEF；SEQ ID NO:7)及殘基184至187 (LLSH；SEQ ID NO:8))。具有C-末端His標籤之人類細胞外結構域的胺基酸序列係如SEQ ID NO:1所示。

【0053】 圖3B顯示人類ILT3之細胞外結構域之表面結構模型的第一視圖及第二視圖。模型之暗區顯示包含由c58B8 (mAb 73)結合之人類ILT3-His抗原決定基的六個肽域之位置。

【0054】 圖3C為顯示ILT3細胞外結構域上抗原決定基之位置的帶狀圖：ISWGNS (SEQ ID NO:3)、IPSMTE (SEQ ID NO:4)、MTGAYS (SEQ ID NO:5)、QSRSPMDT (SEQ ID NO:6)、AQQHQAEF (SEQ ID NO:7)及LLSH (SEQ ID NO:8)。

【0055】 圖3D顯示由抗體ZM4.1結合之人類ILT3細胞外結構域胺基酸殘基的氙標記差異熱圖。

【0056】 圖3E顯示由抗體DX446結合之人類ILT3細胞外結構域胺基酸殘基的氙標記差異熱圖。

【0057】 圖3F顯示由抗體DX439結合之人類ILT3細胞外結構域胺基酸殘基的氙標記差異熱圖。

【0058】 圖3G顯示由抗體9B11結合之人類ILT3細胞外結構域胺基酸殘基的氙標記差異熱圖。

【0059】 圖4顯示在人源化腫瘤模型(Panc08.13及SK-MEL-5)中多個劑量後游離c52B8 (mAb 73)之血液濃度。游離c52B8濃度係由圓圈及正方形表示。虛線指示在C57BL/6J小鼠中IV推注投與1、3、10或30 mg/kg人源化IgG4後之模擬歷史抗體水平。

【0060】 圖5A顯示證實抗ILT3抗體嵌合抗體之人類樹突狀細胞(DC)功能檢定，其中來自與IgG4 Fc (c52B8；mAb 73)、IgG1 Fc (mAb 78)或IgG1 (N297A)Fc (mAb 76)融合之p52B8的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>具有相當之激活樹突狀細胞(DC)的能力。製備人類未成熟DC並在5天內用GM-CSF (1000

U/mL)及IL-4 (1000 U/mL)分化成CD11c+樹突狀細胞。用IL-10、LPS (革蘭氏陰性細菌細胞壁組分及TLR4配位體(Raetz等人, *Ann. Rev. Biochem.* 71: 635–700 (2002))及不同濃度之指定抗體處理此等細胞42小時。所示數據為兩次技術重複之平均值及標準偏差。此實驗代表四個獨立研究。對照IgG無效果(未顯示)。

**【0061】 圖5B及圖5C**顯示，人源化52B8 (批26AVY；mAb 46)在使用來自兩個不同健康人類供體之DC的人類DC功能檢定中與c52B8 (mAb 73)無法區分。所示數據為兩次技術重複之平均值及標準偏差。所示數據代表使用此等兩個供體之三個獨立研究。

**【0062】 圖6A及圖6B**顯示，抗ILT3抗體c52B8 (mAb 73)及人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46；批26AVY)降低髓源性抑制細胞(MDSC)之抑制能力。T細胞抑制檢定係在T細胞與MDSC之比為4:1的條件下進行。所示數據為在T細胞檢定步驟水平下之三個技術重複的平均值及標準偏差。所示實驗代表使用來自相同兩個供體之PBMC的兩個獨立研究，其具有定性相似之結果。

**【0063】 圖7**顯示c52B8抑制負載SK-MEL-5皮下腫瘤之SK-MEL-5人類-NSG小鼠中SK-MEL-5腫瘤之生長。在植入後第21天，基於腫瘤體積隨機分組動物進行處理，並從第21天開始每週一次用20 mg/kg c52B8或同型對照皮下給藥。頂圖中所示數據為平均值及標準偏差(每組九隻)。中圖及底圖顯示個體動物腫瘤生長曲線。對照組及52B8組之體重均下降至相似程度。此研究代表三個獨立研究。

**【0064】 圖8A、圖8B、圖8C及圖8D**顯示在SK-MEL-5hu-NSG模型中c52B8在腫瘤生長及免疫活化中之作用。**圖8A**顯示腫瘤生長曲線；**圖**

**8B**顯示第二劑量後7天所收集之TIL的CyTOF定量：CD4<sup>+</sup> T調節細胞%及CD4<sup>+</sup> T細胞上之CD69表現水平；**圖8C**顯示在研究結束時收穫之血漿中的sHLA-G水平；**圖8D**顯示腫瘤中人類CD3<sup>+</sup> T細胞浸潤之IHC分析，每組4個腫瘤。

**【0065】** **圖9A**、**圖9B**、**圖9C**及**圖9D**顯示c52B8及派立珠單抗組合在Panc 08.13人類-NSG小鼠中之作用。**圖9A**顯示腫瘤生長曲線；**圖9B**顯示在研究結束時收穫之腫瘤的CD4<sup>+</sup> T細胞上之Tregs%的CyTOF定量及CD69表現水平；**圖9C**顯示終末血液樣品中之血漿sHLA-G水平；**圖9D**顯示使用10路MSD (Meso Scale Discovery)定量之終末血液樣品中的血漿IFN $\gamma$ 及IL-8水平。

**【0066】** **圖10**顯示在T細胞與MDSC之比為4:1之MDSC/T細胞抑制檢定中，人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)將MDSC之抑制能力降低至與嵌合抗ILT3抗體c52B8 (mAb 73)相當之程度。

**【0067】** **圖11**顯示人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)及派立珠單抗組合在使用獲得自人類供體D001003835之MDSC細胞且T細胞與MDSC之比為4:1或8:1的MDSC/T細胞抑制檢定中之作用。

**【0068】** **圖12**顯示人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)及派立珠單抗組合在使用獲得自人類供體D001003180之MDSC細胞且T細胞與MDSC之比為8:1的MDSC/T細胞抑制檢定中之作用。

**【0069】** **圖13**顯示人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)及派立珠單抗組合在使用獲得自人類供體D001003507之MDSC細胞且T細胞與MDSC之比為4:1的MDSC/T細胞抑制檢定中之作用。

**【0070】** **圖14**顯示人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)及派立珠單抗

組合在使用獲得自人類供體D001003428之MDSC細胞且T細胞與MDSC之比為8:1的MDSC/T細胞抑制檢定中之作用。

**【0071】** 圖15顯示人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)及派立珠單抗組合在經IL-10極化之人類單核細胞衍生之樹突狀細胞及同種異體CD8+ T細胞之混合淋巴細胞反應中的作用，培育四天其後接著量測培養上清液中之干擾素 $\gamma$  (IFN $\gamma$ )作為T細胞活化之讀數。

#### **【實施方式】**

**【0072】** 本發明提供對人類免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)具特異性之非混雜單株抗體，ILT3為在骨髓免疫細胞表面上表現之抑制性受體。

#### **【0073】**

##### **定義**

如本文所用，除非另有說明，否則術語「免疫球蛋白樣轉錄本3」(本文中縮寫為「ILT3」，亦稱為LIR-5、LILRB4或CD85k)係指ILT3家族之人類成員，其係由諸如單核細胞、巨噬細胞及樹突狀細胞(例如，在IL-10或維生素D<sub>3</sub>存在下分化之單核細胞衍生之樹突狀細胞)之髓系抗原呈現細胞(APC)選擇性表現。

**【0074】** 如本文所用，「抗體」係指完整免疫球蛋白，包括重組產生之形式，且包括顯示所需生物活性之任何形式的抗體。因此，其係在最廣泛之意義上使用，且具體包括(但不限於)單株抗體(包括全長單株抗體)、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、人源化抗體、全人抗體、雙互補位抗體、人源化駱駝科重鏈抗體及非人類/人類嵌合抗體。「親本抗體」係藉由在修飾抗體(諸如用作人類治療性抗體之非人類抗體之人源化)之前將免疫系統曝露至抗原以獲得預期用途而獲得之抗體。

【0075】 在一實施例中，「抗體」係指包含藉由二硫鍵相互連接之至少兩個重鏈(HC)及兩個輕鏈(LC)的醣蛋白，或其抗原結合部分。各重鏈均包含重鏈可變區或域(文中縮寫為 $V_H$ )及重鏈恆定區或域。在某些天然存在之IgG、IgD及IgA抗體中，重鏈恆定區包含三個結構域， $C_{H1}$ 、 $C_{H2}$ 及 $C_{H3}$ 。在某些天然存在之抗體中，各輕鏈均包含輕鏈可變區或域(文中縮寫為 $V_L$ )及輕鏈恆定區或域。該輕鏈恆定區包含一個結構域，CL。人類 $V_H$ 包括六個家族成員： $V_{H1}$ 、 $V_{H2}$ 、 $V_{H3}$ 、 $V_{H4}$ 、 $V_{H5}$ 及 $V_{H6}$ 且人類 $V_L$ 家族包括16個家族成員： $V_{\kappa 1}$ 、 $V_{\kappa 2}$ 、 $V_{\kappa 3}$ 、 $V_{\kappa 4}$ 、 $V_{\kappa 5}$ 、 $V_{\kappa 6}$ 、 $V_{\lambda 1}$ 、 $V_{\lambda 2}$ 、 $V_{\lambda 3}$ 、 $V_{\lambda 4}$ 、 $V_{\lambda 5}$ 、 $V_{\lambda 6}$ 、 $V_{\lambda 7}$ 、 $V_{\lambda 8}$ 、 $V_{\lambda 9}$ 及 $V_{\lambda 10}$ 。此等家族成員中的每一個均可進一步細分為特定子類型。

【0076】  $V_H$ 及 $V_L$ 區可進一步再細分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，散佈在更加保守之區域，稱為框架區(FR)。各 $V_H$ 及 $V_L$ 均包含以下列順序由胺基端至羧基端排列之三個CDR及四個FR區域： $FR1$ 、 $CDR1$ 、 $FR2$ 、 $CDR2$ 、 $FR3$ 、 $CDR3$ 、 $FR4$ 。重鏈及輕鏈之可變區包含一個與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合，該宿主組織或因子包括免疫系統之各種細胞(例如，效應子細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。通常，每個域之胺基酸分配係符合以下之定義：*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Kabat等人；National Institutes of Health, Bethesda, Md.；第5版；NIH Publ. No. 91-3242 (1991)；Kabat (1978) *Adv. Prot. Chem.* 32:1-75；Kabat等人，(1977) *J. Biol. Chem.* 252:6609-6616；Chothia等人，(1987) *J Mol. Biol.* 196:901-917或Chothia等人，(1989) *Nature* 342:878-883。

【0077】通常，雖然抗體包含六個CDR（三個在V<sub>H</sub>上，三個在V<sub>L</sub>上），但申請專利當時技術水平認識到在大多數情況下，重鏈之CDR3區係抗體特異性之主要決定因素，且此項技術已知僅基於重鏈之CDR3的特異性抗體產生之實例(例如，Beiboer等人，*J. Mol. Biol.* 296: 833-849 (2000)；Klimka等人，*British J. Cancer* 83: 252-260 (2000)；Rader等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 8910-8915 (1998)；Xu等人，*Immunity* 13: 37-45 (2000))。參見Kabat等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (藉由序列定義抗體之CDR區)；亦參見Chothia及Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 901-917 (藉由結構定義抗體之CDR區)。

【0078】以下在表1中所示之一般規則可用於識別抗體序列中之CDR。存在此等實際上恆定特徵未出現的稀少實例；然而，Cys殘基係最保守之特徵。

表1	
<b>輕鏈CDR1</b>	
起始	約胺基酸殘基24
之前殘基	通常Cys
之後殘基	通常Trp。通常Trp-Tyr-Gln，但Trp-Leu-Gln、Trp-Phe-Gln或Trp-Tyr-Leu亦可
長度	10至17個胺基酸殘基
<b>輕鏈CDR2</b>	
起始	通常在CDR1末端後16個胺基酸殘基
之前殘基	通常Ile-Tyr，但Val-Tyr、Ile-Lys或Ile-Phe亦可
長度	通常七個胺基酸殘基
<b>輕鏈CDR3</b>	
起始	通常在CDR2末端後33個胺基酸殘基
之前殘基	通常Cys
之後殘基	通常Phe-Gly-Xaa-Gly (SEQ ID NO:221)



長度	七至11個胺基酸殘基
<b>重鏈CDR1</b>	
起始	約胺基酸殘基26 (通常Cys後四個胺基酸殘基) [Chothia / AbM定義] ; Kabat定義起始於五個胺基酸殘基之後
之前殘基	通常Cys-Xaa-Xaa-Xaa (SEQ ID NO:222)
之後殘基	通常Trp。通常Trp-Val，但Trp-Ile或Trp-Ala亦可
長度	10至12個胺基酸殘基[AbM定義] ; Chothia定義不包括後四個胺基酸殘基
<b>重鏈CDR2</b>	
起始	通常在重鏈CDR1末端後15個胺基酸殘基(Kabat / AbM定義)
之前殘基	通常Leu-Glu-Trp-Ile-Gly (SEQ ID NO:223)，但許多變型亦可
之後殘基	Lys/Arg-Leu/Ile/Val/Phe/Thr/Ala-Thr/Ser/Ile/Ala
長度	Kabat定義為16至19個胺基酸殘基 ; AbM (及當前Chothia) 定義早七個胺基酸殘基結束
<b>重鏈CDR3</b>	
起始	通常在重鏈CDR2末端後33個胺基酸殘基(通常在Cys後兩個胺基酸殘基)
之前殘基	通常Cys-Xaa-Xaa (通常Cys-Ala-Arg)
之後殘基	通常Trp-Gly-Xaa-Gly (SEQ ID NO:224)
長度	3至25個胺基酸殘基

【0079】 通常，基礎抗體結構單元包含四聚體。每個四聚體包含兩對相同的多肽鏈，每對具有一個「輕」鏈(約25 kDa)及一個「重」鏈(約50至70 kDa)。每個鏈之胺基末端部分包含主要負責抗原識別之約100至110個或更多個胺基酸的可變區。重鏈之羧基末端部分可限定主要負責抗體之效應子功能的恆定區。通常，將人類輕鏈分類為 $\kappa$ 及 $\lambda$ 輕鏈。此外，通常將人類重鏈分類為 $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha$ 或 $\epsilon$ ，並分別將抗體之同型定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。在輕鏈及重鏈內，可變區及恆定區藉由約12個或更多個胺基酸之「J」區連接，其中重鏈亦包含約10個以上胺基酸之「D」區。一般參見Fundamental Immunology, Ch. 7 (Paul, W.編，第2版，Raven Press, N.Y. (1989)。

【0080】 抗體之重鏈可含有或不含末端離胺酸(K)殘基，或末端甘胺酸及離胺酸(GK)殘基。因此，包含本文所示缺少末端離胺酸但經甘胺酸封端之重鏈恆定區胺基酸序列之本文抗ILT3抗體的特定實施例進一步包括其中該末端甘胺酸殘基亦缺少之實施例。此係由於末端離胺酸及有時甘胺酸與離胺酸一起可在抗體表現期間被裂解或在引入人體時被裂解除去，而對抗體之效力、穩定性或免疫原性無明顯不利影響。在一些情況下，編碼重鏈之核酸分子可有意省略編碼末端離胺酸之密碼子或編碼末端離胺酸及甘胺酸之密碼子。

【0081】 如本文所用，「抗原結合片段」係指抗體片段，即保留特異性結合至由全長抗體所結合之抗原之能力的抗體片段，例如，保留一或多個CDR區之片段。抗體結合片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>及Fv片段；雙功能抗體；單鏈抗體分子，例如，scFv；由抗體片段所形成之奈米抗體及多特異性抗體。

【0082】 如本文所用，「Fab片段」包含一個輕鏈及一個重鏈之C<sub>H</sub>1及可變區。Fab分子之重鏈不能與另一個重鏈分子形成二硫鍵。「Fab片段」可為抗體之木瓜酶裂解產物。

【0083】 如本文所用，「Fab'片段」含有一個輕鏈及一個重鏈之一部分或片段，其含有V<sub>H</sub>域及C<sub>H</sub>1域以及C<sub>H</sub>1與C<sub>H</sub>2域之間之結構域，使得鏈間二硫鍵可在兩個Fab'片段之兩個重鏈之間形成以形成F(ab')<sub>2</sub>分子。

【0084】 如本文所用，「F(ab')<sub>2</sub>片段」含有兩個輕鏈及兩個重鏈，其含有V<sub>H</sub>域及C<sub>H</sub>1與C<sub>H</sub>2域之間之恆定區的一部分，使得鏈間二硫鍵在兩個重鏈之間形成。因此，F(ab')<sub>2</sub>片段包含兩個Fab'片段，其等藉由在兩個重鏈之間之二硫鍵固定在一起。「F(ab')<sub>2</sub>片段」可為抗體之胃蛋白酶裂解

產物。

【0085】如本文所用，「Fv區」包含來自重鏈及輕鏈之可變區，但缺少恆定區。

【0086】此等及其他潛在的構築體係描述於Chan及Carter (2010) *Nat. Rev. Immunol.* 10:301中。此等抗體片段係使用熟習此項技術者知曉之習知技術來獲得，並以與完整抗體相同之方式篩選片段之實用性。抗原結合部分可藉由重組DNA技術，或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學裂解來產生。

【0087】如本文所用，「Fc」區含有兩個重鏈片段，其包含抗體之C<sub>H</sub>2及C<sub>H</sub>3域。兩個重鏈片段係藉由兩個或更多個二硫鍵及藉由C<sub>H</sub>3域之疏水相互作用固定在一起。

【0088】如本文所用，「雙功能抗體」係指具有兩個抗原結合位點之小型抗體片段，該等片段包含連接至在同一多肽鏈(V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub>或V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub>)中之輕鏈可變域(V<sub>L</sub>)的重鏈可變域(V<sub>H</sub>)。藉由使用過短而無法讓同一鏈上之兩個域形成配對的连接子，該等域係強制與另一鏈之互補域形成配對並產生兩個抗原結合位點。雙功能抗體係更全面地描述於(例如)EP 404,097；WO 93/11161；及Holliger等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448中。關於經工程改造之抗體變異體之評論，一般參見Holliger及Hudson (2005) *Nat. Biotechnol.* 23:1126-1136。

【0089】如本文所用，「雙特異性抗體」係具有兩個不同重鏈/輕鏈對並因此具有兩個不同結合位點之人工雜合抗體。例如，雙特異性抗體可包含第一重鏈/輕鏈對，其包含第一抗體之一個重鏈及一個輕鏈，該第一抗體至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或實施例之六個CDR，其中該等六

個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；以及第二重鏈/輕鏈對，其包含對ILT3以外之所關注抗原具特異性之第二抗體的一個重鏈及一個輕鏈。雙特異性抗體可藉由多種方法產生，包括雜交瘤之融合或Fab'片段之連接。參見，例如，Songsivilai等人，(1990) *Clin. Exp. Immunol.* 79: 315-321；Kostelny等人，(1992) *J Immunol.* 148:1547- 1553。另外，雙特異性抗體可形成為「雙功能抗體」(Holliger等人，(1993) *PNAS USA* 90:6444-6448)或「兩面蛋白(Janusin)」(Traunecker等人，(1991) *EMBO J.* 10:3655-3659及Traunecker等人，(1992) *Int. J. Cancer Suppl.* 7:51-52)。

**【0090】** 如本文所用，「經分離之」抗體或其抗原結合片段至少部分地不含來自產生其等之細胞或細胞培養物的其他生物分子。此類生物分子包括核酸、蛋白質、脂質、碳水化合物或其他物質，諸如細胞碎片及生長培養基。經分離之抗體或抗原結合片段可進一步至少部分地不含表現體系組分，諸如來自宿主細胞或其生長培養基之生物分子。通常，術語「經分離之」無意係指完全不存在此類生物分子或不存在水、緩衝液或鹽或不存在包含該等抗體或片段之醫藥調配物的組分。

**【0091】** 如本文所用，「單株抗體」係指實質上同源抗體之群體，即，除可少量存在之可能天然突變外，組成該群體之抗體分子係在胺基酸序列上相同。相反，習知(多株)抗體製劑通常包含多種不同抗體，其等在各自可變域中具有通常對不同抗原決定基具特異性之不同胺基酸序列。修飾語「單株」指示該抗體之特徵為其係自抗體之實質上同源群體獲得，且不應視為需以任何特定方法生產該抗體。例如，根據本發明進行使用之單株抗體可利用首次由Kohler等人，(1975) *Nature* 256: 495所描述之融合

瘤方法進行製備，或者可藉由重組DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)進行製備。亦可使用Clackson等人(1991) *Nature* 352: 624-628及Marks等人(1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (例如，亦參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731)中所描述之技術從噬菌體抗體庫中分離「單株抗體」。

**【0092】** 如本文所用，「嵌合抗體」係具有來自第一抗體之可變域及來自第二抗體之恆定域的抗體，其中(i)該等第一及第二抗體來自不同物種(美國專利第4,816,567號；及 Morrison等人，(1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81: 6851-6855)或(ii)該等第一及第二抗體來自不同同型，例如，可變域來自IgG1抗體及恆定域來自IgG4抗體)。在一態樣中，可變域係獲自非人類抗體，諸如小鼠抗體(「親本抗體」)，而恆定域序列係獲自人類抗體。在其他態樣中，可變域為來自小鼠抗體之人源化可變域而恆定域來自人類抗體。

**【0093】** 如本文所用，「人源化抗體」係指同時含有來自人類及非人類(例如，鼠類、大鼠)抗體之序列的抗體形式。一般而言，人源化抗體將包含所有之至少為一個(且通常為兩個)的可變域，其中超可變回環係相對應於彼等非人類免疫球蛋白之超可變回環，而所有或實質上所有之框架(FR)區均為彼等人類免疫球蛋白序列之FR。人源化抗體亦可視情況包含人類免疫球蛋白恆定區(Fc)的至少一部分。

**【0094】** 「人源化」(亦稱為重塑或CDR-移植)現在係一種良好建立的技術，其用於降低來自異種來源(通常為嚙齒動物)之單株抗體(mAb)的免疫原性，及用於改良效應子功能(ADCC、補體活化、C1q結合)。經工程改造之mAb係使用分子生物學技術進行改造，然而將嚙齒動物互補決定

區(CDR)簡單地CDR移植至人類框架中通常導致原始mAb之結合親和力及/或特異性喪失。為使抗體人源化，人源化抗體之設計包括變異體(諸如CDR殘基中之保守性胺基酸置換)，及來自嚙齒動物mAb之殘基向人類框架區之反向置換(回復突變)。可以藉由用於結構分析之序列比較或藉由分析可變區之3D結構的同源性模型來辨別或識別位置。親和力成熟之方法最近使用噬菌體庫來改變所選位置之胺基酸。類似地，已使用許多方法來選擇最適合移植嚙齒動物CDR之人類框架。隨著抗體結構之已知參數的數據集增加，此等技術之複雜性及精細化亦增加。可使用來自單一抗體之一致或生殖系序列或其中各輕鏈或重鏈可變區來自若干種不同人類mAb之框架序列的片段。另一種人源化方法為僅使用人類mAb中所發現之最常見殘基修飾嚙齒動物序列之表面殘基，該方法稱為「表面重塑」或「面飾法」。通常，人類或人源化抗體在人體中基本上係非免疫原性的。

**【0095】** 如本文所用，關於抗體或免疫球蛋白之「非人類胺基酸序列」係指特徵為非人類哺乳動物之胺基酸序列的胺基酸序列。該術語不包括獲自全人抗體庫之抗體或免疫球蛋白的胺基酸序列，其中該庫中之多樣性係電腦模擬(*in silico*)生成(參見例如美國專利第8,877,688號或第8,691,730號)。

**【0096】** 抗體「效應子功能」係指彼等可歸因於抗體之Fc區的生物活性，其等隨抗體同型物而變化。抗體效應子功能之實例包括：Clq結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體-依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如，B細胞受體)之下調；及B細胞活化。

**【0097】** 如本文所用，「經保守性修飾之變異體」或「保守性置

換」係指胺基酸經具有相似特徵(例如電荷、側鏈大小、疏水性/親水性、主鏈構形及剛性等)之其他胺基酸置換，使得在不改變蛋白質之生物活性的情況下可經常做出此等改變。熟習此項技術者認識到，通常，多肽之非必需區域中的單一胺基酸置換基本上不改變生物活性(參見，例如，Watson 等人 (1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co.，第224頁(第4版))。此外，結構上或功能上相似之胺基酸的置換不太可能破壞生物活性。例示性保守性置換係描述於表2中。

表2			
原始殘基	保守性置換	原始殘基	保守性置換
Ala (A)	Gly ; Ser	Leu (L)	Ile ; Val
Arg (R)	Lys ; His	Lys (K)	Arg ; His
Asn (N)	Gln ; His	Met (M)	Leu ; Ile ; Tyr
Asp (D)	Glu ; Asn	Phe (F)	Tyr ; Met ; Leu
Cys (C)	Ser ; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp ; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr ; Phe
His (H)	Asn ; Gln	Tyr (Y)	Trp ; Phe
Ile (I)	Leu ; Val	Val (V)	Ile ; Leu

【0098】如本文所用，術語「抗原決定基」或「抗原決定位」係指抗原(例如ILT3)上免疫球蛋白或抗體特異性結合之位點。蛋白質抗原內之抗原決定基可係形成自鄰接胺基酸(通常為線性抗原決定基)或藉由蛋白質之三級折疊並列的非鄰接胺基酸(通常為構形抗原決定基)。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基通常(但非總是)在曝露於變性溶劑時保留，而藉由三級折疊形成之抗原決定基通常在變性溶劑之處理下喪失。鄰接線性抗原決定基包含抗原上之肽域，其包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、

13、14或15個胺基酸。非鄰接構形抗原決定基包含由抗原所結合之抗原上的一或多種肽域或區，其中分散未經抗體結合之一或多種胺基酸或肽域，每個域獨立地包含至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。用於確定哪些抗原決定基與給定抗體結合之方法(即，抗原決定基定位)係此項技術所熟知，且包括例如免疫墨點法及免疫沉澱檢定，其中測試重疊或鄰接肽(例如，來自ILT3)與給定抗體(例如，抗ILT3抗體)之反應性。確定抗原決定基之空間構形的方法包括此項技術中之技術及彼等本文所述之技術，例如，X射線晶體學、二維核磁共振及HDX-MS (參見，例如，*Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology*，第66卷，G. E. Morris編(1996))。

**【0099】** 術語「抗原決定基定位」係指使用此項技術中之技術及彼等本文所述之技術識別參與抗體-抗原識別之抗原上的分子決定基的方法，例如，x射線結晶學、二維核磁共振及氫-氘交換-質譜(HDX-MS)。

**【0100】** 關於兩種或更多種抗體之術語「結合相同抗原決定基」意指該等抗體結合相同之胺基酸殘基區段或胺基酸區段組合，如藉由給定方法所測定。用於確定抗體是否與本文所述抗體結合「ILT3上之相同抗原決定基」之技術包括(例如)抗原決定基定位方法，諸如抗原:抗體複合物晶體之X射線分析，其提供抗原決定基之原子解析度，及HDX-MS。通常認為監測抗體與抗原片段(例如蛋白水解片段)或抗原之突變變異體(其中由於抗原序列內胺基酸殘基之修飾而導致結合喪失)之結合的其他方法係抗原決定基組分之指示(例如，丙胺酸掃描突變誘發(alanine scanning mutagenesis)——Cunningham及Wells (1985) *Science* 244:1081)。另外，亦可使用用於抗原決定基定位之計算組合方法。此等方法依賴於目標



抗體從組合噬菌體呈現肽庫中親和分離特異性短肽之能力。

**【0101】** 「與另一種抗體競爭結合靶標(諸如ILT3)」的抗體係指(部分或完全地)抑制另一種抗體與該靶標(即ILT3)結合之抗體。兩種抗體是否彼此競爭結合靶標，即一種抗體是否以及在何種程度上抑制另一種抗體與靶標之結合，可使用已知競爭實驗來確定。在某些實施例中，一種抗體與另一種抗體競爭並抑制其與靶標之結合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或競爭之水平可根據哪種抗體為「阻斷抗體」(即，首先與靶標培育之冷抗體)而不同。競爭檢定可如(例如) Ed Harlow 及 David Lane, *Cold Spring Harb Protoc*; 2006; doi:10.1101/pdb.prot4277 或 Ed Harlow 及 David Lane 所著「Using Antibodies」, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., USA 1999之第11章中所述般進行。競爭性抗體結合至相同抗原決定基、重疊抗原決定基或相鄰抗原決定基(例如，如由空間位阻所證明)。

**【0102】** 其他競爭性結合檢定包括：固相直接或間接放射免疫測定(RIA)、固相直接或間接酶免疫測定(EIA)、夾心競爭測定(參見Stahli等人，*Methods in Enzymology* 9:242 (1983))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (參見Kirkland等人，*J. Immunol.* 137:3614 (1986))；固相直接標記測定、固相直接標記夾心測定(參見Harlow及Lane，*Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press (1988))；使用1至125標記之固相直接標記RIA (參見Morel等人，*Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (Cheung等人，*Virology* 176:546 (1990))；及直接標記的RIA (Moldenhauer等人，*Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))。

**【0103】** 如本文所用，對於諸如人類ILT3之抗原或分子而言，「特異性結合」係指抗體或其他配位體全部或部分地優先與人類ILT3結合而不與其他分子(特定言之在人體血液或血清中所發現之分子)結合。抗體通常以高親和力特異性結合其同源抗原，由 $10^{-7}$ 至 $10^{-11}$  M或更低之解離常數( $K_D$ )反映。通常認為任何大於約 $10^{-6}$  M之 $K_D$ 指示非特異性結合。如本文所用，與人類ILT3「特異性結合」之抗體係指以高親和力結合人類ILT3之抗體，此意指具有 $10^{-7}$  M或更低之 $K_D$ ，在特定實施例中 $10^{-8}$  M或更低、或 $5 \times 10^{-9}$  M或更低、或在 $10^{-8}$  M與 $10^{-11}$  M之間或更低之 $K_D$ ，但不與密切相關之蛋白質諸如人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11可量測地結合，如在使用 $10 \mu\text{g/mL}$ 抗體之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。

**【0104】** 如本文所用，若抗原顯示與給定抗原高度之胺基酸序列一致性，例如，其顯示與給定抗原至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或至少99%或更高之胺基酸序列一致性，則其係與給定抗原「基本上相同」。舉例而言，與人類ILT3特異性結合之抗體亦可與來自某些非人類靈長類物種(例如恆河猴或食蟹獼猴)之ILT3交叉反應。

**【0105】** 如本文所用，「經分離之核酸分子」意指基因組之DNA或RNA、mRNA、cDNA或合成來源或一些其等之組合，其與多核苷酸(在自然中該經分離之核酸分子係在其中發現)之全部或部分無關，或與其在自然中不相連之多核苷酸連接。出於本發明之目的，應瞭解，「包含」特定核苷酸序列之「核酸分子」不包括完整染色體。除特定序列之外，「包含」特定核酸序列之經分離核酸分子可包括至多十個或甚至至多二十個或更多個其他蛋白質或其部分或片段的編碼序列，或可包括以可操作方式連接之調節序列，其控制所述核酸序列之編碼區的表現，及/或可包括載體

序列。

**【0106】** 如本文所用，「治療」意指以內部或外部方式向患有一或多種疾病症狀或疑似患有疾病之個體或患者投與治療劑，諸如含有任何本發明抗體或其抗原結合片段之組合物，其中該藥劑具有治療活性或預防活性。通常，該藥劑係以有效減輕待治療個體或群體之一或多種疾病症狀的量進行投與，以任何臨床可量測之程度誘導此等症狀之消退或抑制其進展。有效減輕任何特定疾病症狀之治療劑的量可根據以下因素而改變，諸如患者之疾病狀態、年齡及體重、及藥物在個體中引發所需反應之能力。疾病症狀是否已經緩解可藉由醫生或其他熟練醫護人員通常用以評估該症狀之嚴重性或進展狀態的任何臨床量測進行評估。該術語進一步包括推遲與病症相關之症狀的發展及/或減輕此病症之症狀的嚴重程度。該等術語進一步包括改善現有之不受控或非所欲症狀、預防其他症狀、及改善或預防此等症狀之根本原因。因此，該等術語表示賦予患有病症、疾病或症狀或具有發展該病症、疾病或症狀之可能的人類或動物個體有利結果。

**【0107】** 如本文所用，當適用於人類或獸醫個體時，「治療」係指治療性治療以及診斷應用。當適用於人類或獸醫個體時，「治療」涵蓋將本發明抗體或抗原結合片段與人類或動物個體接觸。

**【0108】** 如本文所用，「治療有效量」係指特定物質足以在所治療之個體中實現期望效果之量。例如，當與派立珠單抗共同投與時，此可為抑制ILT3活化所必需之量或增強派立珠單抗反應性所必需之量。

**【0109】** 如本文所用，術語「PD-1」係指程式性死亡1 (*PD-1*)蛋白質，其係T細胞調節因子之擴展CD28/CTLA-4家族的抑制性成員(Okazaki等人(2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82；Bennett等人(2003) *J.*

Immunol. 170:711-8)。CD28家族之其他成員包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。*PD-1*基因編碼55 kDa之I型跨膜蛋白(Agata等人(1996) Int Immunol. 8:765-72)。已識別出兩種*PD-1*配位體，PD-L1 (B7-H1)及PD-L2 (B7-DC)，已顯示其等在與*PD-1*結合後下調T細胞活化(Freeman等人(2000) J. Exp. Med. 192:1027-34；Carter等人(2002) Eur. J. Immunol. 32:634-43)。已知*PD-1*為負向調節TCR信號之免疫抑制性蛋白質(Ishida, Y.等人(1992) EMBO J. 11:3887-3895，Blank, C.等人(Epub 2006年12月29日) Immunol. Immunother. 56(5):739-745)。*PD-1*與PD-L1之間的相互作用可作為免疫檢查點，其可導致(例如)腫瘤浸潤淋巴細胞減少、T細胞受體調節之增殖減少及/或由癌細胞引起之免疫逃避(Dong等人(2003) J. Mol. Med. 81:281-7；Blank等人(2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314；Konishi等人(2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫抑制可藉由抑制*PD-1*與PD-L1或PD-L2之局部相互作用來恢復；當*PD-1*與PD-L2之相互作用亦被阻斷時，效果係累加的(Iwai等人(2002) Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 99: 12293-7；Brown等人(2003) J. Immunol. 170: 1257-66)。

## 【0110】

### 抗體及抗原結合片段

本發明提供經分離之嵌合、人源化及人類抗體及抗原結合片段，其特異性結合ILT3且與密切相關之蛋白質(例如，ILT5、ILT7、ILT8及ILT11)無可量測結合，如在使用10 µg/mL抗體之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。抗ILT3抗體增加抗原呈現細胞及樹突狀細胞之活性，降低單核細胞阻抑物之活性，並增加T細胞之初敏。因此，本發明進一步包括

抗ILT3抗體在用於治療癌症之單藥療法中之用途，其及與抗PD-1或抗PD-L1抗體組合用於一線、二線或三線療法來治療癌症之用途。

**【0111】** 抗ILT3抗體包括本文藉由胺基酸序列所揭示之任何抗體，且包括包含(i)本文由胺基酸序列所揭示之抗體的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR或(ii)雖然不具有本文所揭示CDR胺基酸序列，但其與本文藉由胺基酸序列所揭示之抗體結合ILT3上相同之抗原決定基，且其可調節ILT3受體信號傳導，使得該抗體增加抗原呈現細胞及樹突狀細胞之活性、降低單核細胞阻抑物之活性、及增加T細胞之初敏的任何抗體。在特定態樣中，該抗體不具有對人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11之可量測結合，如在使用10 µg/mL抗體之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。該術語特別地排除包含抗體ZM4.1或抗體9B11或美國專利第7,777,008號及美國專利第8,901,281號或美國公開案第20090202544號、第20150110714號、第20150139986號、及第20170267759號；及國際公開案第WO2013043569號、第WO2013181438號、第WO2014116846號、第WO2016049641號、第WO2016127427號、第WO2018089300號、及第WO2018148494號中所揭示之任何其他抗體之至少一個CDR的抗體。

**【0112】** 抗ILT3抗原結合片段及其類似物包括任何含有蛋白質或肽之分子，其包含(i)本文由胺基酸序列所揭示之抗ILT3抗體的至少一部分，(ii)本文藉由序列所揭示之抗體的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR，或(iii)雖然不具有本文所揭示CDR胺基酸序列，但其與本文藉由胺基酸序列所揭示之抗ILT3抗體結合ILT3上相同之抗原決定基，且其可調節ILT3受體信號傳導，使得該抗原結合片段增加抗原呈現細胞及

樹突狀細胞之活性、降低單核細胞阻抑物之活性、及增加T細胞之初敏。在特定態樣中，該抗原結合片段不具有對人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11之可量測結合，如在使用10 µg/mL抗ILT3抗原結合片段之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。該術語特別地排除包含抗體ZM4.1或抗體9B11或美國專利第7,777,008號及美國專利第8,901,281號或美國公開案第20090202544號、第20150110714號、第20150139986號、及第20170267759號；及國際公開案號第WO2013043569號、第WO2013181438號、第WO2014116846號、第WO2016049641號、第WO2016127427號、第WO2018089300號、及第WO2018148494號中所揭示之任何其他抗體之至少一個CDR的抗原結合片段。

**【0113】** 在又一實施例中，抗ILT3抗體包括包含(i)本文由胺基酸序列所揭示之抗體的至少HC-CDR3或(ii)雖然不具有本文所揭示H3-CDR3胺基酸序列，但其與本文藉由胺基酸序列所揭示之抗體結合ILT3上相同之抗原決定基，且其可調節ILT3受體信號傳導，使得該抗體增加抗原呈現細胞及樹突狀細胞之活性、降低單核細胞阻抑物之活性、及增加T細胞之初敏的任何抗體。在特定態樣中，該抗體不具有對人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11之可量測結合，如在使用10 µg/mL抗體之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。該術語特別地排除包含抗體ZM4.1或抗體9B11或美國專利第7,777,008號及美國專利第8,901,281號或美國公開案第20090202544號、第20150110714號、第20150139986號、及第20170267759號；及國際公開案第WO2013043569號、第WO2013181438號、第WO2014116846號、第WO2016049641號、第WO2016127427號、第WO2018089300號、及第WO2018148494號中所揭示之任何其他抗體之

至少一個CDR的抗體。

**【0114】** 抗ILT3抗原結合片段及其類似物包括任何含有蛋白質或肽之分子，其包含(i)本文由胺基酸序列所揭示之抗ILT3抗體的至少一部分，(ii)本文藉由序列所揭示之抗體的至少HC-CDR3，或(iii)雖然不具有本文所揭示HC-CDR3胺基酸序列，但其與本文藉由胺基酸序列所揭示之抗ILT3抗體結合ILT3上相同之抗原決定基，且其可調節ILT3受體信號傳導，使得該抗原結合片段增加抗原呈現細胞及樹突狀細胞之活性、降低單核細胞阻抑物之活性、及增加T細胞之初敏。在特定態樣中，該抗原結合片段不具有對人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11之可量測結合，如在使用10 µg/mL抗ILT3抗原結合片段之細胞ELISA或Biacore檢定中所測定。該術語特別地排除包含抗體ZM4.1或抗體9B11或美國專利第7,777,008號及美國專利第8,901,281號或美國公開案第20090202544號、第20150110714號、第20150139986號、及第20170267759號；及國際公開案第WO2013043569號、第WO2013181438號、第WO2014116846號、第WO2016049641號、第WO2016127427號、第WO2018089300號、及第WO2018148494號中所揭示之任何其他抗體之至少一個CDR的抗原結合片段。

**【0115】** 在特定實施例中，該抗ILT3抗體為人類或人源化抗ILT3抗體或抗原結合片段或嵌合抗ILT3抗體或抗原結合片段，其包含本文所揭示抗ILT3抗體分子之HC-CDR3或表3中所示之H3-CDR3。

**【0116】** 在特定實施例中，該抗ILT3抗體為人類或人源化抗ILT3抗體或抗原結合片段或嵌合抗ILT3抗體或抗原結合片段，其包含本文所揭示抗ILT3抗體分子或表3中之HC-CDR1、HC-CDR2、HC-CDR3、LC-

CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3。

表3						
mAb	HC-CDR1	序列號	HC-CDR2	序列號	HC-CDR3	序列號
52B8	NYGMS	17	TISGGGDYTMYPDS VRG	20	RLWFRSLYYAM DY	23
40A6	SYSIN	47	RFWYDEGIAYNLTL ES	48	DRDTVGITGWF AY	49
16B1	NYCVN	55	RFWFDEGKAYNLTL ES	56	DRDTVGITGWF AY	57
11D1	TYWIE	63	EILPGNGNTHFNENF KD	64	RRLGRGPFDF	65
17H12	NFDMA	71	SITYDGGSTSYRDSV KG	72	VESIATISTYFD Y	73
37C8	SYCVN	79	RFWYDEGKVYNLT LES	80	DRDTMGITGWF AY	81
1G12	TYWIQ	87	EILPGSGTTNYNENF KG	88	RLGRGPFDY	89
20E4	SYSVN	95	RFWYDGGTAYNST LES	96	DRDTMGITGWF AY	97
24A4	SYCVN	103	RFWYDEGKVYNLT LES	104	DRDTLGITGWF AY	105
mAb	LC-CDR1		LC-CDR2		LC-CDR3	
52B8	RASEKVDSFGQSF MH	41	LTSNLDS	43	QQNNEDPYT	44
40A6	KASQSVGVNVD	50	GSANRHT	51	LQYGSVPYT	52
16B1	KASQSVGINVD	58	GSANRHT	59	LQYGSVPYT	60
11D1	KASQDINEYIG	66	YTSTLQS	67	LQYANPLPT	68
17H12	RASQSVMSRYD LIH	74	RASDLAS	75	QQTRKSPPT	76
37C8	KASQSVGINVD	82	GSANRHT	83	LQYGSVPYT	84
1G12	EASQDINKHID	90	YASILQP	91	LQYDNLLPT	92
20E4	KASQSVGVNVD	98	GSANRHT	99	LQYGSVPYT	100
24A4	KASQSVGINVD	106	GSANRHT	107	LQYGSVPYT	108

【0117】在特定實施例中，該抗ILT3抗體為人類或人源化抗ILT3抗體或抗原結合片段或嵌合抗ILT3抗體或抗原結合片段，在各情況中包含重鏈可變域(V<sub>H</sub>)，其具有重鏈互補決定區(HC-CDR)3，該HC-CDR3包含選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群的胺基酸序列，或與選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及



105組成之群之胺基酸序列存在3個、2個或1個差異的胺基酸序列。在又一實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之一或多種胺基酸序列的至少一種胺基酸。在又一實施例中，該抗體或抗原結合片段結合人類ILT3上之抗原決定基，其中該抗原決定基包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群中所示之胺基酸序列。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0118】** 在特定實施例中，該抗ILT3抗體為本文所揭示之人源化或嵌合抗ILT3抗體。在特定實施例中，該抗ILT3抗體為人類或人源化抗ILT3抗體或抗原結合片段或嵌合抗ILT3抗體或抗原結合片段，其結合與本文所揭示抗ILT3抗體所結合抗原決定基相同之抗原決定基或與本文所揭示抗ILT3抗體之結合競爭，且該抗體包含少於三個或不包含本文所揭示抗ILT3抗體之CDR。

**【0119】** 本發明進一步提供一種抗體或抗原結合片段，其包含(i)抗免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)抗體之至少六個互補決定區(CDR)或(ii)抗-ILT3抗體之至少六個CDR，其中該等六個CDR中之一或多個存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；其中該抗ILT3抗體之六個CDR包含具有SEQ ID NO:17、47、55、63、71、79、87、95或103中所示之胺基酸序列的重鏈(HC)-CDR1；具有SEQ ID NO:18、48、56、64、72、80、88、96或104中所示之胺基酸序列的HC-CDR2；具有SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97或105中所示之胺基酸序列的HC-CDR3；具有SEQ ID NO:27、50、58、66、74、82、90、98或106中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)-CDR1；具有SEQ ID NO:43、51、59、67、

75、83、91、99或107中所示之胺基酸序列的LC-CDR2；及具有SEQ ID NO:44、60、68、76、84、92、100或108中所示之胺基酸序列的LC-CDR3；及，其中該抗體或抗原結合片段特異性結合人類或恆河猴ILT3或人類及恆河猴ILT3兩者。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0120】** 在特定實施例中，本發明提供包含抗-ILT3抗體之六個CDR的抗體或抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列的重鏈(HC)-CDR1；具有SEQ ID NO:19、20或21中所示之胺基酸序列的HC-CDR2；具有SEQ ID NO:23、24、25或26中所示之胺基酸序列的HC-CDR3；具有SEQ ID NO:34、35、36、37、38、39、40、41或42中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)-CDR1；具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列的LC-CDR2；及具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列的LC-CDR3。

**【0121】** 在特定實施例中，本發明提供包含抗-ILT3抗體之六個CDR的抗體或抗原結合片段，其包含具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列的重鏈(HC)-CDR1；具有SEQ ID NO:20中所示之胺基酸序列的HC-CDR2；具有SEQ ID NO:23中所示之胺基酸序列的HC-CDR3；具有SEQ ID NO:41中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)-CDR1；具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列的LC-CDR2；及具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列的LC-CDR3。

**【0122】** 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含重鏈可變域( $V_H$ )，其具有選自人類 $V_H1$ 、 $V_H2$ 、 $V_H3$ 、 $V_H4$ 、 $V_H5$ 及 $V_H6$ 家族之框架及其具有1、2、3、4、5、6、

7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(b)輕鏈可變域( $V_L$ )，其具有選自由人類 $V_{\kappa 1}$ 、 $V_{\kappa 2}$ 、 $V_{\kappa 3}$ 、 $V_{\kappa 4}$ 、 $V_{\kappa 5}$ 、 $V_{\kappa 6}$ 、 $V_{\lambda 1}$ 、 $V_{\lambda 2}$ 、 $V_{\lambda 3}$ 、 $V_{\lambda 4}$ 、 $V_{\lambda 5}$ 、 $V_{\lambda 6}$ 、 $V_{\lambda 7}$ 、 $V_{\lambda 8}$ 、 $V_{\lambda 9}$ 及 $V_{\lambda 10}$ 家族組成之群之框架及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【0123】** 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4重鏈(HC)恆定域或其與天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【0124】** 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含人類 $\kappa$ 或 $\lambda$ 輕鏈恆定域或其與天然 $\kappa$ 或 $\lambda$ 輕鏈恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【0125】** 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含(i)具有人類 $V_H3$ 家族之框架的人類重鏈可變域( $V_H$ )及具有選自人類 $V_{\kappa 1}$ 、 $V_{\kappa 3}$ 及 $V_{\kappa 4}$ 家族之框架的人類輕鏈可變域( $V_L$ )；(ii)人類IgG1或IgG4重鏈(HC)恆定域或其與天然IgG1或IgG4同型之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及(iii)人類 $\kappa$ 或 $\lambda$ 輕鏈恆定域或其與天然人類 $\kappa$ 或 $\lambda$ 輕鏈恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。在特定實施例中，該等胺基酸序列差異為保守性改變/置換。

**【0126】** 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，

其中該抗體或抗原結合片段包含重鏈可變域(V<sub>H</sub>)及輕鏈可變域(V<sub>L</sub>)，其具有分別在SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:16；分別在SEQ ID NO:45及SEQ ID NO:46；分別在SEQ ID NO:53及SEQ ID NO:54；分別在SEQ ID NO:61及SEQ ID NO:62；分別在SEQ ID NO:69及SEQ ID NO:70；分別在SEQ ID NO:77及SEQ ID NO:78；分別在SEQ ID NO:85及SEQ ID NO:86；分別在SEQ ID NO:93及SEQ ID NO:94；或分別在SEQ ID NO:101及SEQ ID NO:102中所示之胺基酸序列。

【0127】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:117、118、119、120、121、122、123、124或125中所示之胺基酸序列的重鏈可變域(V<sub>H</sub>)及具有SEQ ID NO:126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140或141中所示之胺基酸序列的輕鏈可變域(V<sub>L</sub>)。

【0128】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:118中所示之胺基酸序列的重鏈可變域(V<sub>H</sub>)及具有SEQ ID NO:140中所示之胺基酸序列的輕鏈可變域(V<sub>L</sub>)。

【0129】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含重鏈(HC)恆定域，其包含SEQ ID NO:9、10、11、12或13所示之胺基酸序列及SEQ ID NO:9、11、12或13之變異體，該變異體中該HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸。

【0130】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含輕鏈(LC)恆定域，其包含SEQ ID NO:14中所示之胺基酸

序列。

【0131】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含重鏈(HC)，其包含SEQ ID NO:142、143、144、148、149、150、167、168、169、170、174、175、176、177、178、182、183、184、185、186、187、191、192或193之胺基酸序列，及包含SEQ ID NO:143、144、148、149、150、167、168、169、170、174或175之胺基酸序列之HC的變異體，其中該HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸。

【0132】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含輕鏈(LC)，其包含SEQ ID NO:151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165或166中所示之胺基酸序列。

【0133】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含包含SEQ ID NO:142、143、144、148、149、150、167、168、169、170、174、175、176、177、178、182、183、184、185、186、187、191、192或193之胺基酸序列的重鏈(HC)及包含SEQ ID NO:151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165或166中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)，及包含SEQ ID NO:143、144、148、149、150、167、168、169、170、174或175之胺基酸序列之HC的變異體，其中該HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸。

【0134】 在特定實施例中，本發明提供選自表4中所示之抗體的抗體。

【0135】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含具有SEQ ID NO:143中所示之胺基酸序列的重鏈(HC)及包含SEQ ID NO:165中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)，及變異體，其中HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸。

【0136】 在特定實施例中，本發明提供上述抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4重鏈(HC)恆定域或其與天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體，及其其中HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸之變異體。

【0137】 在一些實施例中，不同恆定域可與包含本文所提供之CDR的V<sub>L</sub>及V<sub>H</sub>區融合。在特定實施例中，包含本文所提供之CDR的V<sub>H</sub>區可與人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4重鏈(HC)恆定域或其與天然或野生型IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體，及其其中HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸之變異體融合。

【0138】 在特定實施例中，該抗ILT3抗體(或抗原結合片段)具有改變之效應子功能，且可包含除天然(野生型)人類IgG1外之重鏈恆定域，例如具有消除或最小化一或多種效應子功能(包括結合補體、人類IgG4或雜合人類IgG1/人類IgG4之能力)之突變的人類IgG1，及其其中HC缺少C-末端離胺酸或甘胺酸-離胺酸之變異體。

【0139】 雖然天然人類IgG1抗體提供長半衰期及效應子功能，諸如補體活化及抗體依賴性細胞毒性，但此等活性對於抗體之所有用途而言可能並非所需。因此，在特定實施例中，期望重鏈恆定域或Fc具有最小或降

低之效應子功能(「無效應子」)。在彼等情況中，抗ILT3 HC可變域可與眾所周知為無效應子之人類IgG4恆定域或經突變為無效應子之IgG1恆定域融合。與包含野生型IgG Fc區之多肽相比，此等無效應子分子具有最小或減少之與人類FcγRIIIA、FcγRIIA及FcγRI的結合，其中對人類FcγRIIIA、FcγRIIA及FcγRI各自之親和力與包含野生型IgG恆定域之多肽相比降低1.15倍至100倍，且其中該由該分子誘導之抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)為由該包含野生型人類IgG1恆定域之多肽誘導之ADCC的0至20%。

**【0140】** 因此，在特定實施例中，本發明包括包含人類IgG4恆定域之嵌合或人源化抗ILT3抗體及其抗原結合片段。在又一實施例中，可修飾人類IgG4恆定域，使其在對應於EU系統中之位置228及Kabat系統中之位置241的位置處不同於天然(野生型)人類IgG4恆定域(Swiss-Prot登錄號P01861.1)，其中HC恆定域之位置108處的天然絲胺酸(Ser108)係經脯胺酸(Pro)置換，參見例如SEQ ID NO:9。此修飾防止在位置106處之半胱胺酸(Cys106)與位置109處之半胱胺酸(Cys109)之間形成潛在鏈間二硫鍵，其對應於EU系統中之位置Cys226及Cys229及Kabat系統中之位置Cys239及Cys242，其可干擾正確之鏈內二硫鍵形成。參見Angal等人Mol. Immunol. 30:105 (1993)；亦參見(Schuurman等人，Mol. Immunol. 38: 1-8, (2001)；SEQ ID NO:14及41)。在特定實施例中，除S228P置換外，人類IgG4恆定域亦可包括L235E置換。

**【0141】** 在另一實施例中，嵌合或人源化抗ILT3抗體可與經修飾之人類IgG1恆定域融合，其係經修飾為無效應子。在一實施例中，人類IgG1 HC可包括人類IgG2 HC位置233至236處之殘基及IgG4 HC位置

327、330及331處之殘基的置換，以大大降低ADCC及CDC (Armour等人，Eur J Immunol. 29(8):2613-24 (1999)；Shields等人，J Biol Chem. 276(9):6591-604(2001))。在特定實施例中，該抗體包含人類IgG1重鏈(HC)恆定域或其與天然IgG之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體，其提供具有減少或最小之效應子功能的抗體。在特定態樣中，該IgG1係經修飾成包含L234A、L235A及D265S突變或由其等組成，以使Fc效應子更少。可用於使IgG1 Fc效應子更少之其他突變可見於美國專利第8,969,526號。

**【0142】** 在另一實施例中，人類IgG1 HC係經修飾以在HC之位置297附近缺少天冬醯胺(Asn)殘基之N-醯基化。N-醯基化之一致序列為Asn-Xaa-Ser/Thr (其中Xaa為除Pro外之任何胺基酸)；在IgG1中，N-醯基化一致序列為Asn-Ser-Thr。可藉由用另一胺基酸(例如Gln)之密碼子置換編碼HC之核酸分子的位置297處之Asn的密碼子來達成修飾。或者，可用Pro之密碼子置換Ser之密碼子，或可用除Ser之密碼子外之任何密碼子置換Thr之密碼子，例如N297A或N297D。此等經修飾之IgG1分子幾乎沒有或沒有可檢測之效應子功能。或者，所有三個密碼子均係經修飾。

**【0143】** 在另一實施例中，人類IgG1恆定域係經修飾以包括選自E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、D265S及P331S之一或多種胺基酸置換，其中該等殘基根據Kabat之EU索引進行編號，且其中該多肽顯示與包含野生型IgG恆定域區域之多肽相比降低之對人類FcγRIIIA及/或FcγRIIA及/或FcγRI的親和力。在特定實施例中，該人類IgG恆定域包含L234A、L235A及D265S之置換，例如如SEQ ID NO:4中所示。在特定實施例中，該人類IgG1恆定域包含之位置Pro329處之胺基



酸置換及至少一個其他胺基酸置換E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D、D265S及P331S。此等及其他置換係揭示於WO9428027；WO2004099249；WO20121300831、美國專利第9,708,406號；第8969526號；第9296815號；Sondermann等人Nature 406, 267-273 (2000年7月20日)中。

**【0144】** 在本發明之一實施例中，該抗ILT3抗體或其抗原結合片段包括其中該等六個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之實施例，其包含具有兩個輕鏈及兩個重鏈之全四聚體結構，包括恆定區。每個輕鏈/重鏈對之可變區形成抗體結合位點。因此，通常，完整抗體具有兩個結合位點。除雙特異性抗體外，兩個結合位點通常係相同的。

**【0145】** 在特定實施例中，本發明提供表4中所示之抗ILT3抗體。除包含在V<sub>H</sub>之位置101處的色胺酸殘基之置換的彼等抗體外，本文所揭示抗體結合人類ILT3。

表4			
mAb編號	描述	SEQ ID NO:	
		重鏈	輕鏈
1	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL1) IgG4 S228P / κ	142	151
2	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL2) IgG4 S228P / κ	142	152
3	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL3) IgG4 S228P / κ	142	153
4	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL4) IgG4 S228P / κ	142	154
5	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL1) IgG4 S228P / κ	148	151
6	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL2) IgG4 S228P / κ	148	152
7	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL3) IgG4	148	153

	S228P / κ		
8	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL4) IgG4 S228P / κ	148	154
9	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL1) IgG4 S228P / κ	143	151
10	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2) IgG4 S228P / κ	143	152
11	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL3) IgG4 S228P / κ	143	153
12	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL4) IgG4 S228P / κ	143	154
13	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL1) IgG4 S228P / κ	149	151
14	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL2) IgG4 S228P / κ	149	152
15	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL3) IgG4 S228P / κ	149	153
16	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL4) IgG4 S228P / κ	149	154
17	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL1) IgG4 S228P / κ	144	151
18	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL2) IgG4 S228P / κ	144	152
19	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL3) IgG4 S228P / κ	144	153
20	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL4) IgG4 S228P / κ	144	155
21	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL1) IgG4 S228P / κ	150	151
22	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL2) IgG4 S228P / κ	150	152
23	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL3) IgG4 S228P / κ	150	153
24	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL4) IgG4 S228P / κ	150	154
25	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	169	152
26	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL5) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	169	152
27	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL6) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	169	156

28	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL7) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	169	157
29	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL8) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	169	158
30	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5) IgG4 S228P / κ	143	155
31	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6) IgG4 S228P / κ	143	156
32	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL7) IgG4 S228P / κ	143	157
33	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8) IgG4 S228P / κ	143	158
34	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL2) IgG4 S228P / κ	145	152
35	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) IgG4 S228P / κ	146	152
36	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) IgG4 S228P / κ	147	152
37	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101F / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	145	152
38	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	146	152
39	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	147	152
40	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35A) IgG4 S228P / κ	143	159
41	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35N) IgG4 S228P / κ	143	160
42	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34Q) IgG4 S228P / κ	143	161
43	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34D) IgG4 S228P / κ	143	162
44	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	143	163
45	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	143	164
46	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	143	165
47	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	143	166
48	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F	145	155

	/ VL5) IgG4 S228P / κ		
49	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5) IgG4 S228P / κ	146	155
50	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5) IgG4 S228P / κ	147	155
51	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	145	163
52	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	145	164
53	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	145	165
54	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	145	166
55	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	146	163
56	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	146	164
<b>57</b>	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	146	165
<b>58</b>	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	146	166
59	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	147	163
60	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	147	164
61	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	147	165
62	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	147	166
63	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL1 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	126
64	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 IgG1 N297A / κ	210	127
65	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	161
66	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL3 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	128
67	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL4 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	129
68	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 IgG1 N297A / κ	210	130

69	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	165
70	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	131
71	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL7 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	132
72	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8 N34Q) IgG1 N297A / κ	210	133
73	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH/人類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ	113	116
74	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64V/人類IgG4 (S228P):小鼠VL/人類κ	114	116
75	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64L/人類IgG4 (S228P):小鼠VL/人類κ	115	116
76	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH/人類IgG1 (N297A): 小鼠VL/人類κ	211	116
77	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64V/人類IgG1 (N297A):小鼠VL/人類κ	211	116
78	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH/人類IgG1:小鼠VL/ 人類κ	11	116
79	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64V/人類IgG1:小 鼠VL/人類κ	11	116
80	嵌合抗ILT3 40A6大鼠VH /人類IgG4 (S228P): 大鼠VL/人類κ	194	195
81	嵌合抗ILT3 16B1大鼠VH /人類IgG4 (S228P): 大鼠VL/人類κ	196	197
82	嵌合抗ILT3 11D1小鼠VH /人類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ	198	199
83	嵌合抗ILT3 17H12大鼠VH /人類IgG4 (S228P):大鼠VL/人類κ	200	201
84	嵌合抗ILT3 37C8大鼠VH /人類IgG4 (S228P): 大鼠VL/人類κ	202	203
85	嵌合抗ILT3 1G12小鼠VH /人類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ	203	205
86	嵌合抗ILT3 20E4大鼠VH /人類IgG4 (S228P): 大鼠VL/人類κ	206	207
87	嵌合抗ILT3 24A4大鼠VH /人類IgG4 (S228P): 大鼠VL/人類κ	208	209
88	嵌合抗ILT3 40A6大鼠VH /人類IgG1 (N297A):	212	195

	大鼠VL/人類κ		
89	嵌合抗ILT3 16B1大鼠VH/人類IgG1 (N297A): 大鼠VL/人類κ	213	197
90	嵌合抗ILT3 11D1小鼠VH/人類IgG1 (N297A): 小鼠VL/人類κ	214	199
91	嵌合抗ILT3 17H12大鼠VH/人類IgG1 (N297A):大鼠VL/人類κ	215	201
92	嵌合抗ILT3 37C8大鼠VH/人類IgG1 (N297A): 大鼠VL/人類κ	216	203
93	嵌合抗ILT3 1G12小鼠VH/人類IgG1 (N297A): 小鼠VL/人類κ	217	205
94	嵌合抗ILT3 20E4大鼠VH/人類IgG1 (N297A): 大鼠VL/人類κ	218	207
95	嵌合抗ILT3 24A4大鼠VH/人類IgG1 (N297A): 大鼠VL/人類κ	219	209
96	嵌合抗ILT3 40A6大鼠VH/人類IgG1 (N297A): 大鼠VL/人類κ	220	195

【0146】 如實例4中所述藉由氫-氬交換質譜(HDX-MS)進行之抗原決定基定位顯示，本文所揭示抗ILT3抗體與細胞外結構域上之抗原決定基結合，該抗原決定基位於ILT3之細胞外結構域的D1及D2域之間的邊界附近。使用HDX-MS識別之抗原決定基指示，由本文所揭示抗ILT3抗體結合之抗原決定基包含在選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群的一或多種肽域胺基酸序列內的至少一個胺基酸或由其組成。在又一實施例中，該抗原決定基包含選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群的一或多種肽域胺基酸序列或由其組成。在某些實施例中，該抗原決定基包含在選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群並在HDX-MS中識別之每個肽域胺基酸序列中的至少一個胺基酸或由其組成。在特定實施例中，該抗原決定基包含選自由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8組成之群的一或多種肽域胺基酸序列或由其組成。在特定實施例中，該抗原決定基包含SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之肽域或由其組成。

【0147】 因此，本發明進一步提供與ILT3上之抗原決定基結合的嵌合、人源化或人類抗體或抗原結合片段，其中該抗原決定基包含在包含由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之胺基酸序列顯示的胺基酸序列之一或多種肽域內的至少一個胺基酸或由其組成，如藉由氫氙交換質譜(HDX-MS)分析所測定。

【0148】 在又一實施例中，本發明進一步提供結合ILT3上之抗原決定基的嵌合、人源化或人類抗體或抗原結合片段，其中該抗原決定基包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中之一或多者中所示之肽域內的胺基酸或由其組成。在某些實施例中，該抗原決定基包含在由HDX-MS測定之熱定位中識別及在圖3A中顯示之每個肽域中的至少一個胺基酸或由其組成。

【0149】 本發明進一步提供嵌合、人源化或人類抗體或抗原結合片段，其交叉阻斷包含具有SEQ ID NO:15中所示之胺基酸序列之重鏈可變域及具有SEQ ID NO:16中所示之胺基酸序列之輕鏈可變域的抗體與ILT3上之抗原決定基結合。在又一實施例中，該抗原決定基包含在包含由SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中所示之胺基酸序列顯示的胺基酸序列或由其組成之一或多種肽域內的至少一個胺基酸或由其組成，如藉由氫氙交換質譜(HDX-MS)分析所測定。在又一實施例中，該抗原決定基包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8中之一或多者中所示之肽域內的胺基酸或由其組成。在某些實施例中，該抗原決定基包含HDX-MS中所識別之每個肽域中的至少一個胺基酸或由其組成。

【0150】 本發明進一步提供雙特異性抗體及抗原結合片段，其包含結合ILT3之第一抗體或抗原結合片段及結合ILT3以外之分子的第二抗體

或抗原結合片段，其中該第一抗體或抗原結合片段至少包含具有選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群的胺基酸序列，或具有與選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群的胺基酸序列存在3、2或1個差異的胺基酸序列之HC-CDR3的胺基酸序列，且其中該第一抗體結合包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8之序列內之胺基酸的ILT3抗原決定基及該第二抗體結合ILT3以外之分子，及其使用方法。

**【0151】** 本發明進一步提供雙特異性抗體及抗原結合片段，其包含結合ILT3之第一抗體或抗原結合片段及結合ILT3以外之分子的第二抗體或抗原結合片段，其中該第一抗體或抗原結合片段至少包含抗ILT3抗體或其實施例之六個CDR，其中該等CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，且其中該第一抗體結合包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8之序列內之胺基酸的ILT3抗原決定基及該第二抗體結合ILT3以外之分子，及其使用方法。

**【0152】** 本發明進一步提供雙互補位抗體(對同一抗原上之不同抗原決定基具有結合特異性的抗體)，其具有第一抗體之第一重鏈/輕鏈對，該第一抗體至少包含具有選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群之胺基酸序列，或具有與選自由SEQ ID NO:22、49、57、65、73、81、89、97及105組成之群之胺基酸序列存在3、2、或1個差異之胺基酸序列的HC-CDR3，其中該第一重鏈/輕鏈對結合包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8之序列內之胺基酸的ILT3抗原決定基而該第二抗體結合ILT3以外之分子；及第二抗體之第二重鏈/輕鏈對，該第二抗體對不同於由該第一重鏈/輕鏈對所識別之抗原決定基的抗ILT3抗原



決定基具特異性。

**【0153】** 本發明進一步提供雙互補位抗體(對同一抗原上之不同抗原決定基具有結合特異性的抗體)，其具有第一抗體之第一重鏈/輕鏈對，該第一抗體至少包含抗ILT3抗體或其實施例之六個CDR，其中該等CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，其中該第一抗體結合包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8之序列內之胺基酸的ILT3抗原決定基，其中該第一重鏈/輕鏈對結合包含在SEQ ID NO:3、4、5、6、7及8之序列內之胺基酸的ILT3抗原決定基而該第二抗體結合ILT3以外之分子；及第二抗體之第二重鏈/輕鏈對，該第二抗體對不同於由該第一重鏈/輕鏈對所識別之抗原決定基的抗ILT3抗原決定基具特異性。

#### **【0154】**

##### **醫藥組合物及投與**

為製備抗ILT3抗體或其抗原結合片段之醫藥或無菌組合物，將該抗體或其抗原結合片段與醫藥上可接受之載劑或賦形劑混合。參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences and U.S. Pharmacopeia: National Formulary*, Mack Publishing Company, Easton, PA (1984)，並由美國藥典大會 (U.S. Pharmacopeial Convention，USP) 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852-1790, USA在Internet上不斷更新。

**【0155】** 治療及診斷劑之調配物可藉由與呈例如凍乾粉末、漿液、水溶液或懸浮液形式之可接受載劑、賦形劑或穩定劑混合來進行製備(參見，例如，Hardman等人(2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, New York, NY；Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*,

Lippincott, Williams, and Wilkins, New York, NY ; Avis等人(編) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY ; Lieberman等人(編) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY ; Lieberman等人(編) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY ; Weiner 及 Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., New York, NY)。

【0156】在又一實施例中，根據2017年醫師桌上參考(Physicians'Desk Reference 2017) (Thomson Healthcare；第75版(2002年11月1日))將包含本文所揭示抗體或抗體片段之組合物投與至個體。投與抗體分子之方法係在此項技術已知，並在下文進行描述。所用分子之合適劑量取決於個體之年齡及體重以及所用之特定藥物。抗ILT3抗體或抗原結合片段之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。在某些實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段係藉由注射(例如，皮下或靜脈內)以約1至30 mg/kg (例如，約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg或約3 mg/kg)之劑量進行投與。在一些實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段係以約1 mg/kg、約3 mg/kg、或10 mg/kg、約20 mg/kg、約30 mg/kg、或約40 mg/kg之劑量進行投與。在一些實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段係以約1至3 mg/kg、或約3至10 mg/kg之劑量進行投與。在一些實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段係以約0.5至2、2至4、2至5、5至15或5至20 mg/kg之劑量進行投與。給藥時程表可從例如每週一次至每2、3或4週一次變化。在一實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段係以約10至20 mg/kg之劑量每隔一週進行投與。

【0157】投與方式可有所不同。合適之投與途徑較佳為非經腸或皮下。其他投與途徑可包括口服、經黏膜、皮內、直接室內、靜脈內、鼻內、吸入、吹入或動脈內。

【0158】在特定實施例中，該等抗ILT3抗體或其抗原結合片段可藉由侵入途徑諸如藉由注射進行投與。在本發明之其他實施例中，該等抗ILT3抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物可經靜脈內、皮下、動脈內或藉由吸入、氣溶膠遞送進行投與。藉由非侵入性途徑(例如，口服；例如，呈丸劑、膠囊或錠劑)之投與亦在本發明範圍內。

【0159】可使用此項技術已知之醫療裝置投與組合物。例如，本發明醫藥組合物可藉由使用包括例如預填充注射器或自動注射器之皮下注射針注射進行投與。

【0160】本文所揭示醫藥組合物亦可使用無針皮下注射裝置進行投與；諸如美國專利第6,620,135號；第6,096,002號；第5,399,163號；第5,383,851號；第5,312,335號；第5,064,413號；第4,941,880號；第4,790,824號或第4,596,556號中所揭示之裝置。

【0161】本文所揭示醫藥組合物亦可藉由輸注進行投與。投與醫藥組合物之熟知植入物及模組的實例包括：美國專利第4,487,603號，其揭示一種用於以受控速率分配藥物之可植入微輸液泵；美國專利第4,447,233號，其揭示一種用於以精確輸注速率遞送藥物之藥物輸注泵；美國專利第4,447,224號，其揭示一種用於連續藥物遞送之可變流量可植入輸注設備；美國專利第4,439,196號，其揭示一種具有多腔隔室之滲透藥物遞送系統。熟習此項技術者熟知許多其他此類植入物、遞送系統及模組。

【0162】 投與方案取決於若干因素，包括治療性抗體之血清或組織更新率、症狀水平、治療性抗體之免疫原性以及靶細胞在生物基質中之可用性。較佳地，投與方案遞送足夠治療性抗體以實現目標疾病狀態之改良，同時最小化非所欲副作用。因此，所遞送之生物製劑的量部分取決於特定治療性抗體及待治療病狀之嚴重程度。可獲得選擇治療性抗體之合適劑量的指導(參見例如，Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK；Kresina (編) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY；Bach (編) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY；Baert等人(2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608；Milgrom等人(1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973；Slamon等人(2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792；Beniaminovitz等人(2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619；Ghosh等人(2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32；Lipsky等人(2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602)。

【0163】 給藥方案經調整以提供最佳所需反應(例如治療反應)。例如，可投與單次大劑量(single bolus)，可隨時間分次投與多次劑量，或可依治療情形之緊急狀態所指示，按比例減少或增加劑量。將非經腸組合物調配為單位劑型對於方便投藥及達成劑量均一性係特別有利的。如本文所用，單位劑型係指作為單一劑量適用於欲治療之個體的實體上不連續單元；各單元含有經計算可與所需醫藥載劑聯合產生所需治療作用之預定量的活性化合物。本文所述之劑量單位形式的規格係直接取決於並由(a)抗體或抗體結合片段之獨特特徵及待實現之特定治療效果，及(b)此項技術

中針對個體之治療敏感性調合此類活性分子的固有局限性所決定。(參見例如Yang等人(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434 ; Herold等人(2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698 ; Liu等人(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456 ; Portielji等人(20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144)。

### 【0164】

#### 本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之用途

使用習知免疫檢定法(諸如酶聯免疫吸附測定(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或組織免疫組織化學)可將對於相關ILT而言係非混雜之本文所揭示抗ILT3抗體及抗原結合片段用於特異性地檢測人類ILT3 (例如, 在生物樣品中, 諸如血清或血漿)。因此, 本發明提供用於檢測生物樣品中之人類ILT3的方法, 其包括使生物樣品與抗ILT3抗體或抗原結合片段接觸, 並檢測與人類ILT3結合之抗ILT3抗體或抗原結合片段或未結合之本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段, 藉此檢測生物樣品中之人類ILT3。用可檢測物質直接或間接標記抗ILT3抗體或抗原結合片段, 以便於檢測本文所揭示之結合或未結合抗ILT3抗體或抗原結合片段。合適之可檢測物質包括各種酶、輔基、熒光物質、發光物質及放射性物質。合適酶之實例包括辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶; 合適輔基錯合物之實例包括鏈黴抗生物素蛋白/生物素及抗生物素蛋白/生物素; 合適熒光物質之實例包括繖形酮、熒光素、螢光異硫氰酸鹽、若丹明(rhodamine)、二氯三嗪基胺熒光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白; 發光物質之一實例包括魯米諾(luminol); 及合適放射性物質之實例包括 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 及 $^3\text{H}$ 。

【0165】 除標記抗ILT3抗體或抗原結合片段外，可藉由使用經可檢測物質標記之ILT3標準物及未經標記之本文所揭示抗人類ILT3抗體或抗原結合片段之競爭免疫檢定在生物體液中檢定人類ILT3。在此檢定中，將生物樣品、經標記之ILT3標準物及抗ILT3抗體或抗原結合片段組合，並測定經標記之ILT3標準物與未經標記之本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段結合的量。生物樣品中人類ILT3之量係與結合抗ILT3抗體或抗原結合片段之經標記之ILT3標準物的量成反比。

【0166】 本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段亦可用於檢測來自人類以外之物種的ILT3，特定言之來自靈長類動物(例如，食蟹獼猴或恆河猴)之ILT3。

#### 【0167】

#### 在體內上調免疫反應之方法

本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可用作免疫刺激組合物，例如單獨或作為疫苗或組合療法之一部分，以促進個體中之B細胞及/或T細胞活化，例如Th1或Th2細胞活化。即，本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可用作與所關注抗原組合使用之佐劑，以增強體內對所關注抗原之免疫反應。例如，為了刺激對所關注抗原之抗體或細胞免疫反應(例如，出於疫苗接種目的)，可共同投與該抗原及本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段(例如，同時在相同或分開組合物中共同投與，或依時間依次投與使得發生增強之免疫反應)。可將所關注抗原及本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段一起調配成單一醫藥組合物或呈分開組合物。在一實施例中，將目的抗原及本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段同時投與至個體。或者，在某些情況下，可能需要首先投與該抗原，並隨後投與本文所

揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段，反之亦然(例如，在天然引起Th1反應之抗原的情況下，首先單獨投與該抗原以刺激Th1應答，並隨後單獨或與抗原增強一起投與本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段，以使免疫反應轉變為Th2應答可係有利的)。在較佳實施例中，本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段係在經抗原初敏時，即在第一次投與抗原時進行投與。例如，第-3、-2、-1、0、+1、+2、+3天。本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之特別佳投與日為第-1天。

**【0168】** 在一實施例中，本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段係與所關注抗原一起投與。所關注抗原為對其需要免疫反應之抗原。例如，所關注抗原為能夠在個體中刺激免受來自抗原來源之感染因子的攻擊之免疫保護的抗原。進一步涵蓋投與本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段以增加免疫反應而無需投與抗原。

**【0169】** 因此，例示性所關注抗原包括彼等衍生自感染因子之抗原，其中針對該抗原之免疫反應用於預防或治療由該因子引起之疾病。此等抗原包括但不限於病毒、細菌、真菌或寄生蟲蛋白質及任何其他蛋白質、醣蛋白、脂蛋白、醣脂及其類似者。所關注抗原亦包括彼等為存在獲得風險或經診斷患有腫瘤之個體提供益處的抗原。該個體較佳為哺乳動物，且最佳為人類。

**【0170】** 典型之所關注抗原可如下進行分類：蛋白質抗原，諸如血漿銅藍蛋白及血清白蛋白；細菌抗原，諸如磷壁酸、鞭毛抗原、莢膜多醣、及細胞外細菌產物及毒素；醣蛋白及醣脂；病毒，諸如動物、植物及細菌病毒；結合及合成抗原，例如蛋白質/半抗原共軛物、與正常組織相比優先由腫瘤表現之分子；合成多肽；及核酸，諸如核糖核酸及脫氧核糖

核酸。如本文所用，術語「感染因子」包括表現抗原之任何因子，其引發宿主細胞免疫反應。可被認為有用之病毒抗原的非限制性實例包括但不限於流感病毒之核蛋白(NP)及HIV之Gag蛋白。其他異源抗原包括但不限於HIV Env蛋白或其組成部分gp120及gp41、HIV Nef蛋白、及HIV Pol蛋白、反轉錄酶及蛋白酶。此外，可使用其他病毒抗原，諸如埃博拉(Ebola病毒(EBOV))抗原(諸如例如EBOV NP或糖蛋白(GP)，全長或在分子之黏蛋白區中缺失GP (Yang等人，Nat Med 6:886 (2000)))、天花抗原、A型、B型或C型肝炎病毒、人類鼻病毒(諸如2型或14型)、單純疱疹病毒、2型或3型脊髓灰質炎病毒、口蹄疫病毒(FMDV)、狂犬病病毒、輪狀病毒、流感病毒、柯薩奇(coxsackie)病毒、人類乳頭狀瘤病毒(HPV)(例如16型乳頭狀瘤病毒、其E7蛋白、及含有E7蛋白或其抗原決定基之片段)；及猿猴免疫缺陷病毒(SIV)。所關注抗原不必限於病毒來源抗原。包括寄生抗原，諸如例如瘧疾抗原，以及真菌抗原、細菌抗原及腫瘤抗原。衍生自細菌之抗原的實例為彼等衍生自百日咳博德特氏菌(*Bordetella pertussis*)(例如，P69蛋白及絲狀血細胞凝集素(FHA)抗原)、霍亂弧菌(*Vibrio cholerae*)、炭疽芽孢桿菌(*Bacillus anthracis*)及大腸桿菌(*E. coli*)抗原(諸如大腸桿菌熱不穩定毒素B亞基(LT-B)、大腸桿菌K88抗原及腸毒素大腸桿菌抗原)。抗原之其他實例包括曼氏血吸蟲(*Schistosoma mansoni*)P28穀胱甘肽S-轉移酶抗原(P28抗原)及吸蟲、支原體、蛔蟲、條蟲、沙眼衣原體(*Chlamydia trachomatis*)及瘧疾寄生蟲之抗原，例如瘧原蟲(*plasmodium*)或巴貝蟲(*babesia*)屬寄生蟲，例如惡性瘧原蟲(*Plasmodium falciparum*)、及編碼來自上述抗原之免疫原性抗原決定基的肽。



【0171】如本文所用，術語「腫瘤相關抗原」意指影響宿主生物體中腫瘤生長或轉移之抗原。腫瘤相關抗原可為由腫瘤細胞表現之抗原，或其可為由非腫瘤細胞表現之抗原，但當如此表現時，促進腫瘤細胞之生長或轉移。腫瘤抗原及腫瘤相關抗原之類型包括任何已知或迄今未知之腫瘤抗原，包括但不限於白血病中之bcr/abl抗原、與子宮頸癌相關之致癌病毒的HPVE6及E7抗原、黑色素瘤中或與黑色素瘤相關之MAGE1及MZ2-E抗原、及乳癌中或與乳腺癌相關之MVC-1及HER-2抗原。

【0172】可藉由投與包含本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之組合物進行治療或預防的感染、疾病或病症包括任何感染、疾病或病症，其中宿主免疫反應用於預防該感染、疾病或病症。可藉由投與包含本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之組合物進行治療或預防的疾病、病症或感染包括但不限於由真菌、寄生蟲、病毒或細菌引起或與之相關之任何疾病、病症或感染、由在生物恐怖攻擊、李斯特菌病(listeriosis)、埃博拉病毒、SARS、天花、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎中所用之多種藥劑引起或與之相關的疾病、病症或感染、由人類鼻病毒、HIV引起之疾病及病症及AIDS、疱疹、脊髓灰質炎、口蹄疫、狂犬病、由輪狀病毒、流感、柯薩奇病毒、人類乳頭狀瘤病毒、SIV、瘧疾、癌症(例如腫瘤)引起或與之相關之疾病或病症、以及由百日咳博德特氏菌、霍亂弧菌、炭疽芽孢桿菌、大腸桿菌、吸蟲、支原體、蛔蟲、條蟲、沙眼衣原體及瘧疾寄生蟲等引起或與之相關的疾病或病症。

### 【0173】

#### 對腫瘤細胞之免疫反應

調節性T細胞藉由抑制針對自體免疫疾病及癌症之免疫反應在維持免

疫自身耐受性中起重要作用。因此，在一實施例中，上調免疫反應將有益於增強癌症中之免疫反應。因此，本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可用於治療惡性腫瘤，以抑制腫瘤生長或轉移。本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可全身或局部地投與至腫瘤部位。

**【0174】** 在一實施例中，人類ILT3功能之調節可用於誘導腫瘤免疫。可將ILT3結合分子投與至具有腫瘤細胞(例如，肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、白血病、神經母細胞瘤、癌)之患者，以克服該個體中之腫瘤特異性耐受性。

**【0175】** 如本文所用，術語「腫瘤疾病」之特徵在於惡性腫瘤生長或呈以良性過度增殖及增生細胞為特徵之疾病狀態。術語「贅瘤形成(neoplasia)」之常見醫學含義係指「新細胞生長」，其導致對正常生長控制(例如贅生細胞生長)之響應缺失。

**【0176】** 如本文所用，術語「過度增殖」、「增生」、「惡性」及「贅生性」可互換使用，且係指彼等處於以快速增殖或贅瘤形成為特徵之異常狀態或病症中的細胞。該等術語意在包括所有類型之過度增殖性生長、增生性生長、癌性生長或致癌過程、轉移性組織或惡性轉形細胞、組織或器官，而不管組織病理學類型或侵襲性階段。「增生」係指經歷異常高生長速率之細胞。然而，如本文所用，術語贅瘤形成及增生可互換使用，如其等之上下文將揭示，通常係指經歷異常細胞生長速率之細胞。贅瘤形成及增生包括「腫瘤」，其可係良性、惡化前或惡性。

**【0177】** 通常將術語「贅瘤形成」、「增生」及「腫瘤」普遍地稱為「癌症」，其係超過100種特徵在於細胞不受控異常生長之疾病的一般名稱。癌症之實例包括但不限於：乳癌；結腸癌；非小細胞肺癌、頭頸癌；

大腸癌；肺癌；前列腺癌；卵巢癌；腎癌；黑色素瘤；及胃腸道(例如，胰臟及胃)癌症；及原骨肉瘤。

**【0178】** 在一實施例中，該癌症係選自由以下組成之群：胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌(例如，膠質母細胞瘤)、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤及血液組織癌。

### **【0179】**

#### **對感染因子之免疫反應**

免疫反應上調可係呈增強現有免疫反應或初敏初始免疫反應之形式。例如，藉由調節ILT3增強免疫反應可適用於病毒感染之情況。由於本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可起增強免疫反應之作用，因此其等將在更快速或徹底清除病原體(例如，細菌及病毒)係有益情況下係治療上有用的。

**【0180】** 如本文所用，術語「病毒感染」包括經包括但不限於HIV(例如，HIV-1及HIV-2)、人類疱疹病毒、細胞巨大病毒(特別係人類)、輪狀病毒、艾普斯坦-巴爾二氏病毒(Epstein-Barr virus)、水痘帶狀疱疹病毒、肝炎病毒(諸如B型肝炎病毒、A型肝炎病毒、C型肝炎病毒及E型肝炎病毒)、副黏液病毒：呼吸道合胞病毒、副流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、人類乳頭狀瘤病毒(例如HPV6、11、16、18等)、黃病毒(例如黃熱病病毒、登革熱病毒(Dengue Virus)、蜱媒腦炎病毒、日本腦炎病毒)或流感病毒之生物感染。

【0181】如本文所用，術語「細菌感染」包括經多種細菌生物感染，包括革蘭氏陽性及革蘭氏陰性細菌。實例包括但不限於奈瑟氏菌屬 (*Neisseria spp*)，包括淋病奈瑟氏菌(*N. gonorrhoea*)及腦膜炎奈瑟氏菌(*N. meningitidis*)；鏈球菌屬 (*Streptococcus spp*)，包括肺炎鏈球菌 (*S. pneumoniae*)、化膿性鏈球菌(*S. pyogenes*)、無乳鏈球菌(*S. agalactiae*)、變形鏈球菌(*S. mutans*)；嗜血桿菌屬(*Haemophilus spp*)，包括B型流感嗜血桿菌(*H. influenzae type B*)、非典型流感嗜血桿菌(*non typeable H. influenzae*)、杜氏嗜血桿菌(*H. ducreyi*)；莫拉氏菌屬(*Moraxella spp*)，包括黏膜炎莫拉氏菌 (*M. catarrhalis*)，亦稱為黏膜炎布朗汗氏菌 (*Branhamella catarrhalis*)；博德特菌屬(*Bordetella spp*)，包括百日咳博德特氏菌(*B. pertussis*)、副百日咳博德特氏菌(*B. parapertussis*)及支氣管敗血性博德特氏菌 (*B. bronchiseptica*)；分枝桿菌屬 (*Mycobacterium spp.*)，包括結核分枝桿菌(*M. tuberculosis*)、牛分枝桿菌(*M. bovis*)、麻風分枝桿菌(*M. leprae*)、鳥分枝桿菌(*M. avium*)、副結核分枝桿菌(*M. paratuberculosis*)、恥垢分枝桿菌 (*M. smegmatis*)；退伍軍人桿菌屬 (*Legionella spp*)，包括嗜肺性退伍軍人桿菌(*L. pneumophila*)；埃希氏菌屬(*Escherichia spp*)，包括腸毒性大腸桿菌(*enterotoxigenic E. coli*)、腸出血性大腸桿菌 (*enterohemorrhagic E. coli*)、腸致病性大腸桿菌 (*enteropathogenic E. coli*)；弧菌屬 (*Vibrio spp*)，包括霍亂弧菌 (*V. cholera*)；志賀氏菌屬(*Shigella spp*)，包括宋內志賀氏菌(*S. sonnei*)、痢疾志賀氏菌(*S. dysenteriae*)、福氏志賀氏菌(*S. flexnerii*)；耶爾森氏菌屬 (*Yersinia spp*)，包括小腸結腸炎耶爾森氏菌(*Y. enterocolitica*)、鼠疫耶爾森氏菌(*Y. pestis*)、假性結核耶爾森氏菌(*Y. pseudotuberculosis*)；彎曲桿

菌屬(*Campylobacter spp*)，包括空腸彎曲桿菌(*C. jejuni*)及大腸彎曲桿菌(*C. coli*)；沙門氏菌屬(*Salmonella spp*)，包括傷寒沙門氏菌(*S. typhi*)、副傷寒沙門氏菌(*S. paratyphi*)、豬霍亂沙門氏菌(*S. choleraesuis*)、腸炎沙門氏菌(*S. enteritidis*)；李斯特菌屬(*Listeria spp.*)，包括單核細胞增生李斯特菌(*L. monocytogenes*)；螺桿菌屬(*Helicobacter spp*)，包括幽門螺桿菌(*H pylori*)；假單胞菌屬(*Pseudomonas spp*)，包括銅綠假單胞菌(*P. aeruginosa*)；葡萄球菌屬(*Staphylococcus spp.*)，包括金黃色葡萄球菌(*S. aureus*)、表皮葡萄球菌(*S. epidermidis*)；腸球菌屬(*Enterococcus spp.*)，包括糞腸球菌(*E. faecalis*)、屎腸球菌(*E. faecium*)；芽胞梭菌屬(*Clostridium spp.*)，包括破傷風梭菌(*C. tetani*)、肉毒梭菌(*C. botulinum*)、艱難梭菌(*C. difficile*)；芽孢桿菌屬(*Bacillus spp.*)，包括炭疽芽孢桿菌(*B. anthracis*)；棒狀桿菌屬(*Corynebacterium spp.*)，包括白喉桿菌(*C. diphtheriae*)；疏螺旋體屬(*Borrelia spp.*)，包括布氏疏螺旋體(*B. burgdorferi*)、嘎氏疏螺旋體(*B. garinii*)、阿氏疏螺旋體(*B. afzelii*)、安氏疏螺旋體(*B. andersonii*)、赫氏疏螺旋體(*B. hermsii*)；埃裏希氏體屬(*Ehrlichia spp.*)，包括馬埃裏希氏體(*E. equi*)及人類粒細胞埃裏希氏體病(Human Granulocytic Ehrlichiosis)之病因；立克次氏體屬(*Rickettsia spp*)，包括立氏立克次氏體(*R. rickettsii*)；衣原體屬(*Chlamydia spp.*)，包括沙眼衣原體(*C. trachomatis*)、肺炎衣原體(*C. pneumoniae*)、鸚鵡熱衣原體(*C. psittaci*)；鉤端螺旋體屬(*Leptospira spp.*)，包括問號鉤端螺旋體(*L. interrogans*)；密螺旋體屬(*Treponema spp.*)，包括蒼白密螺旋體(*T. pallidum*)、齒垢密螺旋體(*T. denticola*)、豬痢疾密螺旋體(*T. hyodysenteriae*)。較佳細菌包括但不限於李斯特菌、分枝桿菌

(*mycobacteria*)、分枝桿菌(例如結核病)、炭疽(*Anthrax*)、沙門氏菌及單核細胞增生李斯特菌。

【0182】 在另一實施例中，可從患者中取出T細胞，並在體外與本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段接觸，視情況與活化信號(例如，抗原加APC或多株抗體)接觸並重新引入至該患者。

【0183】 本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段亦可預防性地用於針對各種病原體之疫苗中。可藉由用病毒蛋白質與本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段一起接種來誘導針對病原體(例如病毒)之免疫。或者，編碼致病性抗原及本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之基因的表現載體(例如，經工程改造以表現編碼病毒蛋白之核酸及編碼本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段之核酸的痘苗病毒表現載體)可用於疫苗接種。疫苗可適用之病原體包括(例如)B型肝炎、C型肝炎、艾普斯坦-巴爾二氏病毒、細胞巨大病毒、HIV-1、HIV-2、結核病、瘧疾及血吸蟲病。

【0184】 本發明進一步涵蓋與診斷劑或治療劑結合之本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段。本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可以在診斷上用於，例如，監測腫瘤之發展或進展，作為臨床測試程序之一部分，以例如確定給定治療方案之療效。藉由將抗體與可檢測物質偶聯可促進檢測。可檢測物質之實例包括各種酶、輔基、熒光物質、發光物質、生物發光物質、放射性物質、使用各種正電子發射斷層攝影術之正電子發射金屬及非放射性順磁金屬離子。可檢測物質可使用此項技術中已知之技術通過中間體(諸如，例如，此項技術中已知之連接子)直接或間接地偶聯或結合至結合分子。美國專利第4,741,900號揭示可與結合分子結合之金屬離子。合適酶之實例包括辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶或

乙醯膽鹼酯酶；合適輔基錯合物之實例包括鏈黴抗生物素蛋白/生物素及抗生物素蛋白/生物素；合適熒光物質之實例包括繖形酮、熒光素、螢光異硫氰酸鹽、若丹明(rhodamine)、二氫三嗪基胺熒光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白；發光物質之一實例包括魯米諾(luminol)；生物發光物質之實例包括熒光素酶、熒光素及水母素(aequorin)；及合適放射性物質之實例包括 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 及 $^{99}\text{Tc}$ 。

【0185】此外，本文所揭示抗ILT3抗體或片段可與諸如細胞毒素(例如，細胞生長抑制劑或殺細胞劑)、治療劑或放射性金屬離子(例如， $\alpha$ 發射體，諸如，例如， $^{213}\text{Bi}$ )之治療性部分結合。細胞毒素或細胞毒性劑包括對細胞有害之任何藥劑。實例包括紫杉醇、細胞鬆弛素B、短桿菌肽D、溴化乙錠、依米丁(emetine)、絲裂黴素、依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、長春新鹼(vincristine)、(長春鹼(vinblastine)、秋水仙鹼(colchicin)、多柔比星(doxorubicin)、柔紅黴素(daunorubicin)、二羥基炭疽菌素二酮、米托蒽醌(mitoxantrone)、光神霉素(mithramycin)、放線菌素D、1-脫氫鞣固酮、葡萄糖皮質素、普魯卡因(procaine)、丁卡因(tetracaine)、利多卡因(lidocaine)、心得安(propranolol)及嘌呤黴素(puromycin)及其類似物或同系物。治療劑包括但不限於抗代謝物(例如，甲胺蝶呤、6-巯基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷(cytarabine)、5-氟尿嘧啶、癸巴肼(decarbazine))、烷化劑(例如，氮芥、塞替派(thiotepa)、苯丁酸氮芥、美法崙(melphalan)、卡莫司汀(camustine, BSNU)及洛莫司汀(lomustine, CCNU)、環磷醯胺、白消安(busulfan)、二溴甘露醇(dibromomannitol)、鏈尿黴素(streptozotocin)、絲裂黴素C、及順式-二氯二胺鉑(II)(DDP)順鉑)、蔥環黴素(例如，柔紅黴素(舊稱道諾黴素

(daunomycin))及多柔比星)、抗生素(例如,放線菌素(dactinomycin,舊稱 actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、光神黴素及安曲黴素(anthramycin, AMC))、及抗有絲分裂劑(例如,長春新鹼及長春鹼)。

**【0186】** 本發明進一步關於涉及向動物(較佳哺乳動物,且最佳人類)患者投與本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段以治療、檢測及/或預防一或多種本文所揭示疾病、病症或病狀之療法。本發明治療化合物包括但不限於本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段。本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可用於治療、診斷、抑制或預防與ILT3之異常活性相關的疾病、病症或病狀,包括但不限於本文所述疾病、病症或病狀中之任一種或多種。

**【0187】** 本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可有利地與其他單株或嵌合結合分子,或與淋巴因子或造血生長因子(諸如,例如,IL-2、IL-3及IL-7)組合使用,例如,其用於增加與結合分子相互作用之效應細胞的數量或活性。

**【0188】** 本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段可單獨投與或與其他類型之治療組合投與,例如免疫刺激治療或旨在控制活化免疫細胞之靶標(例如,癌細胞或病原體)之增殖的治療。例示性療法包括(例如)放射療法、化學療法、激素療法、免疫療法及抗腫瘤劑、抗生素及免疫球蛋白。

**【0189】** 可出於治療目的將本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段投與至人類個體。此外,可出於獸醫目的或作為人類疾病之動物模型將本文所揭示抗ILT3抗體或抗原結合片段投與至表現與結合分子交叉反應之ILT3的非人類哺乳動物(例如,靈長類動物)。

**【0190】**



## 組合

本文抗ILT3抗體或抗原結合片段可呈未結合形式進行使用或與第二藥劑結合，例如細胞毒性藥物、放射性同位素或蛋白質，例如蛋白質毒素或病毒蛋白質。此方法包括：將本發明抗ILT3抗體或抗原結合片段單獨或與細胞毒性藥物結合，投與至需要此等治療之個體。本文抗ILT3抗體或抗原結合片段可用於遞送多種治療劑，例如細胞毒性部分，例如治療藥物、放射性同位素、植物、真菌或細菌來源之分子、或生物蛋白質(例如，蛋白質毒素)或顆粒(例如，重組病毒顆粒，例如；經由病毒外殼蛋白)、或其混合物。

### 【0191】

#### 其他組合療法

本文抗ILT3抗體或抗原結合片段可與其他療法組合使用。例如，該組合療法可包括含有與一或多種額外治療劑(例如，一或多種抗癌劑、細胞毒性或細胞抑制劑、激素治療、疫苗及/或其他免疫療法)共同調配及/或共同投與之抗ILT3抗體或抗原結合片段的組合物。在其他實施例中，該抗ILT3抗體或抗原結合片段與其他治療性治療方式組合投與，包括手術、放射、冷凍手術及/或熱療。此等組合療法可有利地使用更低劑量之所投與治療劑，從而避免與各種單藥療法相關之可能毒性或併發症。

【0192】所謂「與...組合」，其無意暗指治療或治療劑必須在相同時間進行投與及/或一起遞送調配，雖然此等遞送方法係在本文所述之範圍內。該抗ILT3抗體或抗原結合片段可與一或多種其他額外療法或治療劑同時、在其之前或之後進行投與。抗ILT3抗體或抗原結合片段及其他藥劑或治療方案可以任何順序進行投與。一般而言，各藥劑將以針對彼藥劑所確

定之劑量及/或時程表來進行投與。應進一步瞭解，用於此組合中之額外治療劑可呈單一組合物一起投與或呈不同組合物分開投與。一般而言，預期組合中所用之額外治療劑係以不超過個別使用其等之水平的水平使用。在一些實施例中，在組合中使用之水平將係低於彼等個別使用之水平。

**【0193】** 在某些實施例中，本文所述抗ILT3抗體或抗原結合片段係與一或多種程式性死亡受體1 (PD-1)或其配位體PD-L1及PD-L2之檢查點抑制劑或拮抗劑組合投與。該抑制劑或拮抗劑可為抗體、抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些實施例中，該抗PD-1抗體係選自尼沃單抗(OPDIVO, Bristol Myers Squibb, New York, New York)、派立珠單抗(KEYTRUDA, Merck Sharp & Dohme Corp, Kenilworth, NJ USA)、塞米單抗(Regeneron, Tarrytown, NY)或皮立珠單抗(CT-011)。在一些實施例中，該PD-1抑制劑為免疫黏附素(例如，包括PD-L1或PD-L2之融合至恆定區(例如，免疫球蛋白序列之Fc區)之細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一些實施例中，該PD-1抑制劑為AMP-224。在一些實施例中，該PD-L1抑制劑為抗PD-L1抗體，諸如度伐單抗(IIMFINZI, Astrazeneca, Wilmington, DE)、阿特啞單抗(TECENTRIQ, Roche, Zurich, CH)或艾維單抗(BAVENCIO, EMD Serono, Billerica, MA)。在一些實施例中，該抗PD-L1結合抗拮劑係選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

**【0194】** MDX-1105 (亦稱為BMS-936559)係WO2007/005874中描述之抗-PD-L1抗體。抗體YW243.55.S70係WO 2010/077634中所述之抗PD-L1 (重鏈及輕鏈可變區序列分別顯示於SEQ ID NO:20及21中)。

**【0195】** 尼沃單抗，亦稱為OPDIVO、MDX-1106-04、ONO-4538

或BMS-936558，係WO2006/121168及美國專利第8,008,449號中所述之全人類IgG4抗PD-1抗體。

【0196】派立珠單抗，亦稱為KEYTRUDA、蘭勃利單抗(lambrolizumab)、MK-3475或SCH-900475，係美國專利第8,354,509號及WO2009/114335中所述並揭示於例如Hamid等人，New England J. Med. 369 (2): 134-144 (2013)中之人源化抗PD-1抗體。派立珠單抗之重鏈及輕鏈分別由SEQ ID NO:225及226中所示之胺基酸序列顯示。

【0197】皮立珠單抗，亦稱為CT-011 (Cure Tech)，係與PD-1結合之人源化IgG1單株抗體。WO2009/101611中揭示皮立珠單抗及其他人源化抗-PD-1單株抗體。其他抗PD-1抗體包括AMP 514 (Amplimmune)，尤其(例如)美國專利第8,609,089號；美國公開案2010028330號；及美國公開案第20120114649號中所揭示之抗PD-1抗體。

【0198】AMP-224 (B7-DCIg；Amplimmune；例如，揭示於WO2010/027827及WO2011/066342中)，係阻斷PD-1與B7-H1之間之互相用的PD-L2 Fc融合可溶性受體。

【0199】MDPL3280A (Genentech/Roche)係結合至PD-L1之人類Fc最佳化IgG1單株抗體。美國專利第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中揭示MDPL3280A及結合至PD-L1之其他人類單株抗體。

【0200】其他抗PD-L1結合劑包括YW243.55.S70 (在WO2010/077634中，重鏈及輕鏈可變區係顯示於SEQ ID NO 20及21中)及MDX-1105 (亦稱為BMS-936559)。其及其他抗PD-L1結合劑係所揭示於WO2007/005874中。

**【0201】****套組**

進一步提供包含一或多種組分之套組，該等組分包括但不限於如本文所討論之抗ILT3抗體或其抗原結合片段，與一或多種本文所討論之額外組分(包括但不限於其他治療劑)聯合。該抗體或片段及/或治療劑可在醫藥組合物中調配成純組合物或與醫藥上可接受之載劑組合。

**【0202】** 在一實施例中，該套組包括含於一容器中(例如，含於無菌玻璃或塑料小瓶中)之抗ILT3抗體或其抗原結合片段或其醫藥組合物及含於另一容器中(例如，含於無菌玻璃或塑料小瓶中)之其他治療劑。

**【0203】** 在另一實施例中，該套組包括抗ILT3抗體或其抗原結合片段或其藥物組合物與一或多種治療劑組合，其等視情況在單個通用容器中一起調配成醫藥組合物。

**【0204】** 若該套組包括用於非經腸投與至個體之醫藥組合物，則該套組可包括用於進行此等投與之裝置。例如，該套組可包括一或多種皮下注射針或如上所述之其他注射裝置。因此，本發明包括套組，其包括注射裝置及抗ILT3抗體或其抗原結合片段，例如，其中該注射裝置包括該抗體或片段或其中該抗體或片段係含於單獨容器中。

**【0205】** 該套組可包括包裝說明書，其包括關於該套組中之醫藥組合物及劑型的資訊。通常，此等資訊有助於患者及醫生有效且安全地使用密封之醫藥組合物及劑型。例如，可在說明書中提供關於本發明組合之以下資訊：藥物動力學、藥效學、臨床研究、療效參數、適應症及用法、禁忌、警告、預防措施、不良反應、過量使用、適宜劑量及投與、包裝、適宜存儲條件、參考、製造商/分銷商資訊及專利資訊。

**【0206】****製備抗體及抗原結合片段之方法**

本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段亦可以重組方式產生。在此實施例中，可以將編碼該等抗體分子之核酸分子插入至載體(質粒或病毒)中並轉染或轉化至宿主細胞中，其中其可從該宿主細胞表現及分泌。存在若干種方法用於產生此項技術已知之重組抗體。

**【0207】** 在特定態樣中，本發明提供編碼HC及LC之核酸分子，其中該HC至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之HC-CDR3，其中該HC-CDR3存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該HC及/或LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0208】** 在特定態樣中，本發明提供編碼HC及LC之核酸分子，其中該HC包含本文或其實施例所揭示抗ILT3抗體之HC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，且其中該LC包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該HC及/或LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0209】** 在特定態樣中，本發明提供包含編碼HC之核酸分子的第一表現載體，該HC至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之HC CDR，其中該等三個HC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該HC可變區框架包含0、1、2、3、

4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及包含編碼LC之核酸分子的第二表現載體，該LC至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC CDR，其中該等三個LC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0210】** 在特定態樣中，本發明提供編碼V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>之核酸分子，其中該V<sub>H</sub>至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之HC-CDR3，其中該HC-CDR3存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0211】** 在特定態樣中，本發明提供編碼V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>之核酸分子，其中該HC包含本文或其實施例所揭示抗ILT3抗體之HC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，且其中該V<sub>L</sub>包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0212】** 在特定態樣中，本發明提供編碼V<sub>H</sub>之核酸分子，該V<sub>H</sub>至少包含本文所揭示抗ILT3或其實施例之HC CDR，其中該等三個HC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10

個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及編碼V<sub>L</sub>之核酸分子，該V<sub>L</sub>至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC CDR，其中該等三個LC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0213】** 可用作表現本文所揭示抗體或片段之宿主的哺乳動物細胞系係此項技術所熟知，且包括許多可從美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC)獲得之永生化細胞系。其中包括中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、NSO、SP2細胞、HeLa細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、猴腎細胞(COS)、人類肝細胞癌細胞(例如，Hep G2)、A549細胞、3T3細胞、人類胚腎293 (HEK-293)細胞及許多其他細胞系。通過確定哪些細胞系具有高表現水平來選擇特別佳之細胞系。可使用之其他細胞系係昆蟲細胞系(諸如Sf9細胞)、兩棲動物細胞、細菌細胞、植物細胞、絲狀真菌細胞(例如小蒼蘭木黴屬(*Trichoderma reesei*))及酵母細胞(例如，釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)或畢氏酵母菌(*Pichia pastoris*))。在特定態樣中，宿主細胞可為原核生物宿主細胞，諸如大腸桿菌。

**【0214】** 當將包含編碼重鏈或抗原結合部分或片段、輕鏈及/或抗原結合片段之核酸分子的重組表現載體引入至宿主細胞時，抗體係藉由在條件下培養宿主細胞持續足以允許該抗體在宿主細胞中表現，或更佳地，將該抗體分泌至該等宿主細胞所生長之培養基中的一段時間來產生。可將該等抗體從培養基中回收並進行進一步純化或加工以產生本發明抗體。

**【0215】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼HC及LC之核酸分子的表現載體轉染，其中該HC至少包含抗ILT3抗體或其實施例之

HC-CDR3，其中該HC-CDR3存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該HC及/或LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0216】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼HC及LC之核酸分子的表現載體轉染，其中該HC包含本文或其實施例所揭示抗ILT3抗體之HC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，且其中該LC包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該HC及/或LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0217】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼HC之核酸分子的第一表現載體轉染，該HC至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之HC CDR，其中該等三個HC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該HC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及包含編碼LC之核酸分子的第二表現載體，該LC至少包含本文所揭示抗體或其實施例之LC CDR，其中該等三個LC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0218】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>之核酸分子的表現載體轉染，其中該V<sub>H</sub>至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施



施例之HC-CDR3，其中該HC-CDR3存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0219】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>之核酸分子的表現載體轉染，其中該V<sub>H</sub>包含本文或其實施例所揭示抗ILT3抗體之HC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合，且其中該V<sub>L</sub>包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之LC-CDR1、2及3，其中HC-CDR1、2及3中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在其他實施例中，該V<sub>H</sub>及/或V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0220】** 在特定態樣中，該等宿主細胞係經包含編碼V<sub>H</sub>之核酸分子的第一表現載體轉染，該V<sub>H</sub>至少包含本文所揭示抗ILT3抗體或其實施例之HC CDR，其中該等三個HC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>H</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及包含編碼V<sub>L</sub>之核酸分子的第二表現載體，該V<sub>L</sub>至少包含本文所揭示抗體或其實施例之LC CDR，其中該等三個LC CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>L</sub>可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0221】** 在特定實施例中，該HC及LC或V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>係表現為融合蛋白，其中HC及LC之N-末端係與前導序列融合，以促進抗體轉運通過分泌路徑。可使用之前導序列的實例包括MSVPTQVLGLLLLWLTDARC

(SEQ ID NO:12)或MEWSWVFLFFLSVTTGVHS (SEQ ID NO:11)。

**【0222】** 本發明進一步提供質粒或病毒載體，其包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之核酸分子。本發明進一步提供質粒或病毒載體，其包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或該抗體或其抗原結合片段之實施例之HC的核酸分子，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該HC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或該抗體或其抗原結合片段之實施例之LC的核酸分子，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0223】** 本發明進一步提供包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之HC的核酸分子之質粒或病毒載體及包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之LC的核酸分子之質粒或病毒載體。

**【0224】** 本發明進一步提供一種宿主細胞，其含有包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之實施例之HC的核酸分子之質粒或病毒載體，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該HC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之實施例之LC的核酸分子之質粒或病毒載體，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或

三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該LC可變區框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在特定實施例中，該宿主細胞為CHO或HEK-293宿主細胞。

**【0225】** 本發明進一步提供質粒或病毒載體，其包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之核酸分子。本發明進一步提供質粒或病毒載體，其包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或該抗體或其抗原結合片段之實施例之V<sub>H</sub>的核酸分子，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>H</sub>框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或該抗體或其抗原結合片段之實施例之V<sub>L</sub>的核酸分子，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該LC框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。

**【0226】** 本發明進一步提供包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之V<sub>H</sub>的核酸分子之質粒或病毒載體及包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之V<sub>L</sub>的核酸分子之質粒或病毒載體。

**【0227】** 本發明進一步提供一種宿主細胞，其含有包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段或本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之實施例之V<sub>H</sub>的核酸分子之質粒或病毒載體，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>H</sub>框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合；及包含編碼本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片

段或本文所揭示抗ILT3抗體或其抗原結合片段之實施例之V<sub>L</sub>的核酸分子之質粒或病毒載體，其中該等三個CDR中之一或多者存在一、二或三個胺基酸置換、添加、缺失或其組合及/或其中該V<sub>L</sub>框架包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合。在特定實施例中，該宿主細胞為CHO或HEK-293宿主細胞。

**【0228】** 可使用標準蛋白質純化方法從培養基中回收該等抗ILT3抗體或其抗原結合片段。此外，可使用許多已知技術增強本發明抗體(或其他部分)自生產細胞系之表現。例如，麩胺醯胺合成酶基因表現體系(GS系統)係在某些條件下增強表現之常用方法。

**【0229】** 一般而言，在特定細胞系或轉殖基因動物中產生之醣蛋白將具有醣基化模式，該醣基化模式係該細胞系或轉殖基因動物中產生之醣蛋白的特徵(參見例如，Croset等人，*J. Biotechnol.* 161: 336-348 (2012))。因此，抗體之特定醣基化模式將取決於用於產生該抗體之特定細胞系或轉殖基因動物。然而，由本文所提供之核酸分子編碼或包含本文所提供之胺基酸序列的所有抗體包含本發明，不依賴於抗體可能具有之醣基化模式。

**【0230】** 以下實例旨在促進對本發明之進一步理解。

**【0231】**

### 一般方法

分子生物學中之標準方法係描述於Sambrook、Fritsch及Maniatis (1982及1989年第2版，2001年第3版) *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY；Sambrook及Russell (2001) *Molecular Cloning*，第3版，Cold

Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY ; Wu (1993) Recombinant DNA , 第217卷 , Academic Press, San Diego, CA中。標準方法亦出現於 Ausbel 等人 (2001) Current Protocols in Molecular Biology , 第1至4卷 , John Wiley and Sons, Inc. New York, NY中 , 其描述在細菌細胞中選殖及DNA突變誘發(cloning in bacterial cells and DNA mutagenesis) (第1卷) , 在哺乳動物細胞及酵母中選殖(cloning in mammalian cells and yeast) (第2卷) , 糖共軛物及蛋白質表現(glycoconjugates and protein expression) (第3卷) 及生物資訊學(bioinformatics) (第4卷)。

【0232】 蛋白質純化方法 , 包括免疫沉澱、層析、電泳、離心及結晶經描述(Coligan等人(2000) Current Protocols in Protein Science , 第1卷 , John Wiley and Sons, Inc., New York)。化學分析、化學修飾、轉譯後修飾、融合蛋白之產生、蛋白質之醮基化經描述(參見 , 例如 , Coligan 等人(2000) Current Protocols in Protein Science , 第2卷 , John Wiley and Sons, Inc., New York ; Ausubel 等人(2001) Current Protocols in Molecular Biology , 第3卷 , John Wiley and Sons, Inc., NY, NY , 第16.0.5 至 16.22.17 頁 ; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO ; 第45至89頁 ; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J. , 第384至391頁)。多株及單株抗體之產生、純化及片段化經描述(Coligan 等人(2001) Current Protocols in Immunology , 第1卷 , John Wiley and Sons, Inc., New York ; Harlow 及 Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY ; Harlow及Lane , 前述)。用

於表徵配位體/受體相互作用的標準技術係可用的(參見，例如，Coligan等人(2001) *Current Protocols in Immunology*，第4卷，John Wiley, Inc., New York)。

【0233】可製備單株、多株及人源化抗體(參見，例如，Sheperd及Dean (編) (2000) *Monoclonal Antibodies*, Oxford Univ. Press, New York, NY；Kontermann及Dubel (編) (2001) *Antibody Engineering*, Springer-Verlag, New York；Harlow及Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY，第139至243頁；Carpenter等人(2000) *J. Immunol.* 165:6205；He等人(1998) *J. Immunol.* 160:1029；Tang等人(1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378；Baca等人(1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684；Chothia等人(1989) *Nature* 342:877-883；Foote及Winter(1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499；美國專利第6,329,511號)。

【0234】人源化之替代方案為使用在噬菌體上呈現之人類抗體庫或在轉殖基因小鼠中之人類抗體庫(Vaughan等人(1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314；Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839；Mendez等人(1997) *Nature Genetics* 15:146-156；Hoogenboom及Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377；Barbas等人(2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York；Kay等人(1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA；de Bruin等人(1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399)。

【0235】抗體可共軛至例如藥物小分子、酶、脂質體、聚乙二醇

(PEG)。抗體可用於治療、診斷、套組或其他目的，且包括與(例如)染料、放射性同位素、酶或金屬(例如膠體金)偶聯之抗體(參見，例如，Le Doussal 等人(1991) *J. Immunol.* 146:169-175；Gibellini 等人(1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898；Hsing及Bishop (1999) *J. Immunol.* 162:2804-2811；Everts 等人(2002) *J. Immunol.* 168:883-889)。

**【0236】** 流式細胞儀之方法，包括螢光活化細胞分選術(FACS)係可用的(參見，例如，Owens 等人(1994) *Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ；Givan (2001) *Flow Cytometry* 第2版；Wiley-Liss, Hoboken, NJ；Shapiro (2003) *Practical Flow Cytometry*, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ)。適用於修飾核酸之螢光試劑，包括用作(例如)診斷試劑之核酸引物及探針、多肽及抗體係可用的(*Molecular Probes (2003) Catalogue*, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR；*Sigma-Aldrich (2003) Catalogue*, St. Louis, MO)。

**【0237】** 免疫系統之組織學的標準方法經描述(參見，例如，Muller-Harmelink (編) (1986) *Human Thymus: Histopathology and Pathology*, Springer Verlag, New York, NY；Hiatt 等人(2000) *Color Atlas of Histology*, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA；Louis 等人(2002) *Basic Histology: Text and Atlas*, McGraw-Hill, New York, NY)。

**【0238】** 用於測定(例如)抗原片段、前導序列、蛋白質折疊、功能域、醣基化位點及序列比對之軟體套件及資料庫係可用的(參見，例如，GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD)；GCG

Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA) ; DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada) ; Menne 等人 (2000) *Bioinformatics* 16: 741-742 ; Menne 等人 (2000) *Bioinformatics Applications Note* 16:741-742 ; Wren 等人 (2002) *Comput. Methods Programs Biomed.* 68:177-181 ; von Heijne (1983) *Eur. J. Biochem.* 133:17-21 ; von Heijne (1986) *Nucleic Acids Res.* 14:4683-4690)。

【0239】純度測定：尺寸排阻超高效液相層析(SE-UPLC)或(SEC)係在ACQUITY UPLC H-Class系統上進行。所用管柱為購自Waters (Milford, MA)之ACQUITY UPLC Protein BEH SEC柱(部件號186005225, 1.7  $\mu\text{m}$ , 200Å, 4.6 mm x150 mm)。所用柱溫為25°C, 並使用0.5 ml/min之系統流速以1 mg/mL注入10  $\mu\text{l}$ 樣品。所用流動相為100mM磷酸鈉、200mM氯化鈉及0.02%疊氮化鈉, pH 7.0。在214及280 nm兩處來量化數據並使用Empower 3軟體進行分析。使用購自Waters (Milford, MA)之BEH200 SEC蛋白質標準混合物(部件號186006518)並以10  $\mu\text{g}$ 注射並量測USP解析度、理論板及加尾。

【0240】NANO-DSF (使用固有色胺酸或酪胺酸熒光測定蛋白質穩定性之改良差示掃描螢光測定法的商品名)：藉由NANO-DSF使用由PR ThermControl v2.0.4軟體控制之Prometheus NT.48差示掃描螢光計(Nanotemper Technologies)測定熱展開曲線的溫度中點 $T_m$ 及熱聚集曲線的中點 $T_{agg}$ 。激發功率為40%, 並且溫度以1°C/分鐘之速率從20°C升至95°C。自動量測 $T_m$ 及 $T_{agg}$ 。藉由在20 mM乙酸鈉pH 5.5緩衝液中稀釋至1 mg/mL製備樣品並藉由毛細管作用將其牽引至Prometheus玻璃毛細管(PR-L002)中。



【0241】 毛細管等電聚焦(cIEF)：使用用於儀器控制及數據分析之 iCE CFR軟體4.1.1在Protein Simple (San Jose, CA)之iCE3系統上進行cIEF。所用cIEF濾芯係經Fc塗覆(Protein Simple, 101701)並根據製造商之說明進行製備。製備200 µL樣品，其由40 µg分析物及1% v/v 3-10 Pharmalyte、0.5% v/v 8-10.5 Pharmalyte、0.5% v/v 5-8 Pharmalyte (GE Healthcare)、37.5% v/v 8.0M尿素(Sigma-Aldrich)、35% v/v 1%甲基纖維素及各1 µL之5.85及9.22 pI標記物(Protein Simple)組成。將樣品注射60秒。等電聚焦參數為1500 V持續1分鐘且3000 V持續8分鐘。使用內部pI標記物充作兩點校準標準自動量測pI。藉由轉換為Empower格式進一步分析及量化經校準數據，並使用Empower 3進行分析。

#### 【0242】

##### 實例1

經由標準小鼠及大鼠免疫及雜交瘤選擇識別雜交瘤純系52B8。一般而言，在標準四週足墊免疫中用人類ILT3-HIS重組蛋白使Balb/C小鼠或大鼠免疫以產生超免疫反應。用P3骨髓瘤融合配偶體從引流淋巴結電融合積體淋巴細胞產生永生化雜交瘤。在基於原代細胞之ELISA結合檢定中對人類CHO-人類ILT3細胞篩選雜交瘤上清液。以基於細胞之ELISA形式進行CHO親本、CHO-ILT3 SNP、CHO-恆河猴ILT3、CHO-ILT5、CHO-ILT8及CHO-ILT11細胞之二次篩選(參見實例2)。藉由有限稀釋對ILT3特异性及恆河猴陽性雜交瘤細胞進行次選殖。擴增次純系以產生純化之蛋白質，以使能進行Biacore分析及功能篩選之額外測試。表5顯示產生抗體之10個雜交瘤純系，該等抗體裝在一起且對人類ILT3具有高親和力，如分別如實例2及4中所揭示般進行之CELISA及Biacore所示。

表5					
純系	親本物種	cELISA - 人類ILT3 EC50 (ng/mL)	cELISA - 恆河猴ILT3 EC50 (ng/mL)	Biacore Kd (M) - ILT3_H	Biacore Kd (M) - ILT3_MM
LB181.52A8.1A1	小鼠	18.4	25	8.55 x 10 <sup>-10</sup>	1.3 x 10 <sup>-8</sup>
LB181.52B8.1B1	小鼠	15.5	23.2	6.58 x 10 <sup>-10</sup>	2.44 x 10 <sup>-8</sup>
LB182.11D1.1A1	小鼠	50.5	無結合	1.41 x 10 <sup>-08</sup>	無結合
LB182.1G12.1B1	小鼠	39.2	無結合	1.69 x 10 <sup>-08</sup>	無結合
LB184.16B1.1D2	大鼠	64.9	67.9	9.57 x 10 <sup>-11</sup>	2.59 x 10 <sup>-10</sup>
LB184.20E4.1E1.1D1	大鼠	2	18	6.99 x 10 <sup>-9</sup>	1.8 x 10 <sup>-8</sup>
LB184.24A4.1A1	大鼠	21.4	23.1	2.05 x 10 <sup>-11</sup>	1.26 x 10 <sup>-10</sup>
LB184.37C8.1A3.1B1	大鼠	7.7	9.5	1.18. x 10 <sup>-11</sup>	1.5 x 10 <sup>-10</sup>
LB184.40A6.1C1	大鼠	17.9	25.9	1.79 x 10 <sup>-09</sup>	9.46 x 10 <sup>-10</sup>
LB190.17H12.1A1	大鼠	139.2	無結合	5.92 x 10 <sup>-10</sup>	無結合
H = 人類 MM = 恆河猴(Macaca mulatta)					

【0243】表6顯示獲自上述純系之mAb之重鏈及輕鏈可變域的胺基酸序列。

表6			
mAb 編號	描述	SEQ ID NO:	
		重鏈可變域	輕鏈可變域
p52B8	小鼠抗ILT3 mAb 52B8 IgG2a / κ	15	16
p40A6	大鼠抗ILT3 mAb 40A6 IgG2a / κ	45	46
p16B1	大鼠抗ILT3 mAb 16B1 IgG2a / κ	53	54
p49C6	小鼠抗ILT3 mAb 49C6 IgG2a / κ	未定序	未定序
p11D1	小鼠抗ILT3 mAb 11D1 IgG2b / κ	61	62
p17H12	大鼠抗ILT3 mAb 17H12 IgG1 / κ	69	70
p37C8	大鼠抗ILT3 mAb 37C8 IgG2a / κ	77	78
p1G12	小鼠抗ILT3 mAb 1G12 IgG2a / κ	85	86
p20E4	大鼠抗ILT3 mAb 20E4 IgG2a / κ	93	94
p24A4	大鼠抗ILT3 mAb 24A4 IgG2a / κ	101	102

【0244】為最終指導前導抗體之選擇，在一組生物功能、生物物理及物理化學檢定中進一步分析並重新評估抗體。最後，使用人類SKMEL5經黑色素瘤攻毒之人源化小鼠在體內生物學腫瘤消退證據研究中測試抗體。

## 【0245】

### 實例2

#### 各種抗ILT3抗體之選擇性

使用基於細胞之ELISA (cELISA)來證明表5中所示之各種親本抗ILT3抗體及美國專利第7,777,008號中所揭示之具有SEQ ID NO:33 (輕鏈)及SEQ ID NO:34 (重鏈)之胺基酸序列的人源化抗ILT3單株抗體9B11之選擇性。

【0246】使用基於細胞之ELISA形式測試小鼠抗人類ILT3抗體與人類ILT3的結合，及與表現恆河猴ILT3、人類ILT5、人類ILT7、人類ILT8及人類ILT11之CHO-K1細胞的交叉反應性。將CHO-K1細胞平板接種於96孔組織培養板中之50  $\mu$ L DMEM/F12、10% BCS及健他黴素(Gentamycin) (CHO-K1培養基)中。在檢定前兩天以 $2 \times 10^4$ 個細胞/孔，或在檢定前一天以 $4 \times 10^4$ 個細胞/孔對細胞進行平板接種。在添加測試樣品之前，從孔中移除培養基。將經純化之抗體在CHO-K1培養基中連續稀釋，並添加至CHO-K1板中。將樣品在室溫下培育30至60分鐘，並在Biotek EL405x Select CW板洗滌器上使用細胞洗滌程式用PBS/0.5% Tween-20洗滌板三次。使用HRP共軛之山羊抗小鼠IgG (Southern Biotech目錄號1031-05)二級抗體檢測結合，其以1:2000稀釋於CHO-K1培養基中添加並在室溫下培育30至60分鐘。如上洗滌檢定板並用TMB進行顯影並用TMB

終止溶液(KPL目錄號50-85-06)終止。測定450 nm至620 nm處之吸光度。  
小鼠IgG1 (MIgG1)充作對照

**【0247】** 結果係顯示於圖1A、1B、1C、1D及1E中。該等圖顯示，來自純系p40B5、p49C6及p52B8之代表性抗體對ILT3具特異性且不與ILT5、ILT7、ILT8及ILT11交叉反應或結合。來自純系p49C6及p52B8之抗體正如來自其他純系之抗體能夠結合恆河猴ILT3。基於(1)其對人類ILT3之高親和力，(2)缺少與其他ILT家族成員結合，及(3)與恆河猴ILT3之交叉反應性，選擇p52B8純系用於體內表徵。

### **【0248】**

#### 實例3

將親本小鼠52B8重鏈(VH)及輕鏈(VL)可變域序列與人類生殖系序列進行比較。選擇與小鼠抗體之框架近似同源的人類框架序列。

**【0249】** 小鼠抗人類ILT3 mAb 52B8純系之小鼠V<sub>H</sub>域對亞組III中之人類重鏈生殖系3-07及J區之JH4具有高評分。基於結構考慮，併入兩個框架置換(R87K及A97G)以維持與親本抗體等效之結合。抗體純系之小鼠V<sub>L</sub>域對κ亞組I中之人類輕鏈生殖系1-O2具有高評分。將小鼠52B8 CDR工程改造至1-O2之可變輕鏈序列及J區之JK2上。基於結構考慮，併入三個框架置換(M4L、S64A及G72R)。

**【0250】** 為產生人源化變異體，將人源化V<sub>H</sub>序列選殖至編碼人類IgG4 S228P重鏈恆定域之載體中，並將人源化V<sub>L</sub>域選殖至編碼κ輕鏈恆定域之載體中。設計總共兩個人源化V<sub>H</sub> (V<sub>H</sub>1及V<sub>H</sub>2)及8個人源化V<sub>L</sub>。小鼠52B8之電腦模擬序列及結構分析揭示，分子上之六個潛在「熱點」：VH-CDR2 (M64)及VH-CDR3 (W101)中之兩個潛在氧化位點，VH-CDR2

(D62)中之一個潛在異構化位點，VL-CDR1 (N34)中之一個潛在脫醯胺位點，VL-CDR1 (D30)及VL-CDR2 (D59)中之兩個潛在異構化位點。將M64修飾為V64或L64，其維持有利之物理化學屬性及其結合/功能性。

【0251】 圖2A提供顯示所設計之人源化變異體的結合親和力、等電點、單體種類純度及熱穩定性量測之數據特徵的表格。使用Biacore量測結合親和力，使用cIEF量測pI，藉由SE-UPLC測定純度，藉由Nano-DSF測定T<sub>m</sub>及T<sub>gg</sub>。圖2B顯示多種人源化輕鏈變異體之SEC純度與解鏈溫度的關係。將數據繪製為從八個人源化輕鏈變異體中之各者獲得之值，證實VL5同時具有最高純度及熱穩定性。基於圖2A及圖2B中之數據，選擇VL5用於輕鏈。

【0252】 對在瞬時CHO細胞中產生之人源化VH1 M64V/VL5進行初步研究。對未經調配之人源化52B8 VH1 M64V /VL5上所進行之同時採用50°C培育及高pH壓力的強制脫醯胺條件顯示，VL-CDR1中LC N34之脫醯胺(分別為4.0及7.2%)及在1x光壓力曝露下HC-CDR3中之W101氧化為15.4%。將N34置換成Q34維持由Biacore SPR檢定所評估之對人類及恆河猴ILT3的結合親和力，及由DC TNF $\alpha$ 產生檢定所評估之功能活性；然而，W101殘基之置換導致結合之顯著喪失，如藉由Biacore SPR檢定所測定。

【0253】 總而言之，人源化52B8為抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q IgG4 S228P /  $\kappa$ )，含有一個在V<sub>L</sub> (M4L)中之框架置換及一個在V<sub>H</sub> (A97G)中之框架置換。

#### 【0254】

#### 實例4

使用Biacore T200系統(GE Healthcare, Piscataway, NJ)藉由表面電漿共振量測人類或恆河猴ILT3-His標記之重組蛋白的抗人類ILT3純系的結合動力學及親和力。使用HBS-EP+緩衝液(BR-1006-69)作為運行緩衝液。遵循製造商之說明，經由胺偶聯化學將抗人類Fc抗體(人類Fc捕獲套組，BR100839，GE Healthcare)固定在Series S CM5感測器晶片(BR100530或29149603，GE Healthcare)上之所有四個流動池中。使用流動池1作為參考用於背景扣除，且不用於捕獲。將上文所列抗人類ILT3抗體(稀釋至1 µg/mL於HBS-EP+緩衝液中)以10 µL/mL注射至流動池2、3及4中之抗人類Fc捕獲表面上持續10秒，此導致抗體捕獲水平範圍為60至70 RU範圍內。將六點，兩倍稀釋系列之人類或恆河猴ILT3-His蛋白(範圍為20 nM至0.31nM)及兩個零(HBS-EP+)以50 µL/mL注射至參考及所捕獲抗體表面上以締合180秒，其後接著解離600秒。在每次注射循環後，使用30秒注射3M MgCl<sub>2</sub>溶液以10 µL/分鐘的流速再生所有四個流動池。在Biacore T200評估軟體(版本2.0)中將參考扣除感應圖擬合至1:1朗繆爾結合模型(Langmuir Binding Model)，以測定締合( $k_a$ )及解離( $k_d$ )速率常數及平衡解離常數KD ( $= k_d/k_a$ )。

【0255】表7總結抗人類ILT3抗體與重組人類或恆河猴ILT3之結合動力學及親和力。

表7							pI
mAb編號	描述	cELISA (人類 ILT3- CHO) EC50 (µg/mL)	cELISA (恆河猴 ILT3- CHO) EC50 (µg/mL)	Biacore KD (人 類ILT3- His) (nM)	Biacore KD (恆 河猴 ILT3- His) (nM)	藉由 SEC測 得之純 度(主峰 %)	
63	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH/人 類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ	0.064	0.091	0.46	9.5	95.9	n.d.

第 91 頁(發明說明書)

64	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64V/人類IgG4 (S228P):小鼠 VL/人類κ	0.075	0.096	0.44	9.2	95.3	n.d.
65	嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64L/人類IgG4 (S228P):小鼠 VL/人類κ	0.086	0.137	0.41	9.3	93.5	n.d.
1	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL1) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.99	25	93.1	n.d.
2	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL2) IgG4 S228P / κ	0.7	0.109	1.1	20	96.2	n.d.
3	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.1	26	90	n.d.
4	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.4	29	93.3	n.d.
5	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL1) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.94	25	93.1	n.d.
6	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL2) IgG4 S228P / κ	0.1	0.118	1.1	21	96.6	n.d.
7	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.96	26	89.6	6.33
8	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.3	27	92.8	n.d.
9	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL1) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.94	26	92.1	n.d.
10	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1	0.085	0.148	1.1	22	95.1	n.d.

	M64V / VL2) IgG4 S228P / κ						
11	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.1	27	89.6	n.d.
12	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.5	29	92.4	n.d.
13	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL1) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.94	25	85.9	n.d.
14	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL2) IgG4 S228P / κ	0.077	0.126	1	22	92.8	n.d.
15	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1	26	88.7	n.d.
16	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64V / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.4	29	93	n.d.
17	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL1) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.87	24	90.2	n.d.
18	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL2) IgG4 S228P / κ	0.079	0.137	1	22	92.2	n.d.
19	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.99	26	87.4	n.d.
20	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64L / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.3	29	90.8	n.d.
21	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL1) IgG4 S228P / κ	0.079	0.112	0.88	27	91.2	n.d.
22	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL2)	0.057	0.081	0.97	21	96.8	n.d.



	IgG4 S228P / κ						
23	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL3) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.96	24	88.5	n.d.
24	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH2 M64L / VL4) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	1.2	27	91.9	n.d.
25	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	0.74	8.7	94.9	7.76
26	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL5) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	0.61	4.9	96.05	8.62
27	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL6) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	0.92	10	90.17	8.84
28	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL7) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	0.57	5.6	94.4	8.8
29	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL8) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	0.56	5.7	94.14	8.85
30	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.60	4.8	98.22	7.21
31	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.88	10	91.74	7.45
32	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1	n.d.	n.d.	0.53	5.6	97.79	7.45

	M64V / VL7) IgG4 S228P / κ						
33	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	0.54	5.6	97.29	7.45
34	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL2) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
35	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
36	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
37	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101F / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
38	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Y / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
39	人源化抗ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V W101Q / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
40	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35A) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
41	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 S35N) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

42	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34Q) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
43	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2 N34D) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
44	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	2.6	34	n.d.	n.d.
45	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	4.7	NB (無結合)	n.d.	n.d.
46	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	0.088	0.12	0.77	15	97.9	7.1
47	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	3.8	115	n.d.	n.d.
48	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
49	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
50	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
51	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35A) IgG4	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.

	S228P / κ						
52	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
53	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	35	NB (無結合)	n.d.	n.d.
54	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101F / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
55	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
56	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
57	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
58	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Y / VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
59	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35A) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
60	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q / VL5 S35N) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
61	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q /	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.

	VL5 N34Q) IgG4 S228P / κ						
62	人源化抗ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V W101Q/ VL5 N34D) IgG4 S228P / κ	n.d.	n.d.	NB (無結合)	NB (無結合)	n.d.	n.d.
p52B8	純系52B8融合 瘤萃取物	15.5	23.2	0.658	24.4	98	n.d.
p40A6	純系40A6融合 瘤萃取物	17.9	25.9	0.713	0.995	n.d.	n.d.
p16B1	純系16B1融合 瘤萃取物	n.d.	n.d.	0.096	0.259	98.1	n.d.
p49C6	純系49C6融合 瘤萃取物(未定 序)	13.8	19.8	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
p11D1	純系11D1融合 瘤萃取物	50.46	2028	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
p17H12	純系17H12融合 瘤萃取物	139.2	NB	n.d.	n.d.	95.7	n.d.
p37C8	純系37C8融合 瘤萃取物	7.719	9.478	0.012	0.145	98.4	n.d.
p1G12	純系1G12融合 瘤萃取物	39.2	NB	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
p20E4	純系20E4融合 瘤萃取物	1.992	18.04	6.99	18.2	98.5	n.d.
p24A4	純系24A4融合 瘤萃取物	21.4	21.3	0.021	0.126	n.d.	n.d.

## 【0256】

## 實例5

藉由氫氬交換 (HDX) 質譜對嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH/人類IgG4 (S228P):小鼠VL/人類κ(「c58B8」; mAb 73)結合人類ILT3的抗原決定基定位(Epitope Mapping)

藉由使用氫氬交換質譜(HDX-MS)分析來測定抗體與抗人類ILT3細胞外結構域之接觸區域。HDX-MS量測氬併入蛋白質之醯胺主鏈中，且此併入之變化係受氬之溶劑曝露所影響。進行僅抗原樣品及抗體結合樣品中之氬交換水平的比較，以識別可能與抗體接觸之ILT3細胞外結構域上的

區域。具有C-末端His標籤之人類ILT3細胞外結構域(人類ILT3-His)具有SEQ ID NO:1中所示之胺基酸序列。

**【0257】** 在氬緩衝液中培育之前，將經His標記之人類ILT3-His細胞外結構域與抗體c58B8 (mAb73) (嵌合抗ILT3 52B8小鼠VH M64V/人類IgG4 (S228P):小鼠VL/人類κ)預培育，該抗體包含具有SEQ ID NO:113之胺基酸序列的HC及具有SEQ ID NO:116中所示之胺基酸序列的LC。使用3k MWCO旋轉柱，將人類ILT3-His及抗體以緩衝液交換至PBS pH 7.4。將人類ILT3-His (80 pmol/μL)與等體積之抗體(40 pmol/μL)或PBS pH 7.4 (作為未結合對照)混合。將抗體結合樣品及未結合對照在室溫下培育1小時，然後開始標記實驗。

**【0258】** 為對樣品進行氬標記，將2 μL樣品與25 μL PBS在氧化氬pH 7.6中混合。標記時間點為30、300、3000、6000或12000秒。在設定時間後，將25 μL標記混合物添加至30 μL冷中止緩衝液(8M尿素，150 mM TCEP)中。將中止樣品在1.5 °C下培育2分鐘。隨後將53 μL注入至柱冷卻室中，其中使該樣品通過胃蛋白酶/蛋白酶XIII柱，並將所得肽加載至捕獲柱上。三分鐘後，啟動分析型梯度及質譜儀。藉由將2 μL人類ILT3-His與108 μL氬代變性緩衝液(4M尿素、150mM TCEP含於99.5%氧化氬)一起培育來產生完全氬化樣品。將樣品在37 °C下培育過夜。隨後將55 μL直接注入至柱室中並獲得數據。

**【0259】** 獲得未標記樣品之LC-MS/MS數據，並在氬標記之前進行搜索以驗證蛋白質之成功消解並產生肽列表。使用Proteome Discoverer 1.4及SEQUEST HT搜尋演算法(ThermoFisher Scientific)搜索數據。所用蛋白質資料庫為與酵母釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)資料庫連接

之人類ILT3-His序列。

【0260】在標記後，將55  $\mu\text{L}$  樣品等分試樣施覆至NovaBioAssays胃蛋白酶/蛋白酶XIII柱，其後接著在Waters CSH C18保護柱及Waters CSH C18 1 x 50 mm分析柱上在含有2%乙腈、0.1% TFA之加載緩衝液中進行層析。藉由質譜法量測至人類ILT3-His細胞外結構域之氬併入。中止：8M尿素，150 mM TCEP；標記緩衝液：PBS，pH 7.6；空白緩衝液：PBS，pH 7.4。質譜儀為Thermo Scientific Orbitrap-Elite。對於經氬標記之樣品的量測而言，將質譜儀設定為在120,000解析力、1E6目標離子計數及500毫秒最大離子注入時間下獲得軌道阱中之一個全掃描MS數據。對於用於肽識別之MS/MS數據的獲取而言，將質譜儀設定為在120,000解析力下獲得一個全掃描光譜，其後接著在離子阱中獲得十個數據依賴性MS/MS譜。

【0261】所用液相層析系統為用於分析柱梯度之Waters nanoACQUITY及用於樣品消解及加載之Waters 515等濃度泵。對於樣品消解及加載而言，所用緩衝液為2%乙腈及0.1%三氟乙酸，流速為100  $\mu\text{L}/\text{min}$ 。對於分析梯度而言，該等緩衝液為緩衝液A) 0.1%甲酸水溶液及緩衝液B) 0.1%甲酸含於乙腈。梯度為在10分鐘內以40  $\mu\text{L}/\text{min}$ 從2% B至36% B，其後接著80% B洗滌1.5分鐘並在2% B下再平衡3分鐘。隨後藉由以2%及80% B之間之梯度循環洗滌柱三次，每個步驟1分鐘，其後接著在2% B下最終平衡5分鐘。捕獲柱為Waters Vanguard C18 BEH 1.7  $\mu\text{m}$ 保護柱，而分析柱為Waters C18 BEH300，1.7  $\mu\text{m}$  1 x 50 mm柱。

【0262】用於氬標記之樣品處理係由Leaptec H/D-X PAL系統完成。將標記樣品盤設定為25  $^{\circ}\text{C}$  溫度，將驟冷盤設定為1.5  $^{\circ}\text{C}$  並將捕獲及分

析柱室設定為1.5 °C。將固定之胃蛋白酶柱(胃蛋白酶/蛋白酶 XIII 柱 NBA2014002, 2.1 x 30 mm, NovaBioAssay)在室溫下保持在柱室外。

【0263】由該抗體結合之人類ILT3-His胺基酸殘基之氘標記差異熱圖係顯示於圖3A中。HDX質譜顯示，該抗體及本文所揭示之與該抗體交叉競爭的其他抗體家族結合抗原決定基，該抗原決定基包含ILT3之胺基酸殘基 18-23 (ISWGNS ; SEQ ID NO:3)、64-69 (IPSMTE ; SEQ ID NO:4)、96-101 (MTGAYS ; SEQ ID NO:5)、124-131 (QSRSPMDT ; SEQ ID NO:6)、152-159 (AQQHQAEF ; SEQ ID NO:7)及 184-187 (LLSH ; SEQ ID NO:8)中之一或多者的至少一個胺基酸或由其組成。圖3B顯示具有所示受保護胺基酸殘基之人類ILT3細胞外結構域的三維表面結構模型之第一視圖及第二視圖。此等受保護胺基酸殘基包含跨越細胞外結構域之D1及D2域之間之邊界的分裂或非鄰接抗原決定基。圖3C為顯示抗原決定基在人類ILT3細胞外結構域上之位置的帶狀圖。呈黑色之殘基係受保護免於經抗體標記。呈白色之殘基未顯示標記變化，而呈深灰色之殘基未獲得關於其之資料。對每個殘基之氘標記差異求平均並圖譜定位至ILT3之晶體結構上(Cheng等人，「Crystal structure of leukocyte Ig-like receptor LILRB4 (ILT3/LIR-5/CD85k): a myeloid inhibitory receptor involved in immune tolerance」J Biol Chem 286:18013-25 (2011))。

【0264】使用抗體 ZM4.1、DX439、DX446及9B11進行類似之HDX定位實驗。抗體ZM4.1可商購自ThermoFisher Scientific, Carlsbad, CA 或 BioLegend, San Diego, CA。抗體DX439及DX446已在WO2018089300中揭示，而抗體9B11已在美國專利第7,777,008號中揭示。在此等抗體中，觀察到僅抗體ZM4.1結合與本發明抗體結合之抗原決



定基部分重疊的抗原決定基；然而，分級研究顯示抗體ZM4.1不交叉阻斷本發明抗體之結合。圖3D、3E、3F及3G顯示抗體ZM4.1、DX439、DX446及9B11結合人類ILT3之熱圖。

#### 【0265】

##### 實例6

**嵌合抗ILT3 52B8 小鼠VH/人類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ (「c58B8」；mAb 73)在NSG小鼠中之藥物動力學**

在Panc08.13人類-NSG小鼠模型及SK-MEL-5人類CD34+-NSG小鼠模型中評估嵌合抗ILT3 52B8 小鼠VH/人類IgG4 (S228P): 小鼠VL/人類κ (c85B8；mAb 73)之藥物動力學。

【0266】 SK-MEL-5為人類黑色素瘤衍生系，其可生長為皮下腫瘤。Panc 08.13為人類胰癌衍生腫瘤系。Panc 08.13人類-NSG模型已顯示對派立珠單抗及伊匹單抗(ipilimumab)治療敏感。與Panc 08.13模型相比，SK-MEL-5模型在腫瘤中具有強大且多樣之骨髓浸潤。兩種模型均顯示腫瘤及脾中人類CD14+骨髓細胞上ILT3表現增加。

【0267】 使用基於ECL之靶標捕獲免疫檢定來量化人源化小鼠血漿中之抗體。該檢定係使用生物素化之重組ILT3作為捕獲試劑，並用購自Southern Biotech之sulfoTAG標記之小鼠抗huIgG (Fc特異性)(目錄號9190-01)作為檢測試劑來建立。校準物及QC均係在純C57BL/6血漿中製備，並在板中測試時稀釋100倍。此檢定係定性，且該檢定之LLOQ經測定為40 ng/mL，其中MRD為100。

【0268】 在Panc08.13 hu-NSG小鼠模型中，對於前三個劑量而言，20 mg/kg抗體係每週經由IP與或不與派立珠單抗(5 mg/kg)一起進行投

與，且在第3劑量後兩週投與第4劑量。在第三劑量之前(Ctrough)及第三劑量之後24小時(Cmax)收集血液樣品。亦收集第四劑量後第5天及第6天之終末血液樣品。在SK-MEL-5 huCD34+-NSG小鼠模型中，抗體係每週經由IP以2及20 mg/kg進行投與。在第三劑量之前(Ctrough)及第三劑量之後24小時(Cmax)收集血液樣品。亦收集第三劑量後第3天及第7天之終末血液樣品。藉由抗原捕獲檢定測定游離(未結合)抗體濃度。

【0269】 利用 Phoenix NLME，根據歷史 IgG4 抗體數據(在 C57BL/6J 小鼠中 IV 推注投與 1、3、10、30 mg/kg 人源化 IgG4 抗體)產生藥物動力學參數。基於所產生之藥物動力學參數模擬抗體在所研究劑量下之 PK 譜。

【0270】 歷史 IgG4 抗體數據之 PK 分析顯示 AUC 與所研究劑量之間之線性關係(參見圖4)。假設包括橫跨不同測試劑量之 c52B8 的線性 PK，不同小鼠品系之間沒有 PK 差異，IP 投與抗體後快速吸收且 100% 生物可利用，c52B8 在所研究劑量下之 PK 譜係基於歷史 IgG4 抗體數據進行模擬。結果顯示，在 Panc08.13 人類-NSG 模型及 SK-MEL-5 huCD34+-NSG 模型兩者中在 20 mg/kg 下之模擬譜遵循所觀察到之 c52B8 濃度。

### 【0271】

#### 實例7

### 抗ILT3單株抗體活化樹突狀細胞並降低髓源性抑制細胞(MDSC)之抑制能力

將從新鮮白血球層(leukopac)中分離之人類PBMC冷凍，解凍，並藉由陰性選擇純化CD14+單核細胞。將經純化之細胞用GM-CSF (1000 U/mL)及IL4 (1000 U/mL)培養5天。隨後將此等未成熟DC，在添加IL-10

(50 ng/mL)及LPS (1 ug/mL)，含有或不含抗ILT3抗體下再培養42小時。在培養上清液中量測TNF $\alpha$ 。

**【0272】** 滴定實驗顯示，當在極化步驟期間添加時，c52B8引起培養基中TNF $\alpha$ 分泌之劑量依賴性增加，而對照IgG4則未增加(該對照為抗RSV之市售抗體的變異體，商品名Synagis) (圖5A)。產生TNF $\alpha$ 水平最大增加之一半所需的抗體濃度(EC50)為約1.9 ng/mL。此對於嵌合變異體而言無差異，其中p58B8之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>與具有人類IgG1框架(mAb 78)或N297A突變之人類IgG1框架(mAb 76)的Fc融合。此等數據指示，在此檢定中，Fc受體結合在功能活性中不起任何作用。與Fc受體結合之無關性控制此檢定中活化機制係通過識別在經抗體裝飾之培養物中的其他DC而變成活化的DC的可能性，該機制可係與ILT3無關之機制。

**【0273】** 圖5B及5C顯示兩個供體中之c52B8 (mAb 73)與人源化抗ILT3 mAb 52B8 VH1 M64V / VL5 N34Q) IgG4 S228P /  $\kappa$  (mAb 46)之間的功能活性無顯著差異。如圖所示，在DC極化期間而非在T細胞初敏期間添加抗體c52B8時，DC能夠更佳地活化T細胞以增殖，類似於DC不耐受IL10。當在T細胞初敏期間而非在DC極化期間添加抗體c52B8時，T細胞能夠更佳地響應隨後之再刺激。在進行人源化後，在此相同檢定中測試保留與嵌合體相當之結合的變異體，並發現其具活性，其等之間的效力無有意義的差異。此等數據指示，用c52B8產生之數據代表當使用人源化mAb 46時數據將若何。

### **【0274】**

#### 實例8

#### 抗ILT3抗體降低髓源性抑制細胞(MDSC)之抑制能力

在沒有歸因於任何特定理論或假說之情況下，吾人假設在某些情況下，回應腫瘤之產生性T細胞可能因存在未成熟及抑制性骨髓細胞而受到限制。此等細胞表現ILT3，且吾人假設ILT3起維持以低HLA-DR表現、IL-10產生及有效抑制T細胞活化及增殖為特徵之未成熟狀態的抑制方式之作用。建立基於人類PBMC與SKMEL5腫瘤細胞在體外共同培養之模型，其後接著純化MDSC並測試其等抑制自體CD8+ T細胞增殖之能力，使得能夠探索ILT3生物學之此態樣。此實例顯示，c52B8及人源化52B8 (mAb 46)能夠折損T細胞抑制表型之獲得(或維持)。

**【0275】** 為產生MDSC，將健康人類PBMC與SKMEL5細胞及20 ng/mL GM-CSF一起培養7天。藉由基於陽性抗體之磁珠選擇收集CD33+細胞，並隨後在多株刺激物存在下以指定比例與純化自體CD8+ T細胞共同培養3天。培養物在共同培養及T細胞抑制步驟中均包含c52B8 (mAb 73)、人源化52B8 (mAb 46)或同型對照抗體(1 µg/mL)。T細胞抑制檢定係在T細胞與MDSC之比為4:1的條件下進行，並量測產生之干擾素γ (INFγ)的量。

**【0276】** 圖6A及圖6B舉例說明人源化52B8及c52B8兩者在MDSC模型中以此等抗體之作用最明顯的T細胞與MDSC之比例的活性表明，該等抗體以相當方式降低MDSC之抑制能力。此等數據進一步表明，用c52B8產生之數據代表用人源化mAb 46將發現之數據。

### **【0277】**

#### 實例9

**抗ILT3抗體cC52B8抑制負載SK-MEL-5皮下腫瘤之SK-MEL-5 hu-NSG小鼠中之SK-MEL-5腫瘤的生長**

每週一次向負載已建立皮下腫瘤之小鼠全身性投與c52B8，從而抑制腫瘤生長(圖7)。在植入後第21天，基於腫瘤體積隨機分組動物進行處理，並從第21天開始每週一次用20 mg/kg c52B8 (mAb 73)或同型對照皮下給藥。左圖中所示數據為平均值及標準誤差(每組九隻)。右圖顯示個體動物腫瘤生長曲線。對照組及52B8組之體重均下降至相似程度。此研究代表三個獨立研究。

【0278】 腫瘤生長之抑制程度在三項獨立研究中係一致及相似，且係與抗ILT4之作用非常相似。迄今為止所測試之其他機制(例如，抗PD-1、抗ILT4、抗CD27、抗GITR)均沒有提供消退，導致吾人推測腫瘤停滯可能代表此模型之底板。此係明顯不同於通常用於臨床前療效檢定之小鼠同系模型。

#### 【0279】

##### 實例10

#### **c52B8處理後SK-MEL-5 hu-NSG之免疫活化**

為理解介導腫瘤療效之免疫機制，將腫瘤浸潤免疫細胞圖譜化並量測血液中之sHLA-G水平。用c52B8 (2及20 mg/kg，i.p. QW)處理小鼠。基於在mini-PK中所檢測到之 $C_{max}$ 及 $C_{trough}$ 水平及使用歷史研究之模擬來選擇抗體劑量。收集血液樣品用於PK、sHLA-G及細胞介素分析。使用CyTOF進行TIL圖譜分析以同時檢測36種標記物。固定終末腫瘤樣品並用於人類CD3+ T細胞IHC分析。在經20 mpk 52B8處理之小鼠中觀察到30%腫瘤生長抑制。然而，由於與人源化腫瘤模型相關之大可變性，未檢測到統計學顯著差異。52B8中度腫瘤療效係與腫瘤CD4+CD127-CD25+ T抑制細胞(21%對14%)及血液sHLA-G水平中度減少以及腫瘤中T細胞活化增

加(CD69強度，14對23)相關聯。如圖8中所示，用c52B8處理未檢測到細胞介素變化。

### 【0280】

#### 實例11

**抗ILT3抗體c52B8與派立珠單抗組合在Panc 08.13 hu-NSG模型中之作用：腫瘤療效及免疫活化**

在Panc 08.13 hu-NSG模型中評估抗ILT3抗體c52B8。用作單藥劑之52B8顯示對腫瘤生長抑制作用最小。當52B8與派立珠單抗組合使用時，人源化小鼠五個群組(五個不同的人類供體)中有一群組具有50%腫瘤生長抑制(TGI)，且TGI係與T細胞活化及IFN $\gamma$ 產生之增加以及血液sHLA-G水平之降低相關聯，如圖9A、圖9B、圖9C及圖9D中所示。

### 【0281】

#### 實例12

**抗ILT3抗體52B8與派立珠單抗組合在MDSC/T細胞抑制檢定中之作用**

與及不與派立珠單抗一起之人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)在MDSC/T細胞抑制檢定中實現T細胞活性增加。當mAb 46與派立珠單抗組合使用時，該作用累加。

**【0282】** 為產生MDSC，將來自特定供體之健康人類PBMC與SKMEL5細胞及20 ng/mL GM-CSF一起培養七天。用52B8 (1  $\mu$ g/mL)或同型對照抗體(1  $\mu$ g/mL)處理培養物。藉由抗CD33磁性微珠及LS柱分離(Miltenyi Biotec, Germany)收集CD33+細胞，並隨後在多株刺激物存在下以指定比例與純化自體CD8+ T細胞共同培養3天。使用基於陰性抗體之

磁珠選擇(Stem Cell Technologies, Canada)從健康人類PBMC分離自體CD8<sup>+</sup> T細胞，隨後在96孔板中與CD33<sup>+</sup>骨髓細胞以8:1 (T細胞:MDSC)之比例共同培養2天。在共同培養及T細胞抑制步驟中，培養物單獨包含人源化52B8 (mAb 46)或同型對照抗體(IgG4) (1 µg/mL)或與派立珠單抗(2 µg/mL)組合。用同型對照抗體將每種處理中之總抗體濃度調節至3 µg/mL。藉由多株刺激物抗CD3/CD28珠及IL2誘導T細胞增殖。使用MSD ELISA (Mesoscale Discovery, MD)測定培養物上清液中之IFN $\gamma$ 水平。T細胞抑制檢定係在T細胞與MDSC之比為4:1或8:1的條件下進行，並量測產生之干擾素 $\gamma$  (IFN $\gamma$ )的量。結果顯示於圖10至14中。

【0283】 圖10顯示，在使用獲自來自兩個不同人類供體(分別為D00100385及D001003507)之PBMC之MDSC的MDSC/T細胞抑制檢定中，人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)將MDSC之抑制能力降低至與嵌合抗ILT3抗體c52B8 (mAb 73；批26AVY)相當之程度。

【0284】 如圖11至14中所示，在MDSC/T細胞抑制檢定中，(a)以4:1或8:1之T細胞與MDSC比，使用獲自來自人類供體D001003835之PBMC的MDSC (圖11)；(b)以4:1或8:1之T細胞與MDSC比，使用獲自來自人類供體D001003180之PBMC的MDSC (圖12)；(c)以4:1或8:1之T細胞與MDSC比，使用獲自來自人類供體D001003507之PBMC的MDSC (圖13)；及以8:1之T細胞與MDSC比，使用獲自來自人類供體之PBMC的MDSC (圖14)，與單獨相比，人源化抗ILT3抗體52B8 (mAb 46)與派立珠單抗組合以更高之水平降低MDSC對T細胞活化之抑制作用。結果係總結於表8及9中。如圖10至13及表8及9中所示，將抗ILT3抗體52B8與派立珠單抗組合導致增加T細胞活化之累加效應，超過單獨使用派立珠單抗或

52B8可達成之效果。如圖所示，組合相對於其他處理之IFN $\gamma$ 增加41%至74%範圍。此等結果指示，派立珠單抗與52B8之組合不會導致T細胞活化過度或不受控制地升高。

**表8**  
人源化抗ILT3抗體52B8及派立珠單抗組合數據之總結

供體	T細胞:MDSC比	平均Avg $\pm$ SD				
		僅T細胞	T細胞 + MDSC			
			hIgG4 + hIgG4	hIgG4 + 派立珠單抗	hIgG4 + 52B8	52B8 + 派立珠單抗
D001003835	4:1	19439 $\pm$ 4191	3667 $\pm$ 795	4676 $\pm$ 1162	6380 $\pm$ 1187	10438 $\pm$ 1132
	8:1	32644 $\pm$ 4146	17386 $\pm$ 1628	20556 $\pm$ 5028	28280 $\pm$ 4643	38163 $\pm$ 7817
D001003180	4:1	38166 $\pm$ 7574	1482 $\pm$ 646	1781 $\pm$ 295	3983 $\pm$ 1528	3606 $\pm$ 1864
	8:1	33250 $\pm$ 6021	6823 $\pm$ 2107	6768 $\pm$ 1287	9532 $\pm$ 3025	14896 $\pm$ 2932
D001003507	4:1	56836 $\pm$ 5777	7364 $\pm$ 2977	8111 $\pm$ 5220	12202 $\pm$ 3221	18422 $\pm$ 4135
	8:1	55376 $\pm$ 6310	23417 $\pm$ 8640	23981 $\pm$ 3135	26204 $\pm$ 3075	36992 $\pm$ 1856
D001003428	8:1	159127 $\pm$ 10552	81071 $\pm$ 13458	87413 $\pm$ 15061	98902 $\pm$ 8994	123920 $\pm$ 22448

**表9**  
52B8抗體 + 派立珠單抗組合 -  
T細胞:MDSC比(8:1)

條件	GM比	95% CI	P-值
(52B8 + 派立珠單抗) / IgG4	1.84	1.35, 2.53	0.0043



(52B8 + 派立珠單抗) / 派立珠單抗	1.73	1.26, 2.36	0.0057
(52B8 + 派立珠單抗) / 52B8	1.39	1.20, 1.61	0.0028
p值係來自單側配對t-檢驗，其比較52B8 + 派立珠單抗組合與其他組各者，使用IFN $\gamma$ 值之對數。 GM = 幾何平均			

## 【0285】

## 實例13

### 抗ILT3抗體52B8與派立珠單抗組合在極化IL-10 DC及同種異體CD8+ T細胞之混合淋巴細胞反應的作用

在此實例中，經IL-10極化之人類單核細胞衍生之樹突狀細胞及同種異體CD8+ T細胞之混合淋巴細胞反應，培育四天，其後接著量測培養上清液中之干擾素 $\gamma$  (IFN $\gamma$ )作為T細胞活化之讀數。在此實驗中，在九種同種異體供體對中，將派立珠單抗、52B8或該等兩者之組合的活性與同型對照抗體(兩種情況下均為IgG4)進行比較。

【0286】使來自三個CD14+單核細胞供體之單核細胞衍生之樹突狀細胞(DC)-IL10 DC分化七天(顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GMCSF)及IL4五天，及隨後IL10兩天，含有及不含IgG4 (批92ASJ)，含有及不含1  $\mu$ g/mL之52B8 (批41BAB))，以產生DC129、DC226及DC196。分離來自三個供體之CD8+細胞，並以96孔格式(30k DC對150k CD8+ T細胞)以1:5 DC:T細胞比例建立來自三個供體之混合白血球反應(MLR)，其中細胞係經或未經IgG4 (批92 ASJ)處理；經或未經2  $\mu$ g/mL之派立珠單抗(批42ASN)處理。亦將IgG4或52B8以1  $\mu$ g/mL添加回MLR中。以IL10 DC:CD8+ T細胞之九個MLR對收尾：

DC129對T30、T3788及T3259

DC226對T30、T3788及T3259

DC196對T30、T3788及T3259

在第四天收集IFN $\gamma$ 上清液並使用Meso Scale Discovery (MSD)進行量化。在第五天收集額外上清液部分，收集細胞並針對PD1及PDL1表現進行染色。在分化之第七天(剛好在MLR設置前)進行樹突狀細胞染色。在MLR檢定之第五天進行CD8+ T細胞之T細胞染色。

【0287】圖15顯示組合成一個圖之所有供體對的結果(每個標註為供體配對)。如圖所示，52B8與派立珠單抗組合實現T細胞耐受之反轉，導致CD8+ T細胞活化統計學顯著增加。

序列表		
SEQ ID NO:	描述	序列
1	具有C-末端His標籤之人類ILT3 (LILRB4)細胞外結構域；抗原決定基結構域由粗體識別	QAGPLPKPTLWAEPGSVISWGNSVTIWCQGTLEAREYRLDK EESPAPWDRQNPLEPKNKARFSIPSMTEYAGRYRCYRSP VGWSQPSDPLELVMTGAYSKPTLSALPSPLVTSGKSVTLCC <b>QSRSPMDTFLLIKERAAHPLLHLRSEHGAQQHQAEFPMSPV</b> TSVHGGTYRCFSSHGFSHYLLSHPSDPLELIVSGSLEDPRPSP TRSVSTAAGPEDQPLMPTGSPVPHSGLRRHWEHHHHHHHH
2	恆河猴( <i>Macaca mulatta</i> /Rhesus)ILT3 (LILRB4)細胞外結構域 (序列獲得自GenBank NP_001035766)	QAGPLPKPTIWAEPGSVISWGSPVTIWCQGTLDQEYYLDKE GSPAPWDTQNPLEPRNKAKFSIPSMQHYAGRYRCYYHSHP DWSESDPLDLVMTGAYSKPILSVLPSPLVTSGESVTLLCQS QSPMDTFLLFKEGAAHPLPRLRSQHGAQLHWAEFPMGPVTS VHGGTYRCISSRSFSHYLLSRPSDPVELTVLGSLESPPSPTRSI SAAGPEDQSLMPTGSDPQSGLRRHWE
3	人類ILT3肽A	ISWGNS
4	人類ILT3肽B	IPSMTE
5	人類ILT3肽C	MTGAYS
6	人類ILT3肽D	QSRSPMDT
7	人類ILT3肽E	AQQHQAEF
8	人類ILT3肽F	LLSH
9	人類IgG4 HC恆定域(S228P；呈粗體顯示)	<b>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA</b> <b>LTSGVHTFPAVLQSSGLYLSVVVTPSSSLGKTYTCNVDHKPSN</b> <b>TKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</b> <b>TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS</b> <b>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP</b> <b>REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP</b> <b>ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA</b>

		<i>LHNHYTQKSLSLSLGK</i>
10	人類IgG4 HC恆定域(S228P；呈粗體顯示) (缺少C-末端K(本文稱為「K-」))	<i>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG</i>
11	人類IgG1 HC恆定域	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
12	人類IgG1 HC恆定域 (L234A、L235A、D265S；呈粗體顯示)	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
13	人類IgG1 HC恆定域 (K-) (L234A、L235A、D265S；呈粗體顯示)	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
14	人類LC κ恆定域	<i>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
15	抗ILT3 52B8親本HC可變域	<i>EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTPDRRLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNTLYLQMSSSLKSEDTAMYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTSTVTVSS</i>
16	抗ILT3 52B8親本LC可變域	<i>NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASEKVDSEFGNSFMHWYQKPGQPKLLIYLTSLNLDGVPARFSGSGSRTDFALTIDPVEADDAATYYCQQNEDPYTFGGGTKEIK</i>
17	52B8 HC-CDR1	<i>NYGMS</i>
18	52B8 HC-CDR2 (其中Xaa15為M、V或L)	<i>TISGGGDYTNYPDSXRG</i>
19	52B8 HC-CDR2 M	<i>TISGGGDYTNYPDSMRG</i>
20	52B8 HC-CDR2 V	<i>TISGGGDYTNYPDSVRG</i>
21	52B8 HC-CDR2 L	<i>TISGGGDYTNYPDSLGRG</i>
22	52B8 HC-CDR3	<i>RLXFRSLYYAMDY</i>

	(其中Xaa3為W、Y、Q或F)	
23	52B8 HC-CDR3	RLWFRSLYYAMDY
24	52B8 HC-CDR3	RLYFRSLYYAMDY
25	52B8 HC-CDR3	RLQFRSLYYAMDY
26	52B8 HC-CDR3	RLFFRSLYYAMDY
27	52B8 LC-CDR1 (其中Xaa11為N、D或Q且Xaa12為S、N或A)	RASEKVDSFGXXFMH
28	52B8 LC-CDR1 N (其中Xaa12為S、N或A)	RASEKVDSFGNXFMH
29	52B8 LC-CDR1 D (其中Xaa12為S、N或A)	RASEKVDSFGDXFMH
30	52B8 LC-CDR1 Q (其中Xaa12為S、N或A)	RASEKVDSFGQXFMH
31	52B8 LC-CDR1 S (其中Xaa11為N、D或Q)	RASEKVDSFGXSFMH
32	52B8 LC-CDR1 N (其中Xaa11為N、D或Q)	RASEKVDSFGXNFMH
33	52B8 LC-CDR1 A (其中Xaa11為N、D或Q)	RASEKVDSFGXAFMH
34	52B8 LC-CDR1 (NN)	RASEKVDSFGNNFMH
35	52B8 LC-CDR1 (DN)	RASEKVDSFGDNFMH
36	52B8 LC-CDR1 (QN)	RASEKVDSFGQNFMH
37	52B8 LC-CDR1 (NS)	RASEKVDSFGNSFMH
38	52B8 LC-CDR1 (DS)	RASEKVDSFGDSFMH
39	52B8 LC-CDR1 (NA)	RASEKVDSFGNAFMH
40	52B8 LC-CDR1 (DA)	RASEKVDSFGDAFMH
41	52B8 LC-CDR1 (QS)	RASEKVDSFGQSFMH
42	52B8 LC-CDR1 (AF)	RASEKVDSFGQAFMH
43	52B8 LC-CDR2	LTSNLDS
44	52B8 LC-CDR3	QQNNEDPYT

45	抗ILT3 40A6親本 HC可變域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSINWVRQSSG KGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN SLRTGDTGTYICTRDRDRTVGITGWFAYWGQGLVTVSS
46	抗ILT3 40A6親本 LC可變域	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQQTPG QSPKLLIYGSANRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISDVEPEDLG VYYCLOYGSPYTFGAGTKLELK
47	40A6 HC-CDR1	SYSIN
48	40A6 HC-CDR2	RFWYDEGIAYNLTLES
49	40A6 HC-CDR3	DRDTVGITGWFAY
50	40A6 LC-CDR1	KASQSVGVNVD
51	40A6 LC-CDR2	GSANRHT
52	40A6 LC-CDR3	LQYGSVPYT
53	抗ILT3 16B1親本 HC可變域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWVRQPS GKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLRM NSLRADDTGTYICTRDRDRTVGITGWFAYWGQGLVTVSS
54	抗ILT3 16B1親本 LC可變域	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYGSANRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISNVEPEDLG YYCLOYGSPYTFGPGTKLELK
55	16B1 HC-CDR1	NYCVN
56	16B1 HC-CDR2	RFWFDEGKAYNLTLES
57	16B1 HC-CDR3	DRDTVGITGWFAY
58	16B1 LC-CDR1	KASQSVGINVD
59	16B1 LC-CDR2	GSANRHT
60	16B1 LC-CDR3	LQYGSVPYT
61	抗ILT3 11D1親本 HC可變域	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFRTYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPGNGNTHFNENFKDKATFTADTSSNAAYMQ LSSLTSEDSAVYYCVRRLGRGPFDFWGQGTTLTVSS
62	抗ILT3 11D1親本 LC可變域	DIQMTQSPSSLSVSLGGKVTITCKASQDINEYIGWYQRKPGK GPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGGRDYSLSISNLEPEDIATYY CLOYANPLPTFGGGTKLEIK
63	11D1 HC-CDR1	TYWIE
64	11D1 HC-CDR2	EILPGNGNTHFNENFKD
65	11D1 HC-CDR3	RRLGRGPFDF
66	11D1 LC-CDR1	KASQDINEYIG
67	11D1 LC-CDR2	YTSTLQS
68	11D1 LC-CDR3	LQYANPLPT
69	抗ILT3 17H12親本 HC可變域	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQA PTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDNAGKTLYLQ MDSLRS EDTATYYCTTVESIATISTYFDYWGQGMVTVSS
70	抗ILT3 17H12親本 LC可變域	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSMSRYDLIHWYQQK PGQQPKLLIFRASDLASGIPARFSGSGSGTDFTLTINPVQADDI ATYYCQQTRKSPPTFGGGTRLELK
71	17H12 HC-CDR1	NFDMA
72	17H12 HC-CDR2	SITYDGGSTSYRDSVKG
73	17H12 HC-CDR3	VESIATISTYFDY
74	17H12 LC-CDR1	RASQSVSMSRYDLIH
75	17H12 LC-CDR2	RASDLAS
76	17H12 LC-CDR3	QQTRKSPPT
77	抗ILT3 37C8親本 HC可變域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSG KGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN

		RLRTDDDTGTYCTDRDRDTMGITGWFAYWGQGLTVTVSS
78	抗ILT3 37C8親本 LC可變域	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYG SANRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLGV YYCLQYGSVPYTFGPGTKLELK
79	37C8 HC-CDR1	SYCVN
80	37C8 HC-CDR2	RFWYDEGKVYNLTLES
81	37C8 HC-CDR3	DRDTMGITGWFAY
82	37C8 LC-CDR1	KASQSVGINVD
83	37C8 LC-CDR2	GSANRHT
84	37C8 LC-CDR3	LQYGSVPYT
85	抗ILT3 1G12親本 HC可變域	QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWIKQRP GHGLEWIGEILPGSGTTNYNENFKGKATFSADTSSNTAYIHLS SLTSEDSAVFYCARRLGRGPFYWGQGTTLTVSS
86	抗ILT3 1G12親本 LC可變域	DIQMTQSPSSLSASLGGKVITICEASQDINKHIDWYQHQPGR GPSLLIHYASILQPGIPSRFSGSGSRDYSFSITSLEPEDIATYY CLQYDNLLPTFGGGTKLEIK
87	1G12 HC-CDR1	TYWIQ
88	1G12 HC-CDR2	EILPGSGTTNYNENFKG
89	1G12 HC-CDR3	RLGRGPFY
90	1G12 LC-CDR1	EASQDINKHID
91	1G12 LC-CDR2	YASILQP
92	1G12 LC-CDR3	LQYDNLLPT
93	抗ILT3 20E4親本 HC可變域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWVRQPSG KGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSKNQVFLKM NSLQTDGTYCTDRDRDTMGITGWFAYWGQGLTVTVSP
94	抗ILT3 20E4親本 LC可變域	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQQTPG QSPKLLIYG SANRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISNVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELK
95	20E4 HC-CDR1	SYSVN
96	20E4 HC-CDR2	RFWYDGGTAYNSTLES
97	20E4 HC-CDR3	DRDTMGITGWFAY
98	20E4 LC-CDR1	KASQSVGVNVD
99	20E4 LC-CDR2	GSANRHT
100	20E4 LC-CDR3	LQYGSVPYT
101	抗ILT3 24A4親本 HC可變域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSG KGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN RLRTDDDTGTYCTDRDRDTLGITGWFAYWGQGLTVTVSS
102	抗ILT3 24A4親本 LC可變域	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYG SANRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLGV YYCLQYGSVPYTFGPGTKLELK
103	24A4 HC-CDR1	SYCVN
104	24A4 HC-CDR2	RFWYDEGKVYNLTLES
105	24A4 HC-CDR3	DRDTLGITGWFAY
106	24A4 LC-CDR1	KASQSVGINVD
107	24A4 LC-CDR2	GSANRHT
108	24A4 LC-CDR3	LQYGSVPYT
109	前導序列A	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
110	前導序列B	MSVPTQVLGLLLWLT DARC
111	小鼠抗ILT3 p52B8 親本HC：鼠類	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAASGFTFSNYGMSWVRQTP DRRLEWVATISGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNTLYLQ

	IgG2a重鏈	MSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTSVTVSS AKTTAPSVYPLAPVCGDITGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTW NSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNV AHPASSTKVDKIEPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPP KIKDVLMSLSPIVTCVVVDVSEDDPDVQISWVNNVEVHTA QTQTHREDYNSTLRVVSALPIQHQQDWMMSGKEFKCKVNNKD LPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMV TDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKL RVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK
112	小鼠抗ILT3 p52B8 親本LC：鼠類κ輕 鏈	NIVLTQSPASLA <sup>V</sup> SLGQRATISCRASEK <sup>V</sup> DSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIY <sup>L</sup> TSNLD <sup>S</sup> GVPARFSGSGSRTDFALTIDPVEAD DAATYYCQQNEDPYTFGGGT <sup>K</sup> LEIKRADAAPT <sup>V</sup> SIFPPSSE QLTSGGASV <sup>V</sup> CFLN <sup>F</sup> YPKDIN <sup>V</sup> KWKIDGSERQNGVLNSWT DQDSK <sup>D</sup> STYSMSSTL <sup>T</sup> LT <sup>K</sup> DEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC
113	嵌合抗ILT3小鼠 52B8 VH親本/人 類IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLV <sup>K</sup> PGGSL <sup>K</sup> LSCAASGFTFSNYGMSWVRQTP DRRLEWVATISGGGDY <sup>T</sup> NPDSMRGRFTISRDN <sup>A</sup> KNTLYLQ MSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTSVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV <sup>P</sup> SSSLG <sup>T</sup> KTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV <sup>S</sup> QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN <sup>S</sup> TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVY <sup>T</sup> LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYK <sup>T</sup> TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN <sup>V</sup> FSCSV <sup>M</sup> HEA LHNHYTQKSLSL <sup>S</sup> LGK
114	嵌合抗ILT3小鼠 52B8 VH M64V/人 類IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLV <sup>K</sup> PGGSL <sup>K</sup> LSCAASGFTFSNYGMSWVRQTP DRRLEWVATISGGGDY <sup>T</sup> NPDSVRGRFTISRDN <sup>A</sup> KNTLYLQ MSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTSVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV <sup>P</sup> SSSLG <sup>T</sup> KTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV <sup>S</sup> QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN <sup>S</sup> TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVY <sup>T</sup> LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYK <sup>T</sup> TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN <sup>V</sup> FSCSV <sup>M</sup> HEA LHNHYTQKSLSL <sup>S</sup> LGK
115	小鼠抗ILT3 52B8 VH M64L/人類 IgG4 (S228P)	EVQLVESGGDLV <sup>K</sup> PGGSL <sup>K</sup> LSCAASGFTFSNYGMSWVRQTP DRRLEWVATISGGGDY <sup>T</sup> NPDSL <sup>R</sup> GRFTISRDN <sup>A</sup> KNTLYLQ MSSLKSEDTAMYCYGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTSVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV <sup>P</sup> SSSLG <sup>T</sup> KTYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDV <sup>S</sup> QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN <sup>S</sup> TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVY <sup>T</sup> LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYK <sup>T</sup> TPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGN <sup>V</sup> FSCSV <sup>M</sup> HEA LHNHYTQKSLSL <sup>S</sup> LGK
116	嵌合抗ILT3小鼠 52B8親本VL/人類 κ	NIVLTQSPASLA <sup>V</sup> SLGQRATISCRASEK <sup>V</sup> DSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIY <sup>L</sup> TSNLD <sup>S</sup> GVPARFSGSGSRTDFALTIDPVEAD DAATYYCQQNEDPYTFGGGT <sup>K</sup> LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ

		<i>LKSGTASVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C</i>
117	人源化52B8 HC可 變域VH1	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
118	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
119	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64L)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
120	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101F)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMDYWGQGTLVTVSS</i>
121	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Y)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMDYWGQGTLVTVSS</i>
122	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Q)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLQFRSLYYAMDYWGQGTLVTVSS</i>
123	人源化52B8 HC可 變域VH2	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
124	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64V)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
125	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64L)	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS S</i>
126	人源化52B8 LC可 變域VL1	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAED VAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK</i>
127	人源化52B8 LC可 變域VL2	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAED VAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK</i>
128	人源化52B8 LC可 變域VL3	<i>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQAPRLLIYLTSNLD SGVPARFSGSGSRTDFTLTISLQPED FAVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK</i>
129	人源化52B8 LC可 變域VL4	<i>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQAPRLLIYLTSNLD SGIPARFSGSGSRTDFTLTISLQPEDF AVYYCQNNEDPYTFGQGTKLEIK</i>
130	人源化52B8 LC可	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPED</i>



	變域VL5	FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
131	人源化52B8 LC可變域VL6	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
132	人源化52B8 LC可變域VL7	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
133	人源化52B8 LC可變域VL8	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
134	人源化52B8 LC可變域VL2，(S35A)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNAFMHWYQ QKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
135	人源化52B8 LC可變域VL2，(S35N)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNFMHWYQ QKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE DVAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
136	人源化52B8 LC可變域VL2，(N34Q)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGQSFMHYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE VAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
137	人源化52B8 LC可變域VL2，(N34D)	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGDSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAE VAVYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
138	人源化52B8 LC可變域VL5，(S35A)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNAFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
139	人源化52B8 LC可變域VL5，(S35N)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGNFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
140	人源化52B8 LC可變域VL5 (N34Q)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGQSFMHYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
141	人源化52B8 LC可變域VL5，(N34D)	DIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASEKVDSFGDSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQQNNEDPYTFGQGTKLEIK
142	人源化52B8 HC可變域VH1/人類IgG4 (S228P)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK
143	人源化52B8 HC可變域VH1 (M64V)/人類IgG4 (S228P)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKTYTCNVDPKPS

		<i>NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK</i>
144	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64L)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRLRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK</i>
145	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101F)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLK</i>
146	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Y)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLK</i>
147	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Q)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLQFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLGLK</i>
148	人源化52B8 HC可	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWVRQAP</i>

	變域VH2/人類 IgG4 (S228P)恆定 域	GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDN AKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGT LTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK
149	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64V)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDN AKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGT LTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK
150	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64L)/ 人類IgG4 (S228P) 恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSL RGRFTISRDN AKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGT LTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLK
151	人源化52B8 LC可 變域VL1/ $\kappa$ 恆定域	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSRTDFTLTIS SLQAED VAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
152	人源化52B8 LC可 變域VL2/ $\kappa$ 恆定域	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTIS SLQAED VAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
153	人源化52B8 LC可 變域VL3/ $\kappa$ 恆定域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQAPRLLIYLTSNLD SGVPARFSGSGSRTDFTLTIS SLEPED FAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
154	人源化52B8 LC可 變域VL4/ $\kappa$ 恆定域	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGQAPRLLIYLTSNLD SGIPARFSGSGSGTDFTLTIS SLEPEDF AVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK

		<i>STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
155	人源化52B8 LC可變域VL5/κ恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
156	人源化52B8 LC可變域VL6/κ恆定域	<i>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
157	人源化52B8 LC可變域VL7/κ恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
158	人源化52B8 LC可變域VL8/κ恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNSFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPARFSGSGSRTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
159	人源化52B8 LC可變域VL2 (S35A)/κ恆定域	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNAFMHWYQ QKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C</i>
160	人源化52B8 LC可變域VL2 (S35N)/κ恆定域	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGNFMHWYQ QKPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE DVAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C</i>
161	人源化52B8 LC可變域VL2 (N34Q)/κ恆定域	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGQSFMHYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
162	人源化52B8 LC可變域VL2 (N34D)/κ恆定域	<i>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASEKVDSFGDSFMHWYQQ KPGQPPKLLIYLTSNLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAE VAVYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
163	人源化52B8 LC可變域VL5 (S35A)/κ恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNAFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAKVQ</del>WKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
164	人源化52B8 LC可變域VL5 (S35N)/κ恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASEKVDSFGNFMHWYQQ KPGKAPKLLIYLTSNLD SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL</i>

		<i>KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAK</del>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
165	人源化52B8 LC可 變域VL5 (N34Q)/κ 恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSEFGQSFMH<del>WY</del>QQ KPGKAPKLLIYLTNSLDGVPFRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAK</del>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
166	人源化52B8 LC可 變域VL5 (N34D)/κ 恆定域	<i>DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASEKVDSEFGDSFMH<del>WY</del>QQ KPGKAPKLLIYLTNSLDGVPFRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQONNEDPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPR<del>EAK</del>VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
167	人源化52B8 HC可 變域VH1/人類 IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVS<del>V</del>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<del>CS</del>V MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
168	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVS<del>V</del>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<del>CS</del>V MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
169	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64L)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVS<del>V</del>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<del>CS</del>V MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
170	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101F)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMDYWGQGTLLTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL</i>

	D265S)恆定域	<i>MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
171	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Y)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
172	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Q)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLQFRSLYYAMDYWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
173	人源化52B8 HC可 變域VH2/人類 IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
174	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64V)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
175	人源化52B8 HC可 變域VH2 (M64L)/	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDNKNSLYLQ</i>

	人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S)恆定域	MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	人源化52B8 HC可 變域VH1/人類 IgG4 (S228P) (K-) 恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVNDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLG
177	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V)/ 人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVNDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLG
178	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64L)/ 人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVNDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFCSSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLG
179	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V), W101F/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定 域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYTCNVNDHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

		<i>ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG</i>
180	人源化52B8 HC可變域VH1 (M64V、W101Y)/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG</i>
181	人源化52B8 HC可變域VH1 (M64V、101Q)/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLQFRSLYYAMDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSLG</i>
182	人源化52B8 HC可變域VH2/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG</i>
183	人源化52B8 HC可變域VH2 (M64V)/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSLG</i>
184	人源化52B8 HC可變域VH2 (M64L)/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS</i>



		<i>NTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSGDFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG</i>
185	人源化52B8 HC可 變域VH1/人類 IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKKCDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
186	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKKCDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
187	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64L)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLRRGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKEPKKCDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
188	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101F)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNANKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLFFRSLYYAMDYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKKCDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGDFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
189	人源化52B8 HC可	<i>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSSWRQAP</i>

	變域VH1 (M64V、W101Y)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLYFRSLYYAMDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVS <sup>VS</sup> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDS <sup>SD</sup> G <sup>S</sup> FFLYSKLTVDKSRWQQGNV <sup>F</sup> SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
190	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V、W101Q)/ 人類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLQFRSLYYAMDYWGQGLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVS <sup>VS</sup> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDS <sup>SD</sup> G <sup>S</sup> FFLYSKLTVDKSRWQQGNV <sup>F</sup> SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
191	人源化52B8 HC可 變域VH2/人類 IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-) 恆定 域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSMRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTS <sup>SG</sup> VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVS <sup>VS</sup> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS <sup>SD</sup> G <sup>S</sup> FFLYSKLTVDKSRWQQGNV <sup>F</sup> SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
192	人源化52B8 HC可 變域VH2 M64V/人 類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTS <sup>SG</sup> VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVS <sup>VS</sup> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDS <sup>SD</sup> G <sup>S</sup> FFLYSKLTVDKSRWQQGNV <sup>F</sup> SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG
193	人源化52B8 HC可 變域VH2 M64L/人 類IgG1 HC (L234A、L235A、 D265S) (K-)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSLGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLKAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTS <sup>SG</sup> VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVS <sup>VS</sup> SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA

		<i>KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG</i>
194	嵌合抗ILT3大鼠 40A6親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	<i>QVQLKESGPGLVQASETLSLTCTVSGFSLTSYSINWVRQSSG KGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN SLRTGDTGTYYCTDRDRTVGITGWFAYWGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</i>
195	嵌合抗ILT3大鼠 40A6親本LC可變 域/人類κ	<i>ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQQTPG QSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISDVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGAGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
196	嵌合抗ILT3大鼠 16B1親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	<i>QVQLKESGPGLVQASETLSLTCTVSGFSLTNYCVNWVRQPS GKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLRM NSLRADDTGTYYCTDRDRTVGITGWFAYWGQGLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</i>
197	嵌合抗ILT3大鼠 16B1親本LC可變 域/人類κ	<i>ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISNVEPEDLG VYYCLQYGSVPYTFGPGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>
198	嵌合抗ILT3小鼠 11D1親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	<i>QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFRTYWIEWVKQRP GHGLEWIGEILPGNGNTHFNENFKDKATFTADTSSNAAYMQ LSSLTSEDSAVYYCVRRLGRGPFDFWGQGTTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTVCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</i>
199	嵌合抗ILT3小鼠 11D1親本LC可變 域/人類κ	<i>DIQMTQSPSSLSVSLGGKVTITCKASQDINEYIGWYQRKPGK GPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGGRDYSLISNLEPEDIATYY CLQYANPLPTFGGGTKLEIKRVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i>

200	嵌合抗ILT3大鼠 17H12親本HC可 變域/人類IgG4 (S228P)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSAASGFTFSNFDMAWVRQA PTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDNAGTLYLQ MDSLRS EDTATYYCTTVESIA TISTYFDYWGQGVMTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
201	嵌合抗ILT3大鼠 17H12親本LC可變 域/人類κ	DIVLTQSPALAVSLGQRATISCRASQSVSMSRYDLIHWYQQK PGQQPKLLIFRASDLASGIPARFSGSGSDFTLTINPVQADDI ATYYCQQTRKSPPTFGGGTRLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
202	嵌合抗ILT3大鼠 37C8親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWRQPSG KGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN RLRTDDTGTYYCTDRDRTMGITGWFA YWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
203	嵌合抗ILT3大鼠 37C8親本LC可變 域/人類κ	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYG SANRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLGV YYCLQYGSVPYTFGPGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
204	嵌合抗ILT3小鼠 1G12親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWIKQRP GHGLEWIGEILPGSGTTNYNENFKGKATFSADTSSNTAYIHLS SLTSEDS AVFYCARRLGRGPFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
205	嵌合抗ILT3小鼠 1G12親本LC可變 域/人類κ	DIQMTQSPSSLSASLGKVTITCEASQDINKHIDWYQHQPGR GPSLLIHYASILQPGIPSRFSGSGSGRDYSFITSLEPEDIATYY CLQYDNLPTFGGGTKLEIKRVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	嵌合抗ILT3大鼠 20E4親本HC可變 域/人類IgG4	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWRQPSG KGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSKNQVFLKM NSLQTD DDTGTYYCTDRDRTMGITGWFA YWGQGLTVTVSPAS

	(S228P)恆定域	TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
207	嵌合抗ILT3大鼠 20E4親本LC可變 域/人類κ	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGVNVDWYQQTPG QSPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSDFTLTISNVEPEDLG VYYCLOYGSVPYTFGAGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
208	嵌合抗ILT3大鼠 24A4親本HC可變 域/人類IgG4 (S228P)恆定域	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSG KGPEWLGFRWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN RLRTDDTGTYYCTRDRDTLGITGWFAYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
209	嵌合抗ILT3大鼠 24A4親本LC可變 域/人類κ	ETVMTQSPTSLSASIGERVTLNCKASQSVGINVDWYQQTPGQ SPKLLIYGSA NRHTGVPDRFTGSGFGSGFTLTISNVEPEDLG VYYCLOYGSVPYTFGPGTKLELKRVAAPS VFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDY SLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	人源化52B8 HC可 變域VH1 (M64V)/ 人類IgG1 HC (N297A)恆定域	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMSWVRQAP GKGLEWVATISGGGDYTNYPDSVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCGRRLWFRSLYYAMDYWGQGLTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
211	人類IgG1 HC恆定 域 (N297A；呈粗體 顯示)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
212	嵌合抗ILT3 40A6 大鼠VH /人類IgG1 (N297A)	QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSINWVRQSSG KGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN SLRTGDTGTYYCTRDRDTVGITGWFAYWGQGLTVTVSSAST

		<p>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS  TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL  HNHYTQKSLSLSPGK</p>
213	嵌合抗ILT3 16B1 大鼠VH / 人類IgG1 (N297A)	<p>QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTNYCVNWVRQPS  GKGPEWLGRFWFDEGKAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLRM  NSLRADDTGTYYCTRDRDRTVGITGWFA<sup>Y</sup>WGQGLTVTVSSAS  TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA  LHNHYTQKSLSLSPGK</p>
214	嵌合抗ILT3 11D1 小鼠VH / 人類IgG1 (N297A)	<p>QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFR<sup>TY</sup>WIEWVKQRP  GHGLEWIGEILPGNGNTHFNENFKDKATFTADTSSNAAYMQ  LSSLTSEDSAVYYCVRRLGRGPFDFWGQGTTLTVSSASTKGP  SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK  VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP  VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR  VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE  PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALH  NHYTQKSLSLSPGK</p>
215	嵌合抗ILT3 17H12 大鼠VH / 人類IgG1 (N297A)	<p>EVQLVESGGGLVQPGRSMKLSCAASGFTFSNFDMAWVRQA  PTRGLEWVSSITYDGGSTSYRDSVKGRFTISRDNAGTLYLQ  MDSLRS<sup>EDT</sup>ATYYCTTVESIA<sup>TISTY</sup>FDYWGQGMVTVSSAS  TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK  VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA  STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ  PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA  LHNHYTQKSLSLSPGK</p>
216	嵌合抗ILT3 37C8 大鼠VH / 人類IgG1 (N297A)	<p>QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSG  KGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN  RLRTDDTGTYYCTRDRDRTMGITGWFA<sup>Y</sup>WGQGLTVTVSSAST  KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS  GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS  TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP  REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE  NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL</p>

		<i>HNHYTQKSLSLSPGK</i>
217	嵌合抗ILT3 1G12 小鼠VH /人類IgG1 (N297A)	<i>QVQMQQSGTELMKPGASMKISCKATGYTFSTYWIQWIKQRP GHGLEWIGEILPGSGTTNYNENFKGKATFSADTSSNTAYIHLS SLTSEDSAVFYCARRLGRGPFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK</i>
218	嵌合抗ILT3 20E4 大鼠VH /人類IgG1 (N297A)	<i>QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSVNWVRQPSG KGLEWMGRFWYDGGTAYNSTLESRLSISGDTSKNQVFLKM NSLQTDGTYICTRDRDTMGITGWFAYWGQGTTLTVSPAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK</i>
219	嵌合抗ILT3 24A4 大鼠VH /人類IgG1 (N297A)	<i>QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYCVNWVRQPSG KGPEWLGRFWYDEGKVYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN RLRTDDGTYICTRDRDTLGITGWFAYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</i>
220	嵌合抗ILT3 40A6 大鼠VH /人類IgG1 (N297A)	<i>QVQLKESGPGLVQASETSLTCTVSGFSLTSYSINWVRQSSG KGPEWMGRFWYDEGIAYNLTLESRLSISGDTSKNQVFLKMN SLRTGDTGTYICTRDRDTVGITGWFAYWGQGTTLTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK</i>
221	在LC-CDR3後之 殘基 Xaa為任何胺基酸	FGXG
222	在HC-CDR1前之 殘基	CXXX

	Xaa為任何胺基酸	
223	在HC-CDR1前之殘基	LEWIG
224	在HC-CDR3後之殘基 Xaa為任何殘基	WGXG
225	派立珠單抗重鏈	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQ APGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTITDSSTTTAY MELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTTKTYTCN VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK
226	派立珠單抗輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQ KPGQAPRLLIYLA SYLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPED FAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSITLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
227	人類IgG1 HC恆定域 (N297A、 D265A；呈粗體顯示)	<i>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVA VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</i>
恆定域係呈斜體顯示。 加下劃線之胺基酸序列為CDR。		

【0288】 雖然文本係參考所述實施例描述本發明，但應理解，本發明不受限於該等實施例。一般技術且獲取本文教示者將認識到其範圍內之其他修改及實施例。因此，本發明僅受本文所附申請專利範圍限制。



## 【序列表】

- <110> 美商默沙東藥廠(Merck Sharp & Dohme Corp.)
- <120> 對免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)具特異性之抗體及其用途
- <130> 24530
- <140> TW 107140611
- <141> 2018-11-15
- <150> US62/587,604
- <151> 2017-11-17
- <160> 227
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 246
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 具有C-末端His標籤之人類ILT3 (LILRB4)細胞外結構域
- <400> 1

Gln Ala Gly Pro Leu Pro Lys Pro Thr Leu Trp Ala Glu Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Val Ile Ser Trp Gly Asn Ser Val Thr Ile Trp Cys Gln Gly Thr Leu  
20 25 30

Glu Ala Arg Glu Tyr Arg Leu Asp Lys Glu Glu Ser Pro Ala Pro Trp  
35 40 45

Asp Arg Gln Asn Pro Leu Glu Pro Lys Asn Lys Ala Arg Phe Ser Ile  
50 55 60

Pro Ser Met Thr Glu Asp Tyr Ala Gly Arg Tyr Arg Cys Tyr Tyr Arg  
65 70 75 80

Ser Pro Val Gly Trp Ser Gln Pro Ser Asp Pro Leu Glu Leu Val Met  
85 90 95

Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Thr Leu Ser Ala Leu Pro Ser Pro Leu  
100 105 110

Val Thr Ser Gly Lys Ser Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Arg Ser Pro  
115 120 125

Met Asp Thr Phe Leu Leu Ile Lys Glu Arg Ala Ala His Pro Leu Leu  
130 135 140

His Leu Arg Ser Glu His Gly Ala Gln Gln His Gln Ala Glu Phe Pro  
145 150 155 160

Met Ser Pro Val Thr Ser Val His Gly Gly Thr Tyr Arg Cys Phe Ser  
165 170 175

Ser His Gly Phe Ser His Tyr Leu Leu Ser His Pro Ser Asp Pro Leu  
180 185 190

Glu Leu Ile Val Ser Gly Ser Leu Glu Asp Pro Arg Pro Ser Pro Thr  
195 200 205

Arg Ser Val Ser Thr Ala Ala Gly Pro Glu Asp Gln Pro Leu Met Pro  
210 215 220

Thr Gly Ser Val Pro His Ser Gly Leu Arg Arg His Trp Glu His His  
225 230 235 240

His His His His His His  
245

<210> 2

<211> 237

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 恆河猴(Macaca mulatta/Rhesus) ILT3 (LILRB4)細胞外結構域  
(序列獲自GenBank NP\_001035766)

<400> 2

Gln Ala Gly Pro Leu Pro Lys Pro Thr Ile Trp Ala Glu Pro Gly Ser  
1 5 10 15

Val Ile Ser Trp Gly Ser Pro Val Thr Ile Trp Cys Gln Gly Thr Leu  
20 25 30

Asp Ala Gln Glu Tyr Tyr Leu Asp Lys Glu Gly Ser Pro Ala Pro Trp  
35 40 45

Asp Thr Gln Asn Pro Leu Glu Pro Arg Asn Lys Ala Lys Phe Ser Ile  
50 55 60

Pro Ser Met Thr Gln His Tyr Ala Gly Arg Tyr Arg Cys Tyr Tyr His  
65 70 75 80

Ser His Pro Asp Trp Ser Glu Asp Ser Asp Pro Leu Asp Leu Val Met  
85 90 95

Thr Gly Ala Tyr Ser Lys Pro Ile Leu Ser Val Leu Pro Ser Pro Leu  
100 105 110

Val Thr Ser Gly Glu Ser Val Thr Leu Leu Cys Gln Ser Gln Ser Pro  
 115 120 125

Met Asp Thr Phe Leu Leu Phe Lys Glu Gly Ala Ala His Pro Leu Pro  
 130 135 140

Arg Leu Arg Ser Gln His Gly Ala Gln Leu His Trp Ala Glu Phe Pro  
 145 150 155 160

Met Gly Pro Val Thr Ser Val His Gly Gly Thr Tyr Arg Cys Ile Ser  
 165 170 175

Ser Arg Ser Phe Ser His Tyr Leu Leu Ser Arg Pro Ser Asp Pro Val  
 180 185 190

Glu Leu Thr Val Leu Gly Ser Leu Glu Ser Pro Ser Pro Ser Pro Thr  
 195 200 205

Arg Ser Ile Ser Ala Ala Gly Pro Glu Asp Gln Ser Leu Met Pro Thr  
 210 215 220

Gly Ser Asp Pro Gln Ser Gly Leu Arg Arg His Trp Glu  
 225 230 235

<210> 3  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類ILT3肽A

<400> 3

Ile Ser Trp Gly Asn Ser  
 1 5

<210> 4  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類ILT3肽B

<400> 4

Ile Pro Ser Met Thr Glu  
 1 5

<210> 5  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
<223> 人類ILT3肽C

<400> 5

Met Thr Gly Ala Tyr Ser  
1 5

<210> 6  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類ILT3肽D

<400> 6

Gln Ser Arg Ser Pro Met Asp Thr  
1 5

<210> 7  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類ILT3肽E

<400> 7

Ala Gln Gln His Gln Ala Glu Phe  
1 5

<210> 8  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類ILT3肽F

<400> 8

Leu Leu Ser His  
1

<210> 9  
<211> 327  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類IgG4 HC恆定域(S228P)

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
 100 105 110  
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
 115 120 125  
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
 130 135 140  
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
 145 150 155 160  
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
 165 170 175  
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290

295

300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
325

<210> 10  
<211> 326  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類IgG4 HC恆定域(S228P)

(K-)

&lt;400&gt; 10

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg  
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr  
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro  
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys  
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val  
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp  
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe  
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp  
 180 185 190  
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu  
 195 200 205  
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg  
 210 215 220  
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys  
 225 230 235 240  
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp  
 245 250 255  
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys  
 260 265 270  
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser  
 275 280 285  
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser  
 290 295 300  
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser  
 305 310 315 320  
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 325  
 <210> 11  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人類IgG1 HC恆定域  
 <400> 11  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

第 7 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

65		70		75		80									
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155					160
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu
				165					170						175
Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
			180					185					190		
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
		195					200					205			
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
	210					215					220				
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu
225					230					235					240
Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
				245					250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
				325					330						



<210> 12  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類IgG1 HC恆定域

(L234A L235A D265S)

<400> 12

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330

<210> 13  
<211> 329  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人類IgG1 HC恆定域

(K-) (L234A L235A D265S)

<400> 13

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
100 105 110

第 10 頁(序列表)

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Ser Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 325

<210> 14  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類LCκ 恆定域

<400> 14

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu  
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe  
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln  
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser  
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu  
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser  
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
100 105

<210> 15  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗ILT3 52B8親本HC可變域

<400> 15

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 16  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗ILT3 52B8親本LC可變域

<400> 16

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp  
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 17  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 HC-CDR1

<400> 17

Asn Tyr Gly Met Ser  
1 5

<210> 18  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 HC-CDR2

<220>  
<221> VARIANT

<222> (15)..(15)  
 <223> Xaa為M、V或L

<400> 18

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Xaa Arg  
 1 5 10 15

Gly

<210> 19  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR2 M

<400> 19

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met Arg  
 1 5 10 15

Gly

<210> 20  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR2 V

<400> 20

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val Arg  
 1 5 10 15

Gly

<210> 21  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR2 L

<400> 21

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu Arg  
 1 5 10 15

Gly

<210> 22  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR3

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa3為W、Y、Q或F

<400> 22

Arg Leu Xaa Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 23  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR3

<400> 23

Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 24  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR3

<400> 24

Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 25  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 HC-CDR3

<400> 25

Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
 1 5 10

<210> 26  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 HC-CDR3

<400> 26

Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr  
1 5 10

<210> 27  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR1

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa為N、D或Q

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa為S、N或A

<400> 27

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Xaa Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 28  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR1 N

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa為S、N或A

<400> 28

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Xaa Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 29  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR1 D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa為S、N或A



<400> 29

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Xaa Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 30

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 52B8 LC-CDR1 Q

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223> Xaa為S、N或A

<400> 30

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Xaa Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 52B8 LC-CDR1 S

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa為N、D或Q

<400> 31

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Ser Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 52B8 LC-CDR1 N

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)..(11)

<223> Xaa為N、D或Q

<400> 32

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Asn Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 33  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 LC-CDR1 A

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (11)..(11)  
 <223> Xaa為N、D或Q

<400> 33

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Xaa Ala Phe Met His  
 1 5 10 15

<210> 34  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 LC-CDR1 NN

<400> 34

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Asn Phe Met His  
 1 5 10 15

<210> 35  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 LC-CDR1 DN

<400> 35

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Asn Phe Met His  
 1 5 10 15

<210> 36  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 52B8 LC-CDR1 QN

<400> 36

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Asn Phe Met His  
 1 5 10 15

<210> 37  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 52B8 LC-CDR1 NS

&lt;400&gt; 37

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Ser Phe Met His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 52B8 LC-CDR1 DS

&lt;400&gt; 38

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Ser Phe Met His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 39

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 52B8 LC-CDR1 NA

&lt;400&gt; 39

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asn Ala Phe Met His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 40

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 52B8 LC-CDR1 DA

&lt;400&gt; 40

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Asp Ala Phe Met His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 41

&lt;211&gt; 15

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 52B8 LC-CDR1 QS

&lt;400&gt; 41

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Ser Phe Met His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 42

&lt;211&gt; 15

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR1 AF

<400> 42

Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe Gly Gln Ala Phe Met His  
1 5 10 15

<210> 43  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR2

<400> 43

Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser  
1 5

<210> 44  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 52B8 LC-CDR3

<400> 44

Gln Gln Asn Asn Glu Asp Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 45  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗ILT3 40A6親本HC可變域

<400> 45

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu

第 20 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

65				70						75					80
Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Thr	Gly	Asp	Thr	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				85					90					95	
Arg	Asp	Arg	Asp	Thr	Val	Gly	Ile	Thr	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly
			100					105					110		
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
		115					120								
<210>	46														
<211>	107														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	抗ILT3 40A6親本LC可變域														
<400>	46														
Glu	Thr	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Thr	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Ile	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Val	Thr	Leu	Asn	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Gly	Val	Asn
			20					25					30		
Val	Asp	Trp	Tyr	Gln	Gln	Thr	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Gly	Ser	Ala	Asn	Arg	His	Thr	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Thr	Gly
	50					55					60				
Ser	Gly	Phe	Gly	Ser	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Glu	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Val	Pro	Tyr
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Ala	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Leu	Lys					
			100					105							

<210> 47  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 40A6 HC-CDR1

<400> 47

Ser Tyr Ser Ile Asn  
1 5

<210> 48  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 40A6 HC-CDR2

<400> 48

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser  
 1                   5                   10                   15

<210> 49  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 40A6 HC-CDR3

<400> 49

Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr  
 1                   5                   10

<210> 50  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 40A6 LC-CDR1

<400> 50

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn Val Asp  
 1                   5                   10

<210> 51  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 40A6 LC-CDR2

<400> 51

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr  
 1                   5

<210> 52  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 40A6 LC-CDR3

<400> 52

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr

1

5

<210> 53  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 16B1親本HC可變域

<400> 53

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 54  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 16B1親本LC可變域

<400> 54

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 55  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 HC-CDR1

<400> 55

Asn Tyr Cys Val Asn  
1 5

<210> 56  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 HC-CDR2

<400> 56

Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser  
1 5 10 15

<210> 57  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 HC-CDR3

<400> 57

Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 58  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 LC-CDR1

<400> 58



Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp  
1 5 10

<210> 59  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 LC-CDR2

<400> 59

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr  
1 5

<210> 60  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 16B1 LC-CDR3

<400> 60

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 61  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗ILT3 11D1親本HC可變域

<400> 61

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ala Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr  
 100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
 115

<210> 62  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 11D1親本LC可變域

<400> 62

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Glu Tyr  
 20 25 30

Ile Gly Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Asn Pro Leu Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 63  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 11D1 HC-CDR1

<400> 63

Thr Tyr Trp Ile Glu  
 1 5

<210> 64  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 11D1 HC-CDR2

<400> 64

Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe Lys  
1 5 10 15

Asp

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 11D1 HC-CDR3

<400> 65

Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe  
1 5 10

<210> 66

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 11D1 LC-CDR1

<400> 66

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Glu Tyr Ile Gly  
1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 11D1 LC-CDR2

<400> 67

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 11D1 LC-CDR3

<400> 68

Leu Gln Tyr Ala Asn Pro Leu Pro Thr  
1 5

<210> 69  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 17H12親本HC可變域

<400> 69

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
 1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val  
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Gly Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Thr Thr Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 70  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 17H12親本LC可變域

<400> 70

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln  
 1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg  
 20 25 30

Tyr Asp Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys  
 35 40 45

Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg  
 50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro  
65 70 75 80

Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys  
85 90 95

Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys  
100 105 110

<210> 71  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 17H12 HC-CDR1

<400> 71

Asn Phe Asp Met Ala  
1 5

<210> 72  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 17H12 HC-CDR2

<400> 72

Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 73  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 17H12 HC-CDR3

<400> 73

Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 74  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 17H12 LC-CDR1

&lt;400&gt; 74

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg Tyr Asp Leu Ile His  
 1 5 10 15

&lt;210&gt; 75

&lt;211&gt; 7

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 17H12 LC-CDR2

&lt;400&gt; 75

Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser  
 1 5

&lt;210&gt; 76

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 17H12 LC-CDR3

&lt;400&gt; 76

Gln Gln Thr Arg Lys Ser Pro Pro Thr  
 1 5

&lt;210&gt; 77

&lt;211&gt; 121

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗ILT3 37C8親本HC可變域

&lt;400&gt; 77

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 78  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 37C8親本LC可變域

<400> 78

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
 100 105

<210> 79  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 37C8 HC-CDR1

<400> 79

Ser Tyr Cys Val Asn  
 1 5

<210> 80  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 37C8 HC-CDR2

<400> 80

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser  
1 5 10 15

<210> 81

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 37C8 HC-CDR3

<400> 81

Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 37C8 LC-CDR1

<400> 82

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp  
1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 37C8 LC-CDR2

<400> 83

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr  
1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 37C8 LC-CDR3

<400> 84

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 85

<211> 118

<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 抗ILT3 1G12親本HC可變域

<400> 85

Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser  
115

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗ILT3 1G12親本LC可變域

<400> 86

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys His  
20 25 30

Ile Asp Trp Tyr Gln His Gln Pro Gly Arg Gly Pro Ser Leu Leu Ile  
35 40 45

His Tyr Ala Ser Ile Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Thr Ser Leu Glu Pro  
65 70 75 80

第 33 頁(序列表)

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105

<210> 87  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 HC-CDR1

<400> 87

Thr Tyr Trp Ile Gln  
 1 5

<210> 88  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 HC-CDR2

<400> 88

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys  
 1 5 10 15

Gly

<210> 89  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 HC-CDR3

<400> 89

Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr  
 1 5

<210> 90  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 LC-CDR1

<400> 90

Glu Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys His Ile Asp

1 5 10

<210> 91  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 LC-CDR2

<400> 91

Tyr Ala Ser Ile Leu Gln Pro  
 1 5

<210> 92  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 1G12 LC-CDR3

<400> 92

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Pro Thr  
 1 5

<210> 93  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 抗ILT3 20E4親本HC可變域

<400> 93

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

第 35 頁(序列表)

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Pro  
115 120

<210> 94  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 抗ILT3 20E4親本LC可變域

<400> 94

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn  
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 95  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 20E4

<400> 95

Ser Tyr Ser Val Asn  
1 5

<210> 96  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 20E4

<400> 96

Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu Ser  
 1 5 10 15

<210> 97  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 20E4

<400> 97

Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr  
 1 5 10

<210> 98  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 20E4

<400> 98

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn Val Asp  
 1 5 10

<210> 99  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 20E4

<400> 99

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr  
 1 5

<210> 100  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 20E4

<400> 100

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr  
 1 5

<210> 101  
 <211> 121  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>

<223> 抗ILT3 24A4親本HC可變域

<400> 101

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗ILT3 24A4親本LC可變域

<400> 102

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr

第 38 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys  
100 105

<210> 103  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 HC-CDR1

<400> 103

Ser Tyr Cys Val Asn  
1 5

<210> 104  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 HC-CDR2

<400> 104

Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu Ser  
1 5 10 15

<210> 105  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 HC-CDR3

<400> 105

Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr  
1 5 10

<210> 106  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 LC-CDR1

<400> 106

Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn Val Asp  
1 5 10

<210> 107  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 LC-CDR2

<400> 107

Gly Ser Ala Asn Arg His Thr  
1 5

<210> 108  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 24A4 LC-CDR3

<400> 108

Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 109  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 前導序列A

<400> 109

Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly  
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 110  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 前導序列B

<400> 110

Met Ser Val Pro Thr Gln Val Leu Gly Leu Leu Leu Trp Leu Thr  
1 5 10 15

Asp Ala Arg Cys  
20

<210> 111  
<211> 452  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 小鼠抗ILT3 p52B8親本HC：鼠類IgG2a重鏈



&lt;400&gt; 111

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro  
115 120 125

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser  
130 135 140

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Leu Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val  
180 185 190

Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His  
195 200 205

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro  
210 215 220

Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
260 265 270

Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu  
275 280 285

Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val  
355 360 365

Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val  
370 375 380

Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg  
405 410 415

Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg  
435 440 445

Thr Pro Gly Lys  
450

<210> 112  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 小鼠抗ILT3 p52B8親本LC：鼠類κ輕鏈

<400> 112

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe

第 42 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp  
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu Gln  
115 120 125

Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe Tyr  
130 135 140

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

Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
165 170 175

Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu Arg  
180 185 190

His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser Pro  
195 200 205

Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys  
210 215

- <210> 113
- <211> 449
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 嵌合抗ILT3小鼠52B8 VH親本/人類IgG4(S228P)

<400> 113

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 114  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3小鼠52B8 VH M64V/人類IgG4(S228P)

<400> 114

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

第 45 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys

325    330    335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340    345    350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355    360    365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370    375    380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385    390    395    400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405    410    415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420    425    430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435    440    445

Lys

<210> 115  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 小鼠抗ILT3 52B8 VH M64L/人類IgG4(S228P)

<400> 115

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1    5    10    15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20    25    30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Arg Arg Leu Glu Trp Val  
35    40    45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
50    55    60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr  
65    70    75    80

Leu Gln Met Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys  
85    90    95

第 47 頁(序列表)

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr



355

360

365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

- <210> 116
- <211> 218
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 嵌合抗ILT3小鼠52B8親本VL / 人類 κ

- <400> 116

Asn Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Ala Leu Thr Ile Asp  
65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 117

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1

<400> 117

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 118  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V

<400> 118

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 119  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64L

<400> 119

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 120

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101F

<400> 120

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 121

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Y

&lt;400&gt; 121

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

&lt;210&gt; 122

&lt;211&gt; 122

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Q

&lt;400&gt; 122

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

第 53 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Gly Arg Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 123  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2

<400> 123

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

<210> 124  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64V

<400> 124

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 Asn Tyr

20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120  
 <210> 125  
 <211> 122  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64L  
 <400> 125  
 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

第 55 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

<210> 126  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL1

<400> 126

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 127  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2

<400> 127

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser



65		70		75		80									
Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn
				85					90					95	

Glu	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110	

- <210> 128
- <211> 111
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人源化52B8 LC可變域VL3

<400> 128

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	Glu	Lys	Val	Asp	Ser	Phe
			20					25					30		

Gly	Asn	Ser	Phe	Met	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
		35					40					45			

Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Thr	Ser	Asn	Leu	Asp	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
	50						55				60				

Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Arg	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser
65					70					75					80

Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Asn	Asn
				85					90					95	

Glu	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110	

- <210> 129
- <211> 111
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人源化52B8 LC可變域VL4

<400> 129

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	Glu	Lys	Val	Asp	Ser	Phe
			20					25					30		

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Ile Pro Ala  
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 130  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5

<400> 130

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 131  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL6

<400> 131

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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 132

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 LC可變域VL7

<400> 132

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 133  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL8

<400> 133

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 134  
 <211> 111  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2 S35A

<400> 134

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ala Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 135  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL2 S35N

<400> 135

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 136  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL2 N34Q

<400> 136

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 137  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL2 N34D

<400> 137

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 138  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5 S35A

<400> 138

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
                            20                              25                              30

Gly Asn Ala Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
                            35                              40                              45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65                              70                              75                              80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
                            85                              90                              95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                            100                              105                              110

<210> 139  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5 S35N

<400> 139

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
                            20                              25                              30

Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
                            35                              40                              45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65                              70                              75                              80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
                            85                              90                              95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
                            100                              105                              110

<210> 140  
<211> 111

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5 N34Q

<400> 140

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105 110

<210> 141  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5 N34D

<400> 141

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn

第 64 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



85

90

95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
 100 105 110

<210> 142  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 142

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp

第 65 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys

<210> 143  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V/人類IgG4 (S228P) 恆定域  
  
 <400> 143  
 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 144  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64L/人類IgG4 (S228P) 恆定域

第 68 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

&lt;400&gt; 144

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

第 69 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 145  
<211> 449  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101F/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 145

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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 146

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Y/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 146

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

第 72 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 147  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Q/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 147  
 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65		70		75		80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys						
		85		90		95
Gly Arg Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp						
		100		105		110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro						
		115		120		125
Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr						
		130		135		140
Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr						
		145		150		155
Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro						
		165		170		175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr						
		180		185		190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp						
		195		200		205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr						
		210		215		220
Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro						
		225		230		235
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser						
		245		250		255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp						
		260		265		270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn						
		275		280		285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val						
		290		295		300
Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu						
		305		310		315
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys						
		325		330		335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 Lys  
 <210> 148  
 <211> 449  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2/人類IgG4 (S228P) 恆定域  
 <400> 148  
 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 149

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64V/人類IgG4 (S228P) 恆定域

<400> 149

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

Lys

<210> 150

<211> 449

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64L/人類IgG4 (S228P) 恆定域

<400> 150

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

第 80 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

420

425

430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

Lys

<210> 151  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL1/κ 恆定域

&lt;400&gt; 151

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

第 82 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 152  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2/κ 恆定域

<400> 152

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 153  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL3/κ 恆定域

<400> 153

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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 154  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VLA/κ 恆定域

<400> 154

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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Ile Pro Ala  
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

第 85 頁(序列表)

195

200

205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 155  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL5/κ 恆定域

<400> 155

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 156  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL6/κ 恆定域

<400> 156

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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 157  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL7/κ 恆定域  
<400> 157

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205



Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 158  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 LC可變域VL8/κ 恆定域

<400> 158

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

第 89 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

210

215

<210> 159  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2 S35A/κ 恆定域

<400> 159

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ala Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

第 90 頁(序列表)

<210> 160  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2 S35N/κ 恆定域  
  
 <400> 160  
  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30  
  
 Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60  
  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
  
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95  
  
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 161  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2 N34Q/κ 恆定域  
  
 <400> 161  
 Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30  
  
 Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45  
  
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Thr Ser Asn Leu Asp Ser Gly Val Pro Asp  
 50 55 60  
  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
  
 Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95  
  
 Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 162  
 <211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL2 N34D/κ 恆定域

<400> 162

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 163

第 93 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

<211> 218  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL5 S35A/κ 恆定域

<400> 163

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Ala Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 164  
 <211> 218

<212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 LC可變域VL5 S35N/κ 恆定域

<400> 164

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
 20 25 30

Gly Asn Asn Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
 35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
 85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 165  
 <211> 218  
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 LC可變域VL5 N34Q/κ 恆定域

<400> 165

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Gln Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 166

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 LC可變域VL5 N34D/κ 恆定域

&lt;400&gt; 166

Asp Ile Gln Leu 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 Glu Lys Val Asp Ser Phe  
20 25 30

Gly Asp Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro  
35 40 45

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

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn  
85 90 95

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg  
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
115 120 125

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
145 150 155 160

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

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

&lt;210&gt; 167

&lt;211&gt; 452

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH1/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

&lt;400&gt; 167

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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 168

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 168

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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 169

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64L/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 169

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 Asn Tyr

20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 170

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101F/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 170

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320



Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 171  
<211> 452  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Y/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 171

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 172

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Q/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 172

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370

375

380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 173

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH2/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 173

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 174

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64V/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

<400> 174

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 405 410 415  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val



420

425

430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
 450

&lt;210&gt; 175

&lt;211&gt; 452

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH2 M64L/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S)恆定域

&lt;400&gt; 175

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 176  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

<400> 176

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

<210> 177  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

<400> 177

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

第 117 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

<210> 178

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64L/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

<400> 178

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val

290

295

300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 448

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101F/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

&lt;400&gt; 179

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

第 120 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf





Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445  
 <210> 180  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Y/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域  
 <400> 180  
 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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

<210> 181

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Q/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

<400> 181

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

<210> 182  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

<400> 182

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
 210 215 220  
 Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
 225 230 235 240  
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
 245 250 255  
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
 260 265 270  
 Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
 275 280 285  
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
 290 295 300  
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
 305 310 315 320  
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
 325 330 335  
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
 340 345 350  
 Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
 355 360 365  
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
 370 375 380  
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
 405 410 415  
 Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
 420 425 430  
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
 435 440 445

<210> 183  
 <211> 448  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH2 M64V/人類IgG4 (S228P) (K-)恆定域

&lt;400&gt; 183

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

第 128 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf





20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr  
210 215 220

Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro  
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser  
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp  
260 265 270

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn  
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val  
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu  
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys  
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr  
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr  
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu  
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu  
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys  
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu  
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly  
435 440 445

<210> 185  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 185

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 186

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 186

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

第 133 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 187

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64L/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 187

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380



Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 188

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101F/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 188

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Phe Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405

410

415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly  
 450

<210> 189  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Y/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 189

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Tyr Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro

	165		170		175
Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr	180		185		190
Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn	195		200		205
His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser	210		215		220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala	225		230		235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu	245		250		255
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser	260		265		270
His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu	275		280		285
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr	290		295		300
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn	305		310		315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro	325		330		335
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln	340		345		350
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val	355		360		365
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val	370		375		380
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro	385		390		395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr	405		410		415
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val	420		425		430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly  
 450

<210> 190  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V W101Q/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 190

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Gln Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285  
 Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300  
 Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320  
 Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335  
 Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350  
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365  
 Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380  
 Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400  
 Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 405 410 415  
 Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430  
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445  
 Ser Pro Gly  
 450

<210> 191  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人源化52B8 HC可變域VH2/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-) 恆定域

<400> 191

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 Asn Tyr  
 20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Met  
 50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220

第 143 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 192  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列



&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人源化52B8 HC可變域VH2 M64V/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

&lt;400&gt; 192

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 Asn Tyr  
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
50 55 60

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 193  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH2 M64L/ 人類IgG1 HC (L234A L235A D265S) (K-)恆定域

<400> 193

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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Leu  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly  
450

<210> 194  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3大鼠40A6親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 194

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met  
 35 40 45  
 Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60  
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80  
 Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95  
 Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115 120 125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
 225 230 235 240  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 250 255  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His  
 260 265 270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

290

295

300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 195  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3大鼠40A6親本LC可變域/人類 κ

<400> 195

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn  
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

第 150 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

50

55

60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 196  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3大鼠16B1親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 196

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr  
20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu

第 151 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

50                                      55                                      60  
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85                                      90                                      95  
 Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100                                      105                                      110  
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser  
 115                                      120                                      125  
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130                                      135                                      140  
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145                                      150                                      155                                      160  
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165                                      170                                      175  
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180                                      185                                      190  
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195                                      200                                      205  
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210                                      215                                      220  
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
 225                                      230                                      235                                      240  
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245                                      250                                      255  
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His  
 260                                      265                                      270  
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275                                      280                                      285  
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 290                                      295                                      300  
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305                                      310                                      315                                      320



Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450

<210> 197  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3大鼠16B1親本LC可變域/人類 κ

<400> 197

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 198  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3小鼠11D1親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 198

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ala Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu 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 Ser 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 Lys  
435 440 445

<210> 199

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗ILT3小鼠11D1親本LC可變域/人類 κ

<400> 199

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly  
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Glu Tyr  
20 25 30

Ile Gly Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Leu Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Ala Asn Pro Leu Pro  
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys 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> 200

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗ILT3大鼠17H12親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Ser Ile Thr Tyr Asp Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Arg Asp Ser Val  
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Gly Thr Leu Tyr  
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Thr Thr Val Glu Ser Ile Ala Thr Ile Ser Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140

Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160

Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175

Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala  
 225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser  
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu  
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr  
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 201

<211> 217

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗ILT3大鼠17H12親本LC可變域/人類 κ

<400> 201

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Met Ser Arg  
20 25 30

Tyr Asp Leu Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Gln Pro Lys  
35 40 45

Leu Leu Ile Phe Arg Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg  
50 55 60

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Pro  
65 70 75 80

Val Gln Ala Asp Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Lys  
85 90 95

Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Leu Glu Leu Lys Arg Thr  
100 105 110

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu  
115 120 125

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

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly  
145 150 155 160

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

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His  
180 185 190

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val  
195 200 205

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
210 215

<210> 202

<211> 451

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗ILT3大鼠37C8親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 202

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160



Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His  
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420

425

430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450

<210> 203  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3大鼠37C8親本LC可變域/人類 κ

<400> 203

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
 20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
 50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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

第 162 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

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> 204  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3小鼠1G12親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 204

Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu 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

第 163 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



<210> 205  
 <211> 214  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3小鼠1G12親本LC可變域/人類 κ

<400> 205

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly  
 1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys His  
 20 25 30

Ile Asp Trp Tyr Gln His Gln Pro Gly Arg Gly Pro Ser Leu Leu Ile  
 35 40 45

His Tyr Ala Ser Ile Leu Gln Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Thr Ser Leu Glu Pro  
 65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Pro  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys 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> 206  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3大鼠20E4親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His  
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 207  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3大鼠20E4親本LC可變域/人類 κ

&lt;400&gt; 207

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Val Asn  
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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

&lt;210&gt; 208

&lt;211&gt; 451

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 嵌合抗ILT3大鼠24A4親本HC可變域/人類IgG4 (S228P)恆定域

第 168 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



&lt;400&gt; 208

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly  
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Ser Val Ser His  
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 209  
<211> 214  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3大鼠24A4親本LC可變域/人類 κ

<400> 209

Glu Thr Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly  
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Asn Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Gly Ile Asn  
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45

Tyr Gly Ser Ala Asn Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly  
50 55 60

Ser Gly Phe Gly Ser Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Glu Pro  
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Gly Ser Val Pro Tyr  
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 210  
<211> 452  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人源化52B8 HC可變域VH1 M64V/ 人類IgG1 HC (N297A)恆定域

<400> 210

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 Asn Tyr  
 20 25 30  
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
 35 40 45  
 Ala Thr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Tyr Thr Asn Tyr Pro Asp Ser Val  
 50 55 60  
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
 65 70 75 80  
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Gly Arg Arg Leu Trp Phe Arg Ser Leu Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp  
 100 105 110  
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro  
 115 120 125  
 Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr  
 130 135 140  
 Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr  
 145 150 155 160  
 Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro  
 165 170 175  
 Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr  
 180 185 190  
 Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn  
 195 200 205  
 His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser  
 210 215 220  
 Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu  
 245 250 255  
 Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser  
 260 265 270  
 His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu



Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330

<210> 212  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3 40A6大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 212

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
 225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
 245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
 260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr  
 290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450



<210> 213  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3 16B1大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 213

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Phe Asp Glu Gly Lys Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Arg Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
 195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys  
 210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr  
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 214  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3 11D1小鼠VH /人類IgG1 (N297A)

&lt;400&gt; 214

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Arg Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Asn Gly Asn Thr His Phe Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Ala Ala Tyr  
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95

Val Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110

Thr Leu 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 Ala 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 Lys  
435 440 445

<210> 215

<211> 452

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 嵌合抗ILT3 17H12大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 215

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15

Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe  
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Thr Arg Gly Leu Glu Trp Val

	35		40		45														
Ser	Ser	Ile	Thr	Tyr	Asp	Gly	Gly	Ser	Thr	Ser	Tyr	Arg	Asp	Ser	Val				
	50					55					60								
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Gly	Thr	Leu	Tyr				
	65				70					75					80				
Leu	Gln	Met	Asp	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys				
				85					90					95					
Thr	Thr	Val	Glu	Ser	Ile	Ala	Thr	Ile	Ser	Thr	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp				
			100					105						110					
Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro				
		115					120						125						
Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr				
	130					135					140								
Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr				
	145				150					155					160				
Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro				
			165						170					175					
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr				
			180					185						190					
Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn				
		195					200					205							
His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser				
	210					215					220								
Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu				
	225				230					235					240				
Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu				
				245					250					255					
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser				
			260					265						270					
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu				
		275					280					285							
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Ala	Ser	Thr				
		290				295					300								

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn  
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro  
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln  
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val  
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val  
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro  
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr  
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val  
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu  
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys  
 450

<210> 216  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3 37C8大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 216

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu



Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 217  
<211> 448  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3 1G12小鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 217

Gln Val Gln Met Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Thr Tyr  
20 25 30

Trp Ile Gln Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe  
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Ser Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr  
65 70 75 80

Ile His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys  
85 90 95

Ala Arg Arg Leu Gly Arg Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

第 184 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



			100					105								110
Thr	Leu	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	Ala	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 Lys  
435 440 445

<210> 218  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3 20E4大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 218

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Ser Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Ser Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Met Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val



Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 435 440 445

Pro Gly Lys  
 450

<210> 219  
 <211> 451  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 嵌合抗ILT3 24A4大鼠VH /人類IgG1 (N297A)

<400> 219

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
 20 25 30

Cys Val Asn Trp Val Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Leu  
 35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Lys Val Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
 65 70 75 80

Lys Met Asn Arg Leu Arg Thr Asp Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
 85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Leu Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
 100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
 130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
 145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
 165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val



Pro Gly Lys  
450

<210> 220  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 嵌合抗ILT3 40A6大鼠VH /人類IgG1 (N297A)  
<400> 220

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr  
20 25 30

Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Ser Ser Gly Lys Gly Pro Glu Trp Met  
35 40 45

Gly Arg Phe Trp Tyr Asp Glu Gly Ile Ala Tyr Asn Leu Thr Leu Glu  
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Gly Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu  
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Arg Thr Gly Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr Cys Thr  
85 90 95

Arg Asp Arg Asp Thr Val Gly Ile Thr Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val  
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala  
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val  
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His  
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

第 190 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf



<220>  
<223> 在LC-CDR3後之殘基

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (3)..(3)  
<223> X為任意胺基酸

<400> 221

Phe Gly Xaa Gly  
1

<210> 222  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 在HC-CDR1前之殘基

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)..(4)  
<223> X為任意胺基酸

<400> 222

Cys Xaa Xaa Xaa  
1

<210> 223  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 在HC-CDR2前之殘基

<400> 223

Leu Glu Trp Ile Gly  
1 5

<210> 224  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 在HC-CDR2後之殘基

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (3)..(3)  
<223> X為任意胺基酸

<400> 224

Trp Gly Xaa Gly



1

<210> 225  
 <211> 447  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 派立珠單抗重鏈

<400> 225

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
 20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
 35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe  
 50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln  
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val  
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys  
 195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro  
 210 215 220

第 193 頁(序列表)

C217092SEQBX20230710C.pdf

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val  
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu  
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile  
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
435 440 445

<210> 226  
<211> 218  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 派立珠單抗輕鏈

<400> 226

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

<210> 227  
 <211> 330  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人類IgG1 HC恆定域 (N297A ; D265A)

<400> 227

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

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
325 330

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種結合人類免疫球蛋白樣轉錄本3 (ILT3)之抗體或抗原結合片段，其包含：

(a) 具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列之重鏈互補決定區1(HC-CDR1)；具有SEQ ID NO:19、20或21中所示之胺基酸序列之HC-CDR2；及具有SEQ ID NO:23中所示之胺基酸序列之HC-CDR3；及

(b) 具有SEQ ID NO:SEQ ID NO:34、35、36、37、38、39、40、41或42中所示之胺基酸序列之輕鏈互補決定區(LC-CDR1)；具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列之LC-CDR2；及具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列之LC-CDR3。

### 【請求項2】

如請求項1之抗體或抗原結合片段，其中

(a) 該HC-CDR1具有SEQ ID NO:17中所示之胺基酸序列；該HC-CDR2具有SEQ ID NO:20中所示之胺基酸序列；及該HC-CDR3具有SEQ ID NO:23中所示之胺基酸序列；及

(b) 該LC-CDR1具有SEQ ID NO:SEQ ID NO:41中所示之胺基酸序列；該LC-CDR2具有SEQ ID NO:43中所示之胺基酸序列；及該LC-CDR3具有SEQ ID NO:44中所示之胺基酸序列。

### 【請求項3】

如請求項1或2之抗體或抗原結合片段，其中該V<sub>H</sub>包含選自由人類V<sub>H</sub>1、V<sub>H</sub>2、V<sub>H</sub>3、V<sub>H</sub>4、V<sub>H</sub>5及V<sub>H</sub>6組成之群的框架及其具有1、2、

3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；且該V<sub>L</sub>包含選自由人類V<sub>K1</sub>、V<sub>K2</sub>、V<sub>K3</sub>、V<sub>K4</sub>、V<sub>K5</sub>、V<sub>K6</sub>、V<sub>λ1</sub>、V<sub>λ2</sub>、V<sub>λ3</sub>、V<sub>λ4</sub>、V<sub>λ5</sub>、V<sub>λ6</sub>、V<sub>λ7</sub>、V<sub>λ8</sub>、V<sub>λ9</sub>及V<sub>λ10</sub>組成之群的框架及其具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【請求項4】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含HC，該HC具有人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 HC恆定域或其與天然IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同型恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【請求項5】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含LC，該LC具有人類κ或λ LC恆定域或其與天然人類κ或λ輕鏈恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【請求項6】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含：

(i) V<sub>H</sub>，該V<sub>H</sub>具有選自人類V<sub>H1</sub>、V<sub>H2</sub>、V<sub>H3</sub>、V<sub>H4</sub>、V<sub>H5</sub>及V<sub>H6</sub>之框架及人類IgG1或IgG4 HC恆定域或其與天然IgG1或IgG4同型HC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體；及

(ii) V<sub>L</sub>，該V<sub>L</sub>具有選自人類V<sub>K1</sub>、V<sub>K2</sub>、V<sub>K3</sub>、V<sub>K4</sub>、V<sub>K5</sub>、V<sub>K6</sub>、V<sub>λ1</sub>、V<sub>λ2</sub>、V<sub>λ3</sub>、V<sub>λ4</sub>、V<sub>λ5</sub>、V<sub>λ6</sub>、V<sub>λ7</sub>、V<sub>λ8</sub>、V<sub>λ9</sub>及

V $\lambda$ 10之框架及人類 $\kappa$ 或 $\lambda$  LC恆定域或其與天然人類 $\kappa$ 或 $\lambda$  LC恆定域之胺基酸序列相比具有1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸置換、添加、缺失或其組合之變異體。

**【請求項7】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>，該V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>分別具有SEQ ID NO:15及SEQ ID NO:16中所示之胺基酸序列。

**【請求項8】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段包含具有SEQ ID NO:118中所示之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及具有SEQ ID NO:140中所示之胺基酸序列的V<sub>L</sub>。

**【請求項9】**

如請求項3之抗體或抗原結合片段，其中該抗體包含包含SEQ ID NO:143中所示之胺基酸序列的重鏈(HC)及包含SEQ ID NO:165中所示之胺基酸序列的輕鏈(LC)，及其變異體，其中HC缺少C-末端離胺酸殘基或C-末端甘胺酸-離胺酸。

**【請求項10】**

一種醫藥組合物，其包含：

如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

**【請求項11】**

一種如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段的用途，其係用於製備用於治療個體之癌症的藥劑，其中該藥劑進一步包括一或多種PD-



1、PD-L1及/或PD-L2抑制劑或拮抗劑，或係用於與一或多種PD-1、PD-L1及/或PD-L2抑制劑或拮抗劑組合同時或連續投與。

**【請求項12】**

如請求項11之用途，其中該PD-1拮抗劑為派立珠單抗(pembrolizumab)、尼沃單抗(nivolumab)、塞米單抗(cemiplimab)或皮立珠單抗(pidilizumab)。

**【請求項13】**

如請求項11之用途，其中該PD-L1抑制劑為度伐單抗(durvalumab)、阿特唑單抗(atezolizumab)、艾維單抗(avelumab)、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

**【請求項14】**

如請求項11之用途，其中該癌症為胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤或血液組織癌。

**【請求項15】**

一種醫藥組合，其包含如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段，以及一或多種PD-1、PD-L1及/或PD-L2抑制劑或拮抗劑。

**【請求項16】**

如請求項15之醫藥組合，其中該一或多種PD-1、PD-L1及/或PD-L2抑制劑或拮抗劑為選自由派立珠單抗、尼沃單抗、塞米單抗及皮立珠單抗

組成之群的抗PD-1抗體。

**【請求項17】**

如請求項15之醫藥組合，其中該一或多種PD-1、PD-L1及/或PD-L2抑制劑或拮抗劑為選自由度伐單抗、阿特唑單抗、艾維單抗、YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C及MDX-1105組成之群的PD-L1抑制劑。

**【請求項18】**

一種如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段的用途，其係用於製備用於治療癌症之藥劑。

**【請求項19】**

一種如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段的用途，其係用於製備用於治療癌症之藥劑，其中該癌症為胰癌、黑色素瘤、乳癌、肺癌、頭頸癌、支氣管癌、結腸直腸癌、前列腺癌、胰癌、胃癌、卵巢癌、泌尿膀胱癌、腦或中樞神經系統癌、周邊神經系統癌、食道癌、子宮頸癌、子宮或子宮內膜癌、口腔癌或咽癌、肝癌、腎癌、睪丸癌、膽道癌、小腸癌或闌尾癌、唾液腺癌、甲狀腺癌、腎上腺癌、骨肉瘤、軟骨肉瘤或血液組織癌。

**【請求項20】**

一種核酸分子，其編碼如請求項1至9中任一項之抗ILT3抗體或抗原結合片段。

**【請求項21】**

一種載體，其包含如請求項20之核酸分子。

**【請求項22】**

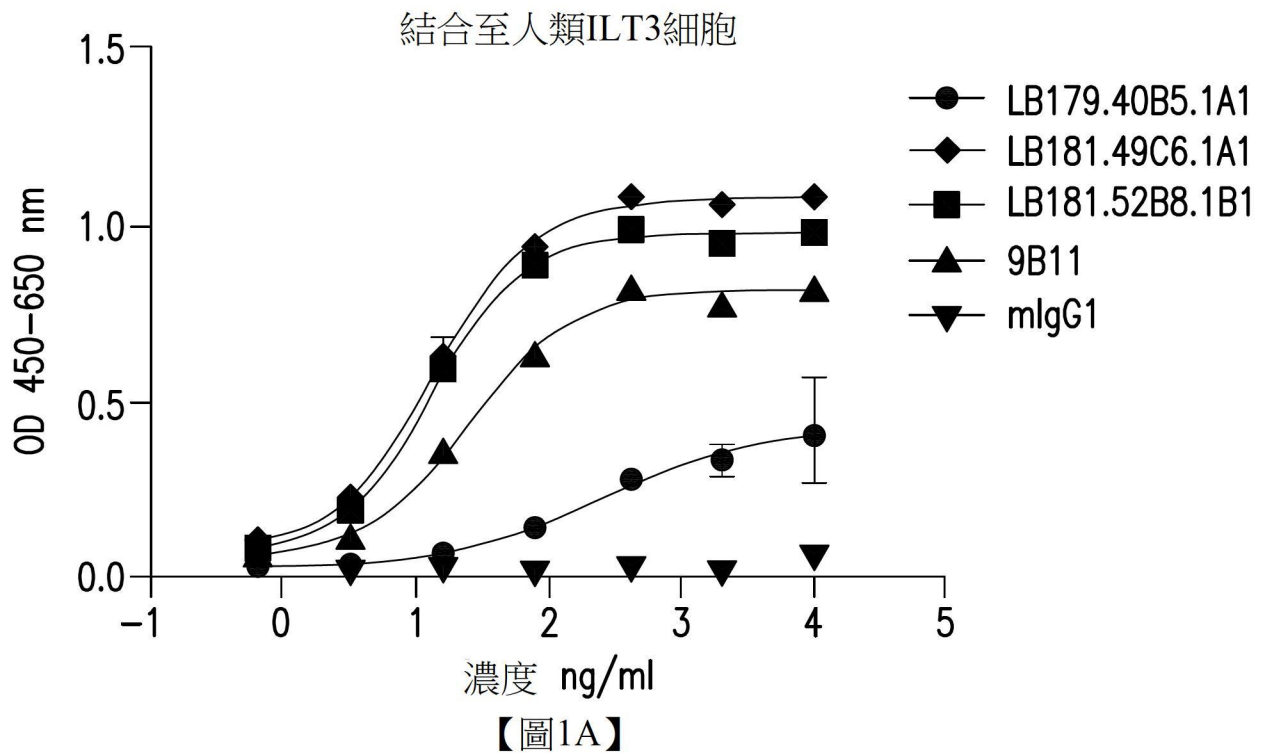
一種宿主細胞，其包含如請求項21之載體。

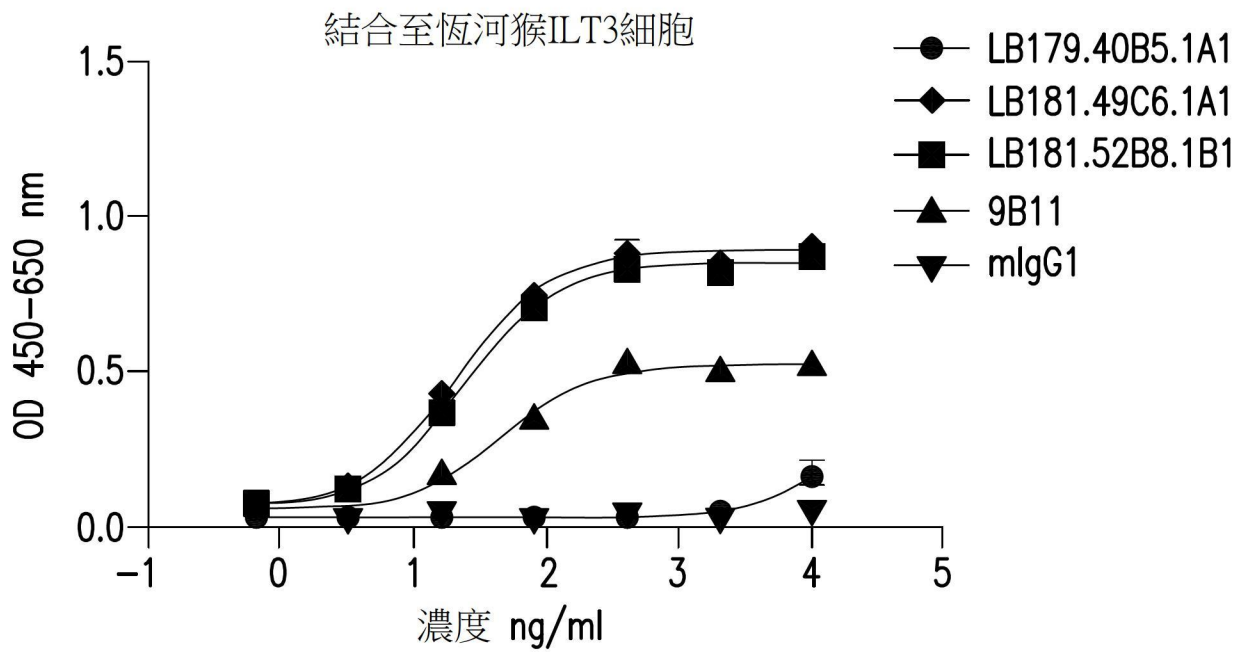
**【請求項23】**

一種製備如請求項1至9中任一項之抗體或抗原結合片段的方法，其包括：

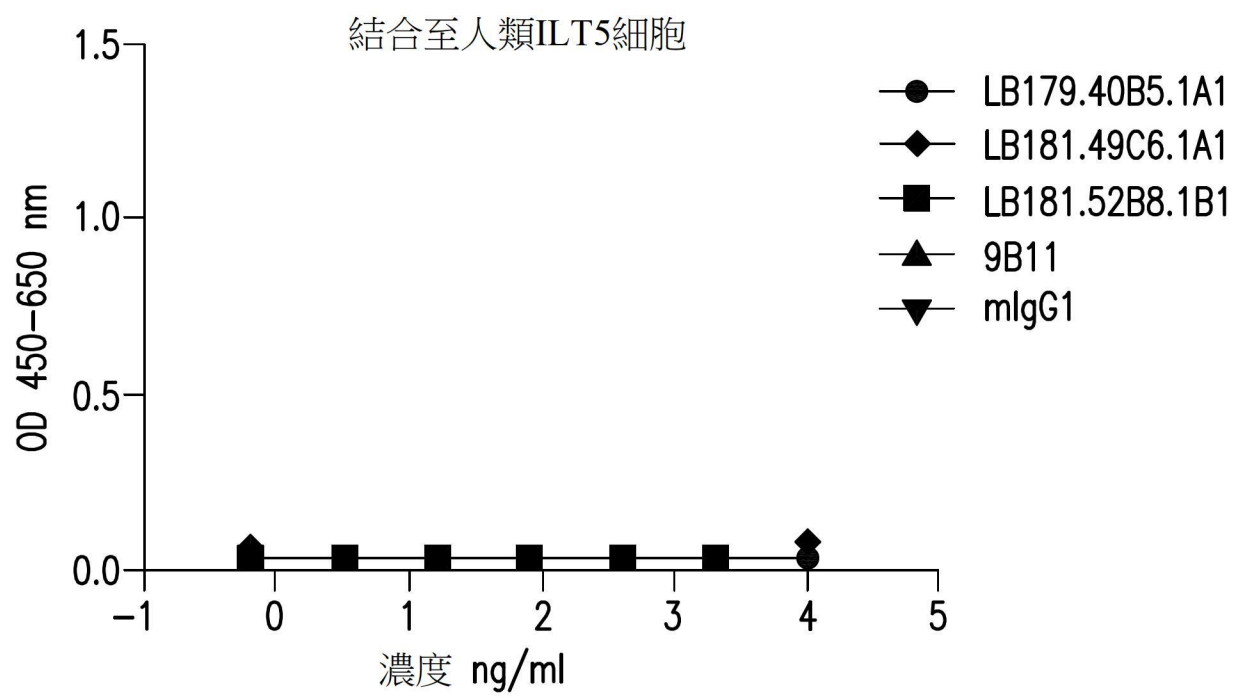
- (a) 提供如請求項22之宿主細胞；
- (b) 在使能表現由該載體編碼之抗體或抗原結合片段的條件下，在培養基中培養該宿主細胞；及
- (c) 自該培養基中獲得該抗體或抗原結合片段以提供該抗體或抗原結合片段。

## 【發明圖式】

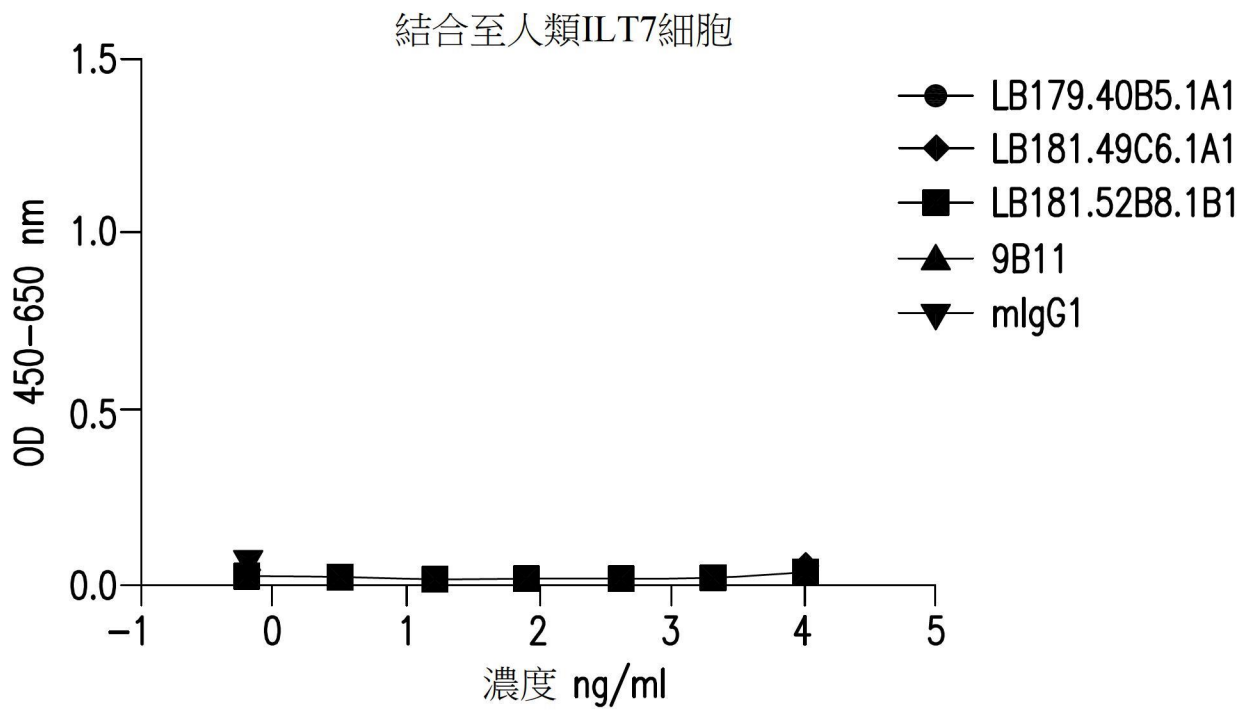




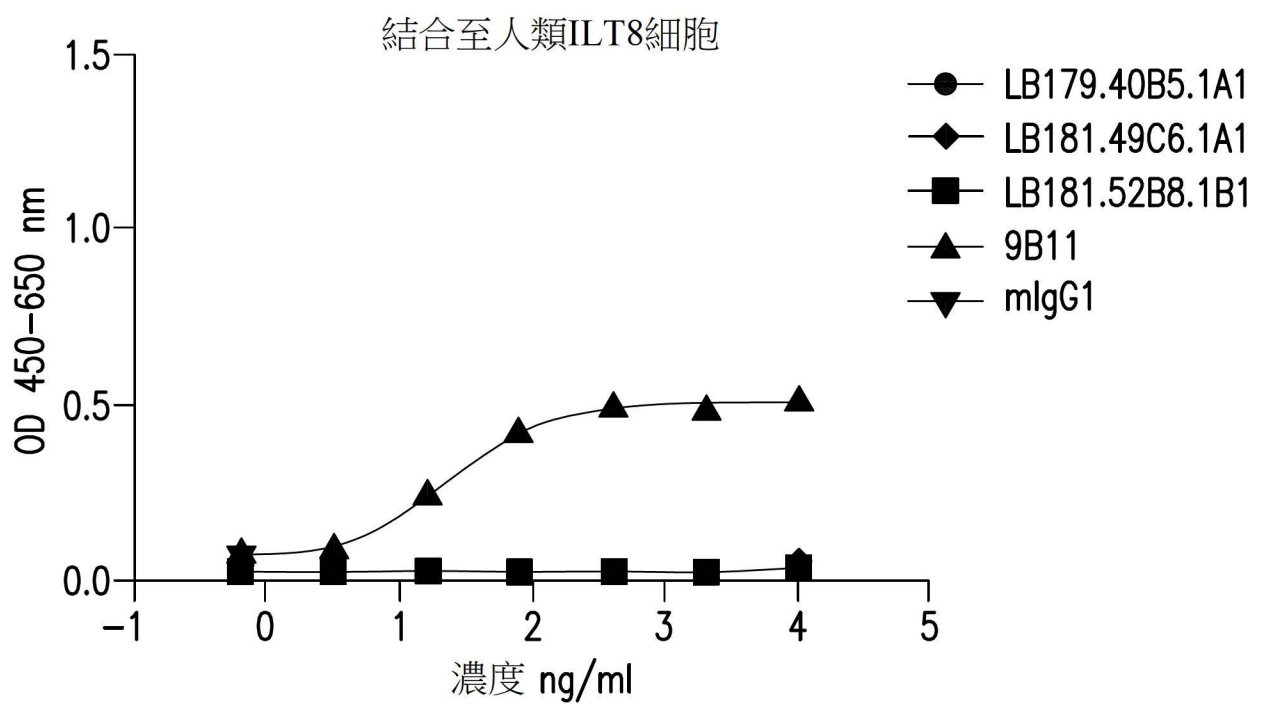
【圖1B】



【圖1C】

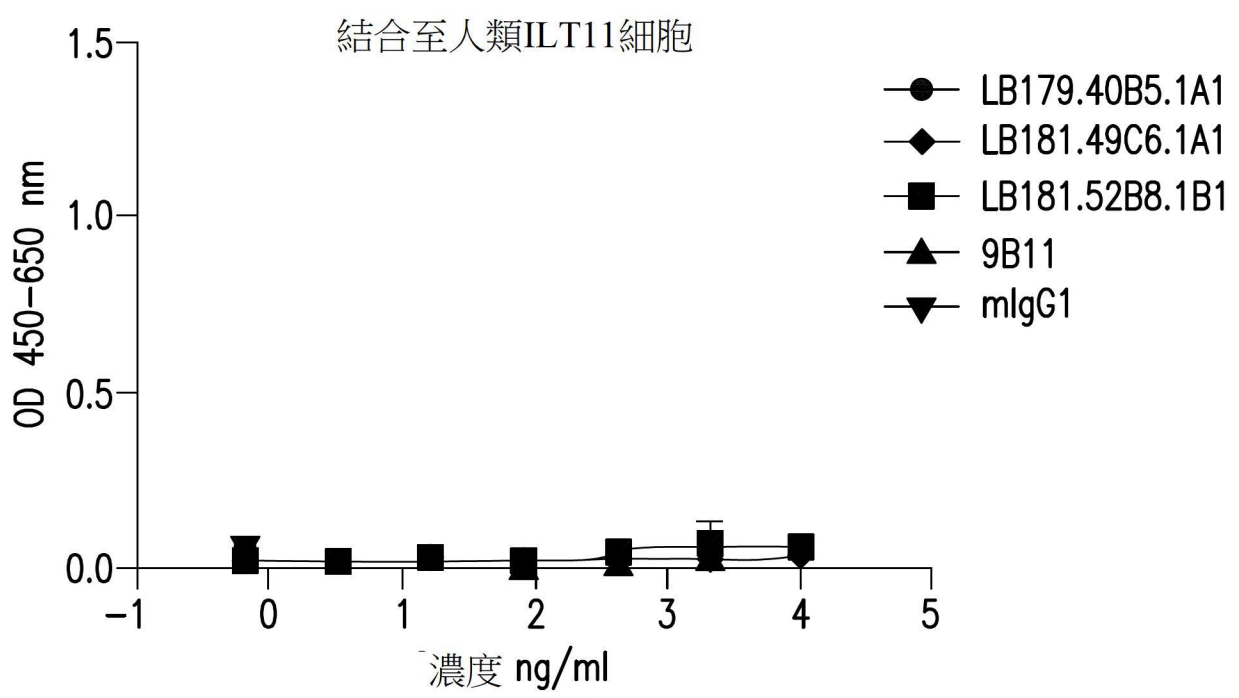


【圖1D】



【圖1E】

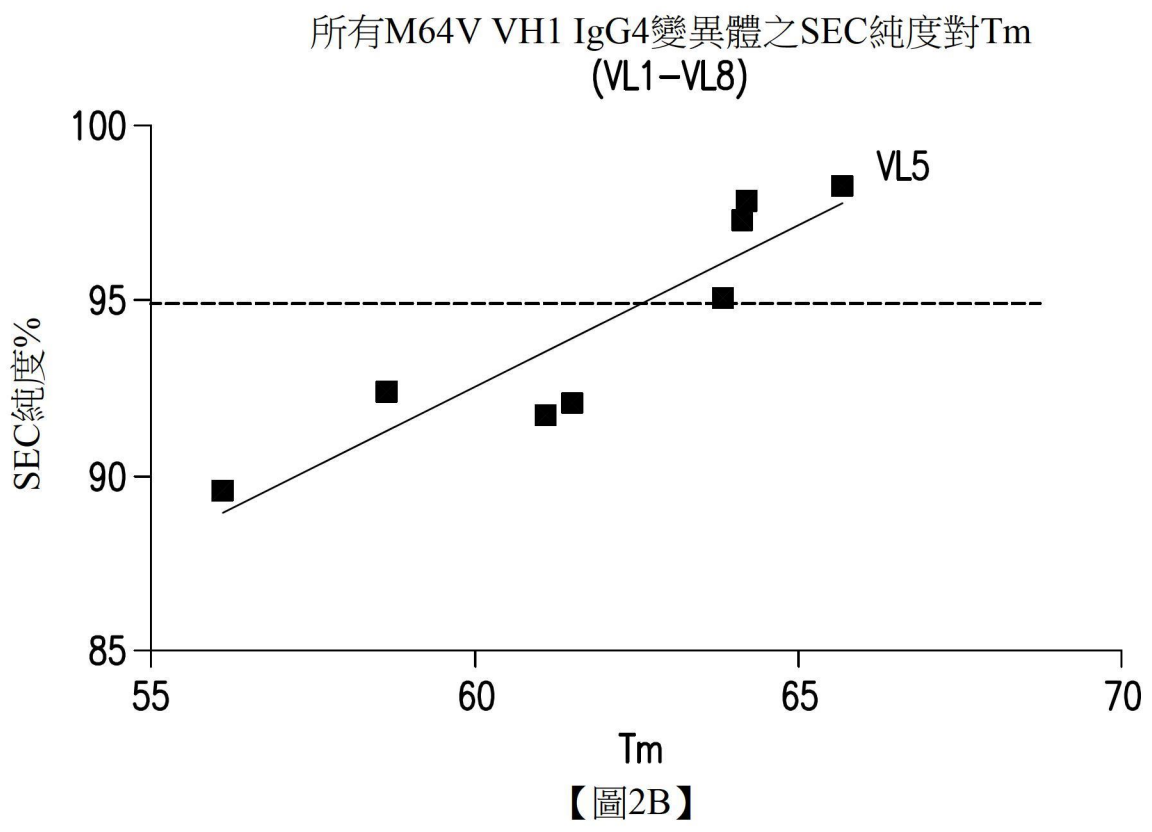




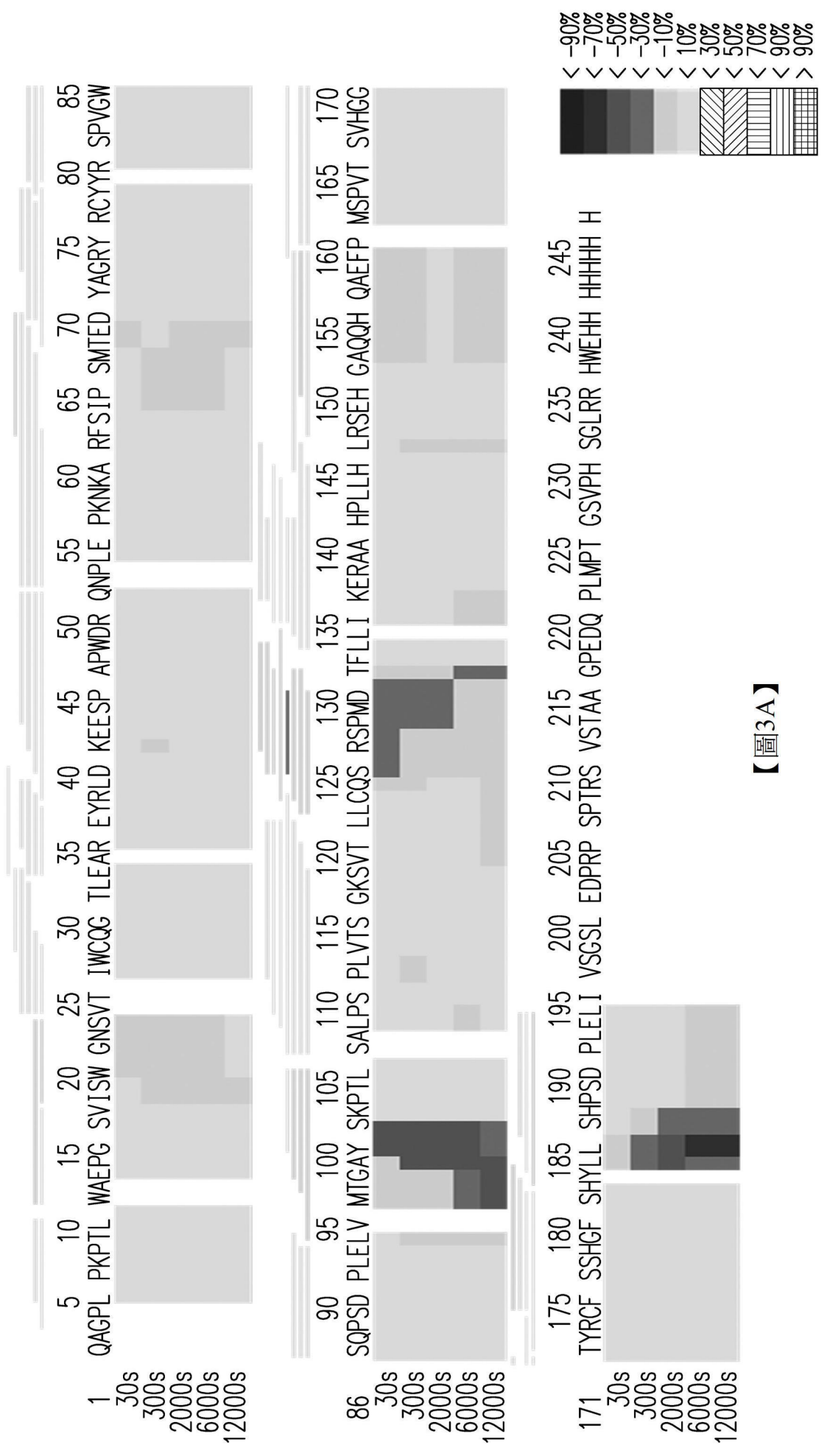
【圖1F】

mAb 編號	描述	huILT3 KD (nM)	rhILT3 KD (nM)	rhILT3/huILT3 比	rhILT3/ huILT3 比 測量值	由SEC 測得之 純度(主 峰%)	Tm (Fab) 開始	Tm (Fab) Tagg
10	人源化抗-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL2) IgG4 S228P / κ	0.72	8.77	12.2	6.33	95.5°C	55.8°C	63.7°C 62.7°C
25	人源化抗-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL2) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	0.74	8.66	11.8	7.76	94.9°C	60.4°C	65.8°C 64.2°C
26	人源化抗-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL5) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	0.61	4.9	8.1	8.62	96.1°C	62.1°C	67.6°C 66.1°C
27	人源化抗-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL6) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	0.92	10.35	11.3	8.84	90.2°C	55.6°C	61.9°C 57.2°C
28	人源化抗-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL7) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	0.57	5.56	9.8	8.8	94.4°C	59.6°C	65.3°C 63.9°C
29	人源化抗-ILT3 mAb ((52B8 VH1 M64V / VL8) L234A L235A D265S) IgG1 / κ	0.56	5.74	10.2	8.85	94.1°C	59.1°C	65.2°C 65.2°C
30	人源化抗-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL5) IgG4 S228P / κ	0.6	4.8	8	7.21	98.2°C	57.9°C	65.7°C 64.1°C
31	人源化抗-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL6) IgG4 S228P / κ	0.88	10.3	11.7	7.45	91.7°C	54.9°C	61.1°C 58.4°C
32	人源化抗-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL7) IgG4 S228P / κ	0.53	5.61	10.5	7.45	97.8°C	57.9°C	64.2°C 61.7°C
33	人源化抗-ILT3 mAb (52B8 VH1 M64V / VL8) IgG4 S228P / κ	0.54	5.59	10.4	7.45	97.3°C	58.1°C	64.1°C 59.8°C

【圖2A】

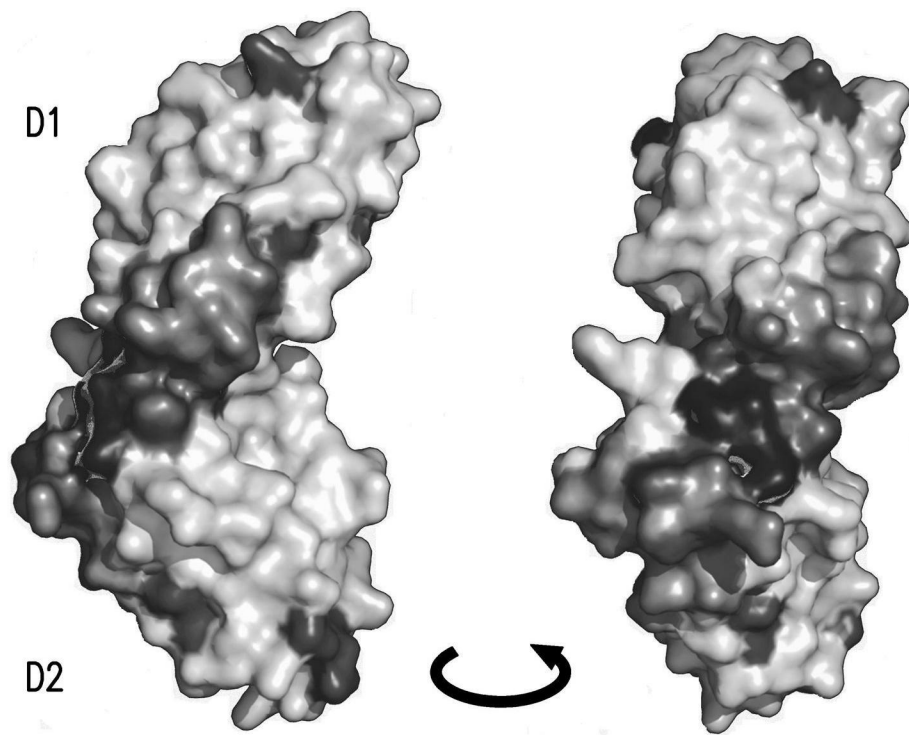


具有肽覆蓋條  
之氣熱圖

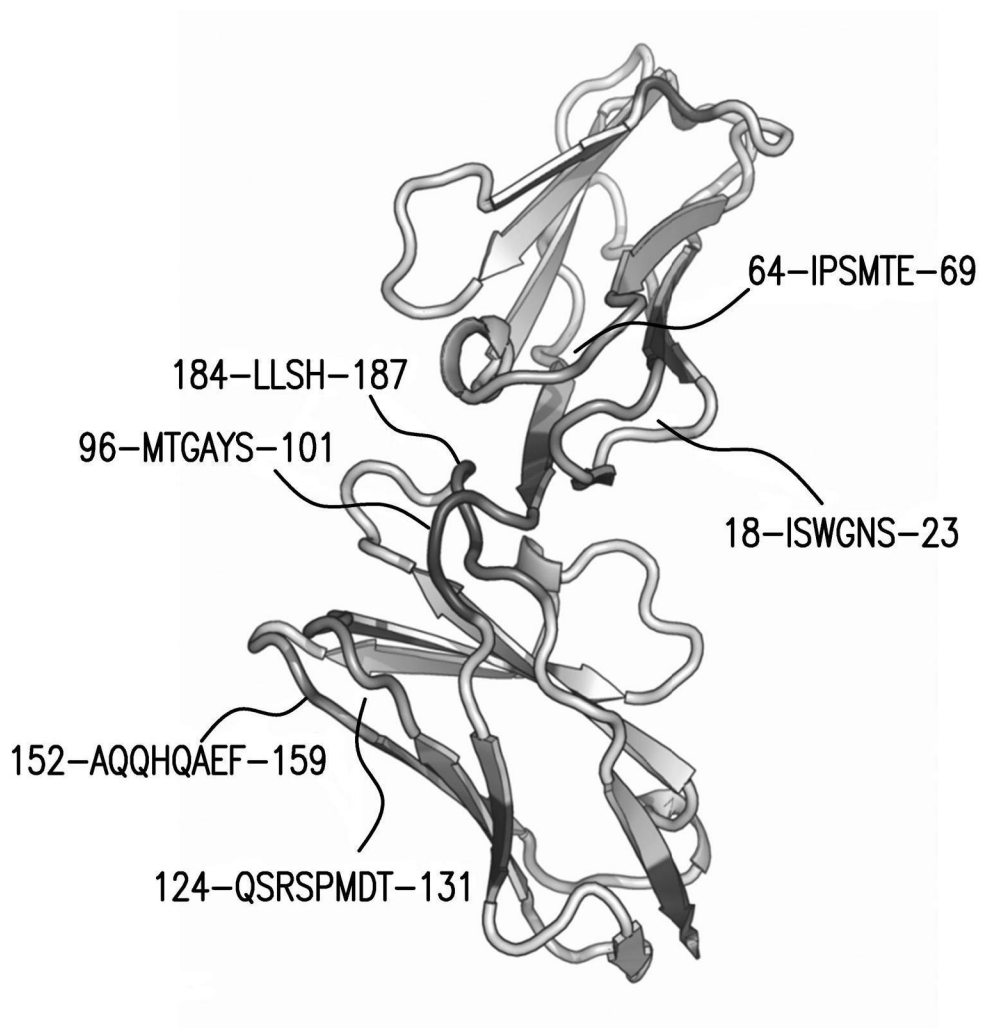


【圖3A】

hILT3細胞外結構域之表面結構模型上的  
的經保護殘基

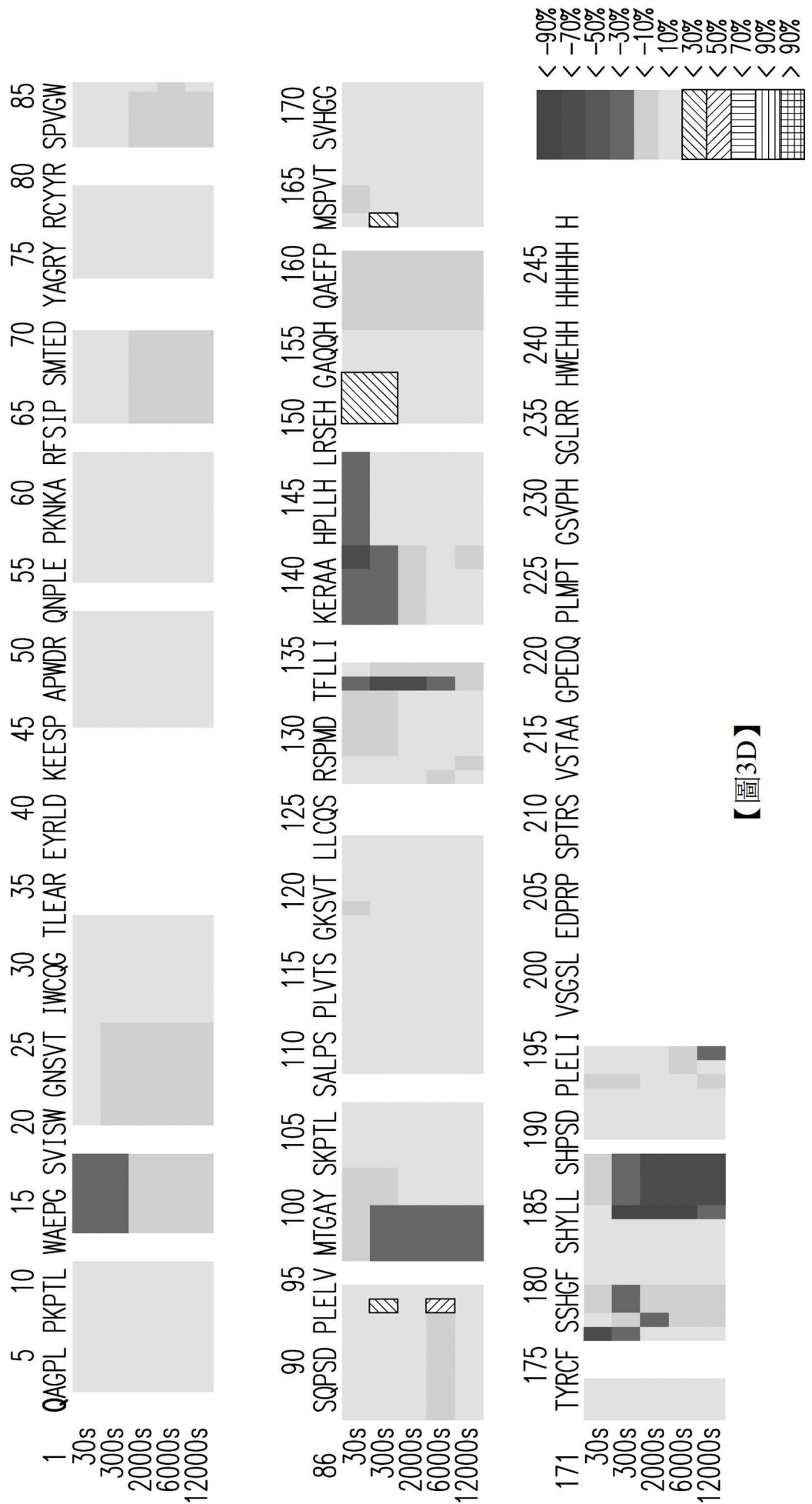


【圖3B】



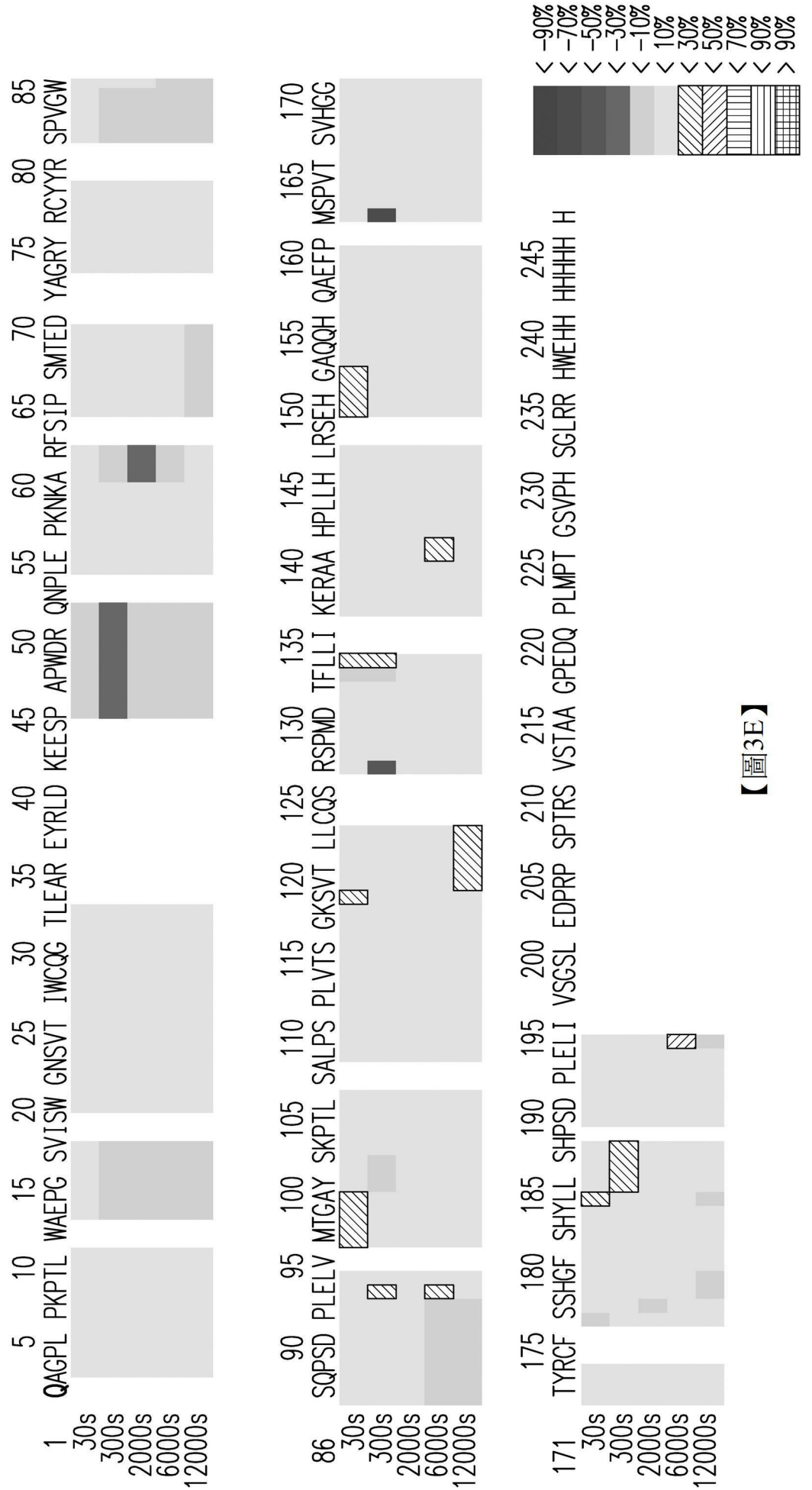
【圖3C】

抗體ZM4.1結合至人類ILT3  
之氣熱圖



【圖3D】

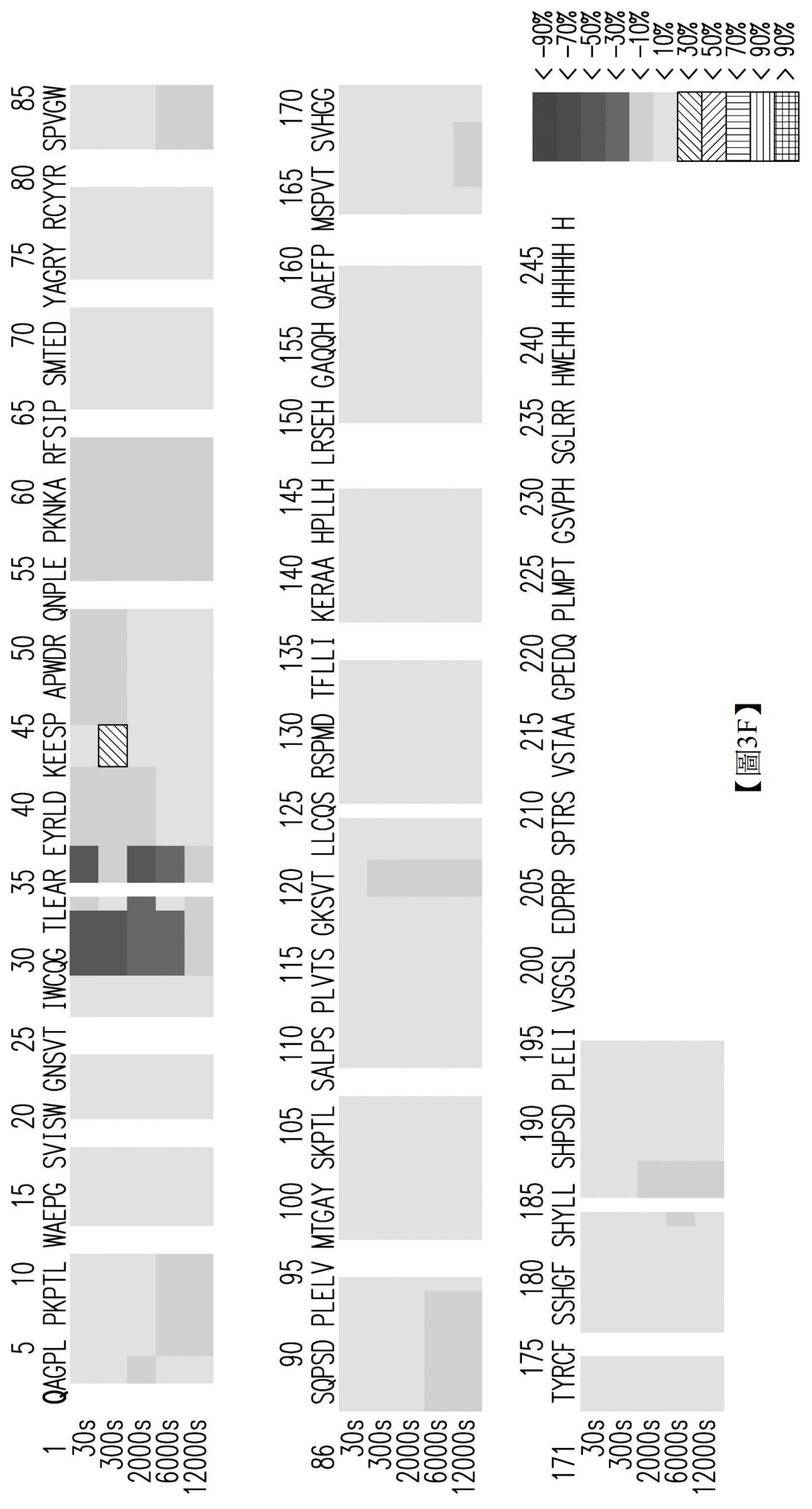
抗體DX446結合至人類ILT3  
之氣熱圖



【圖3E】

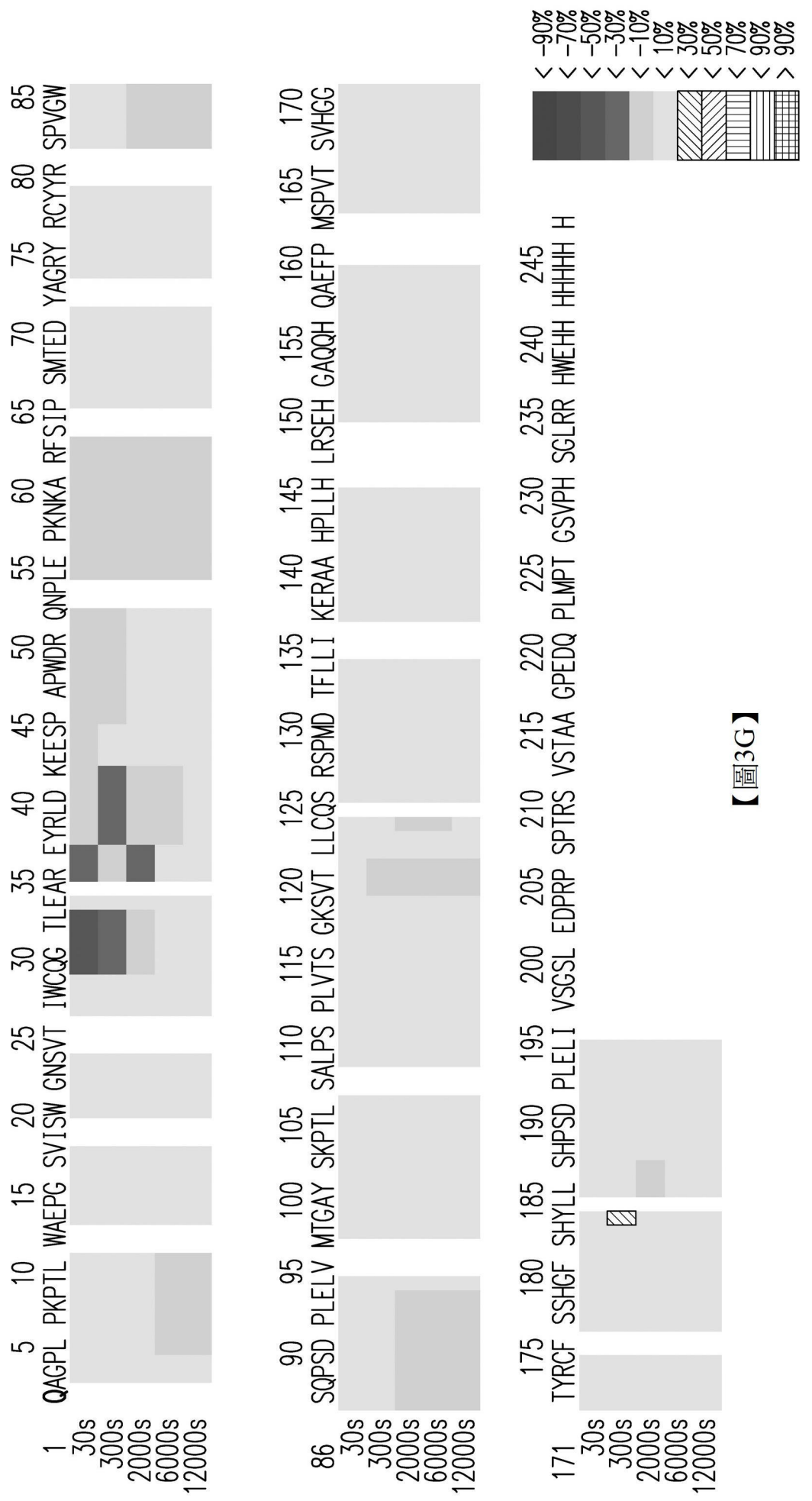


抗體DX439結合至人類ILT3  
之熱圖

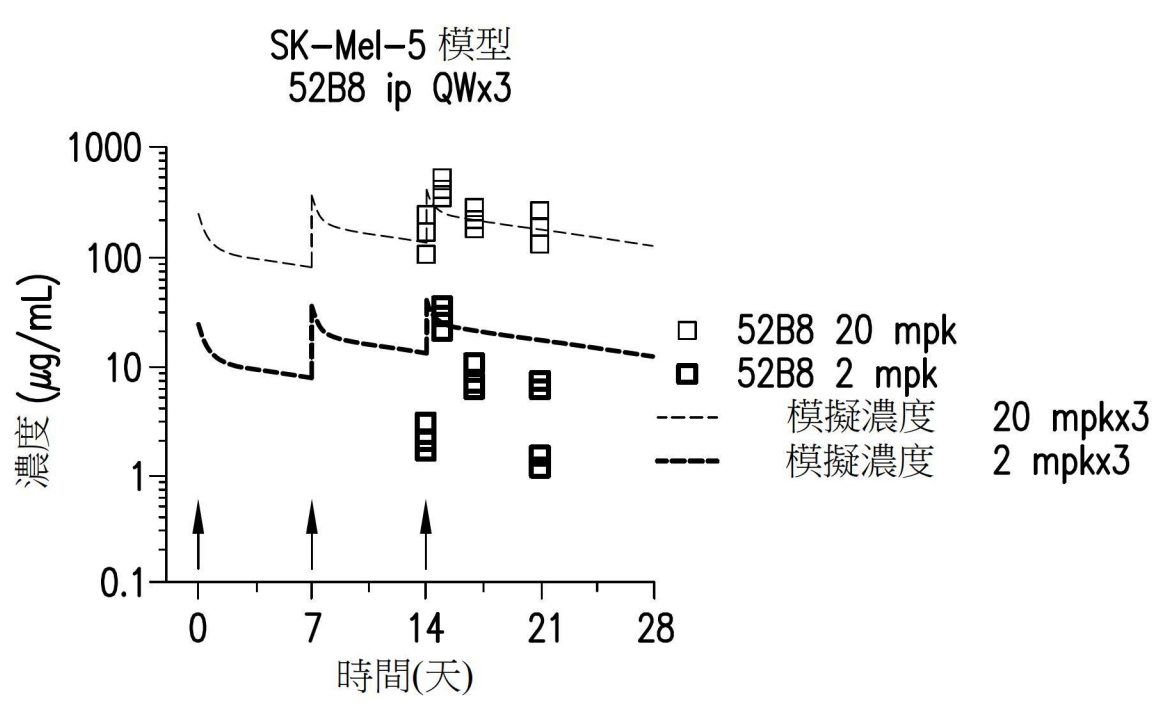
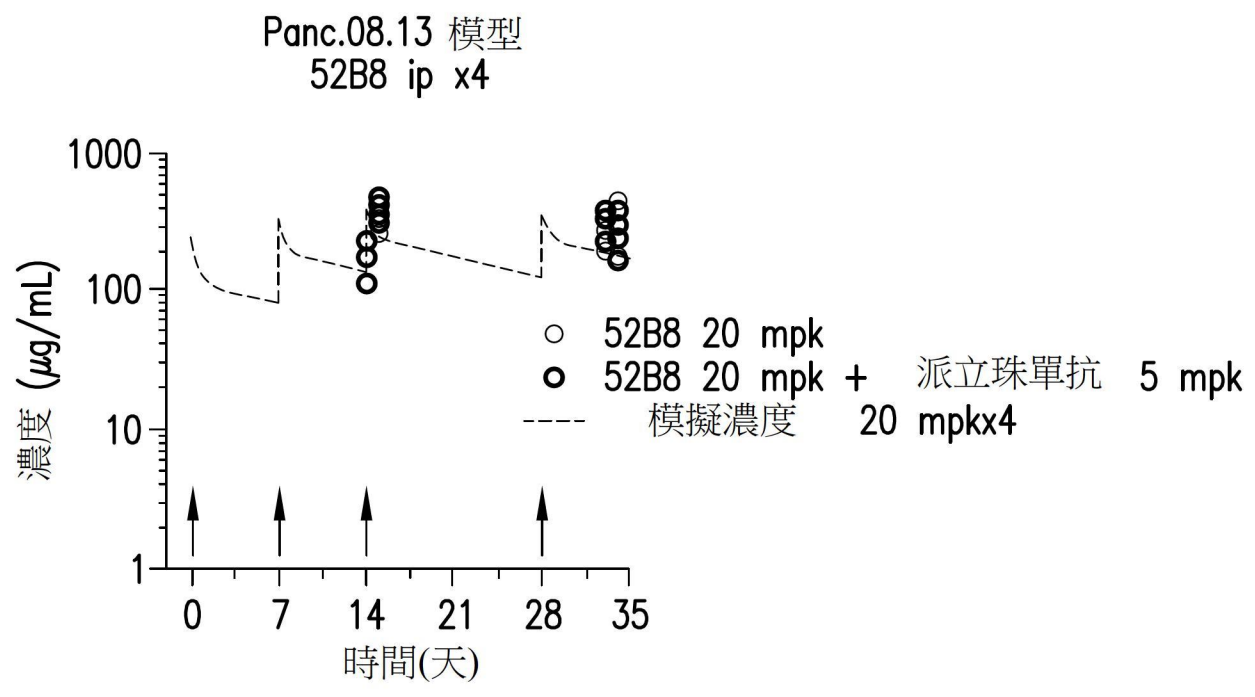


【圖3F】

抗體9B11結合至人類ILT3  
之熱圖

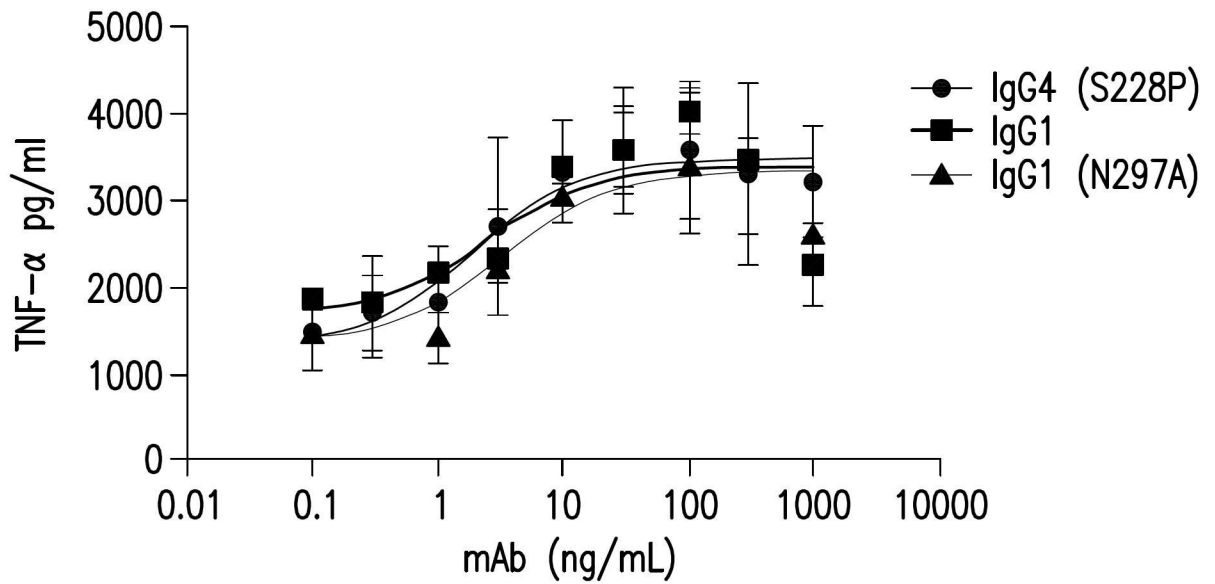


【圖3G】



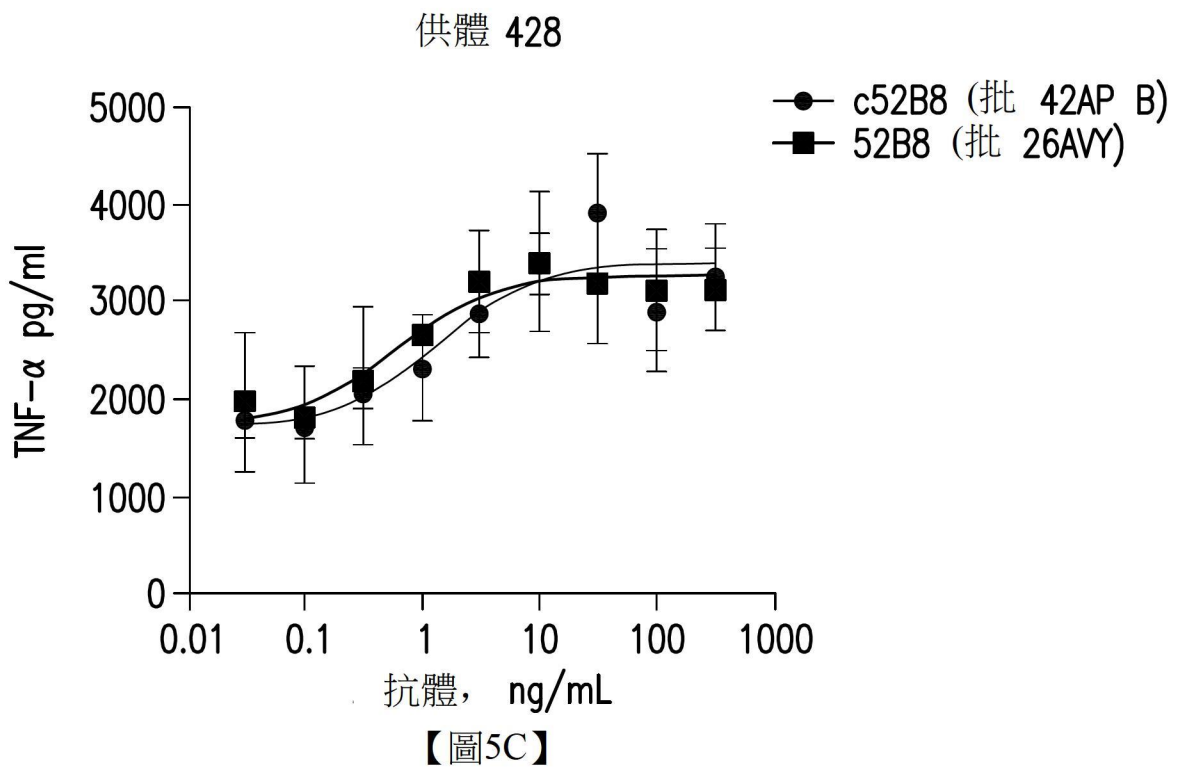
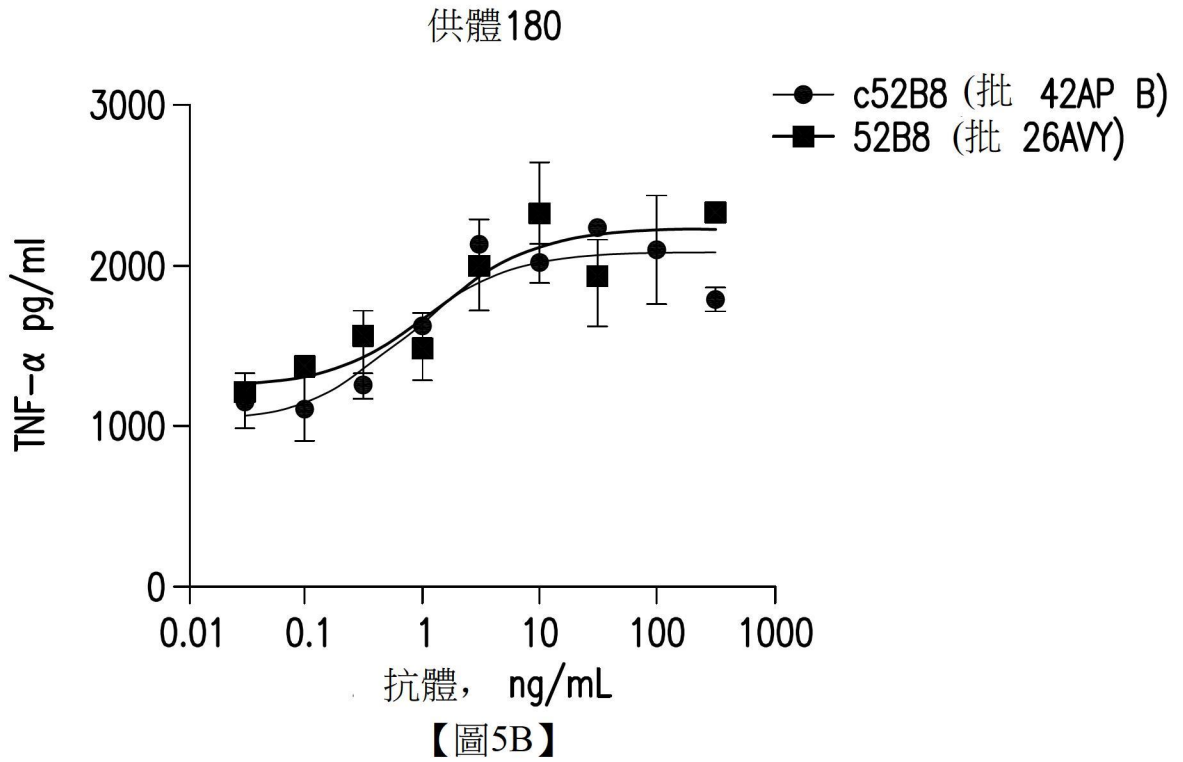
【圖4】

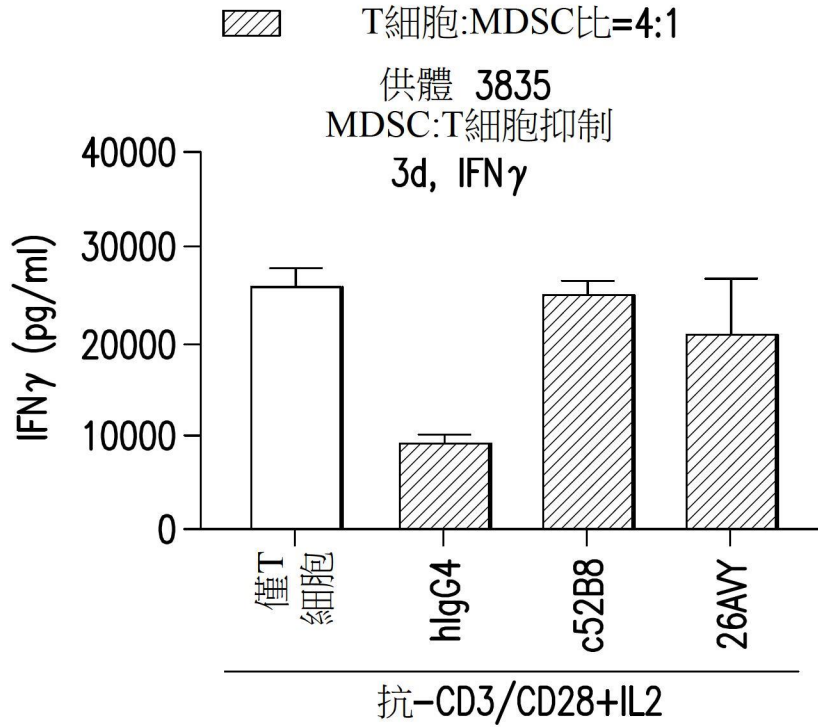
52B8嵌合Fc變異體在人類樹突狀細胞中之功能活性



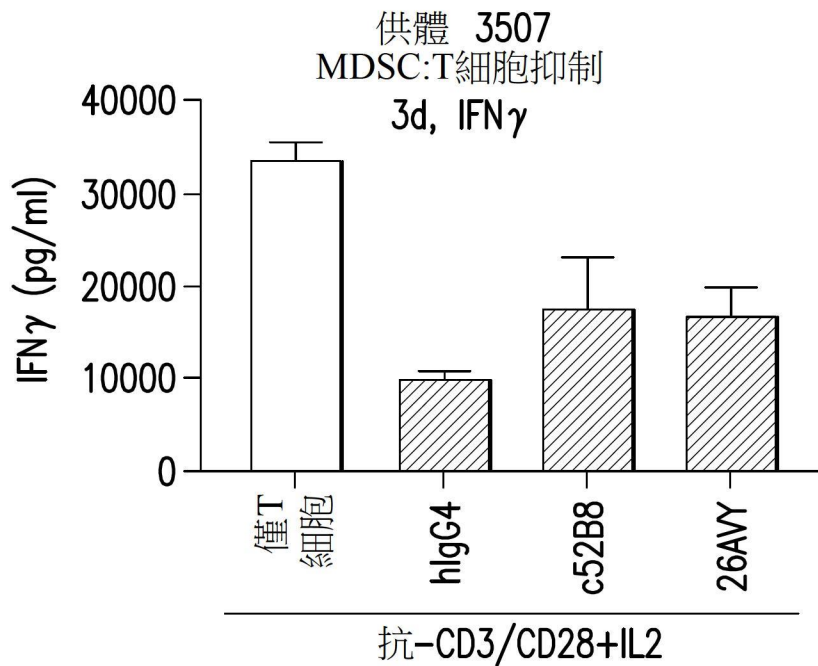
	IgG4	IgG1	IgG1 (N297A)
EC50	1.862	2.413	3.227

【圖5A】

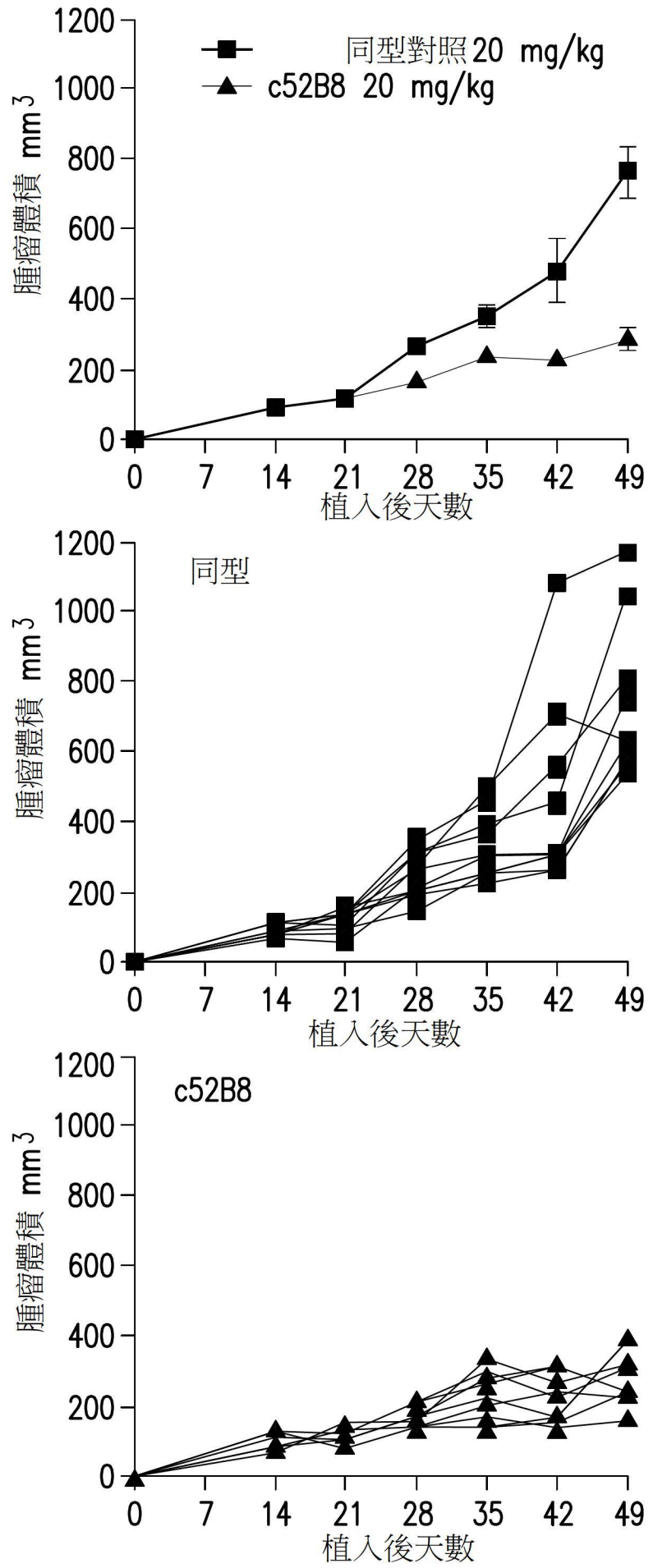




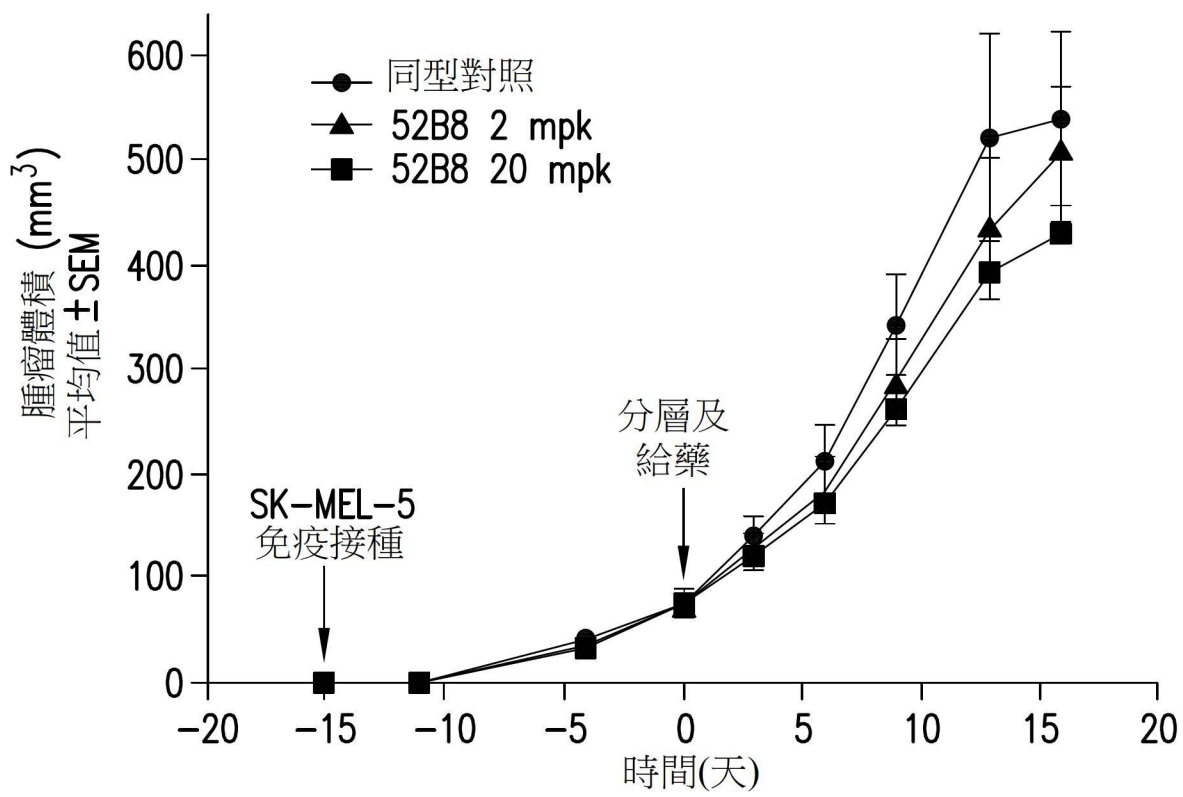
【圖6A】



【圖6B】

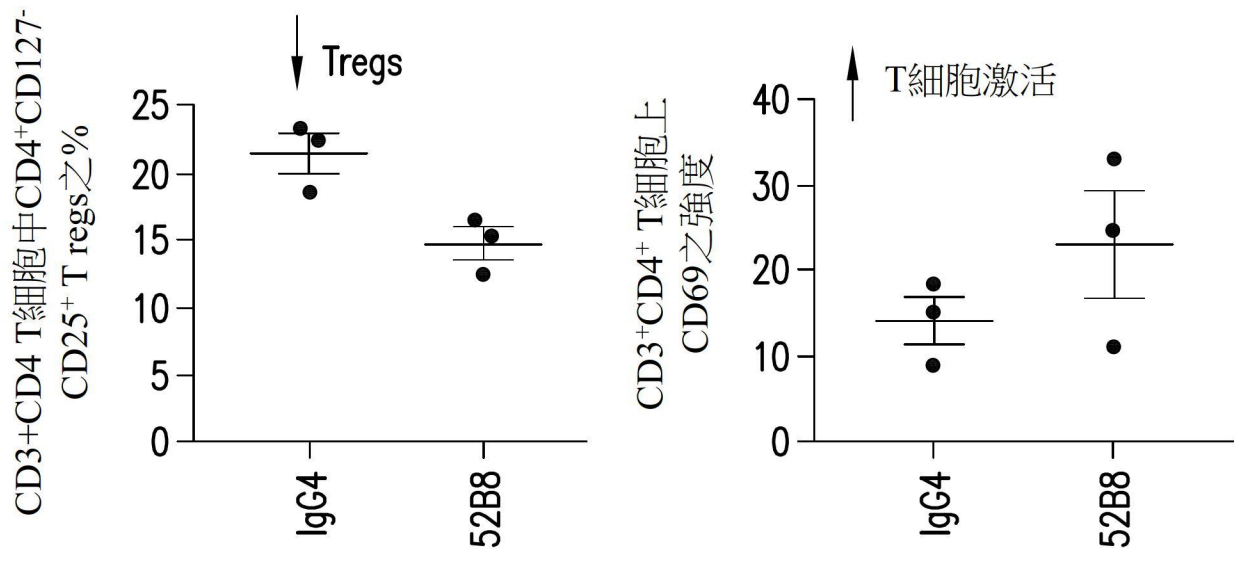


【圖7】

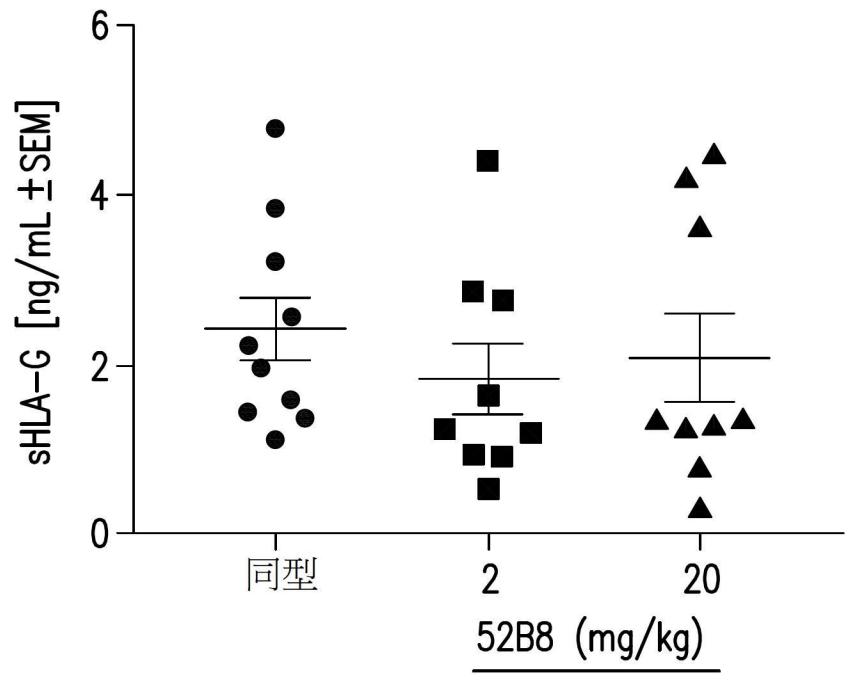


【圖8A】





【圖8B】

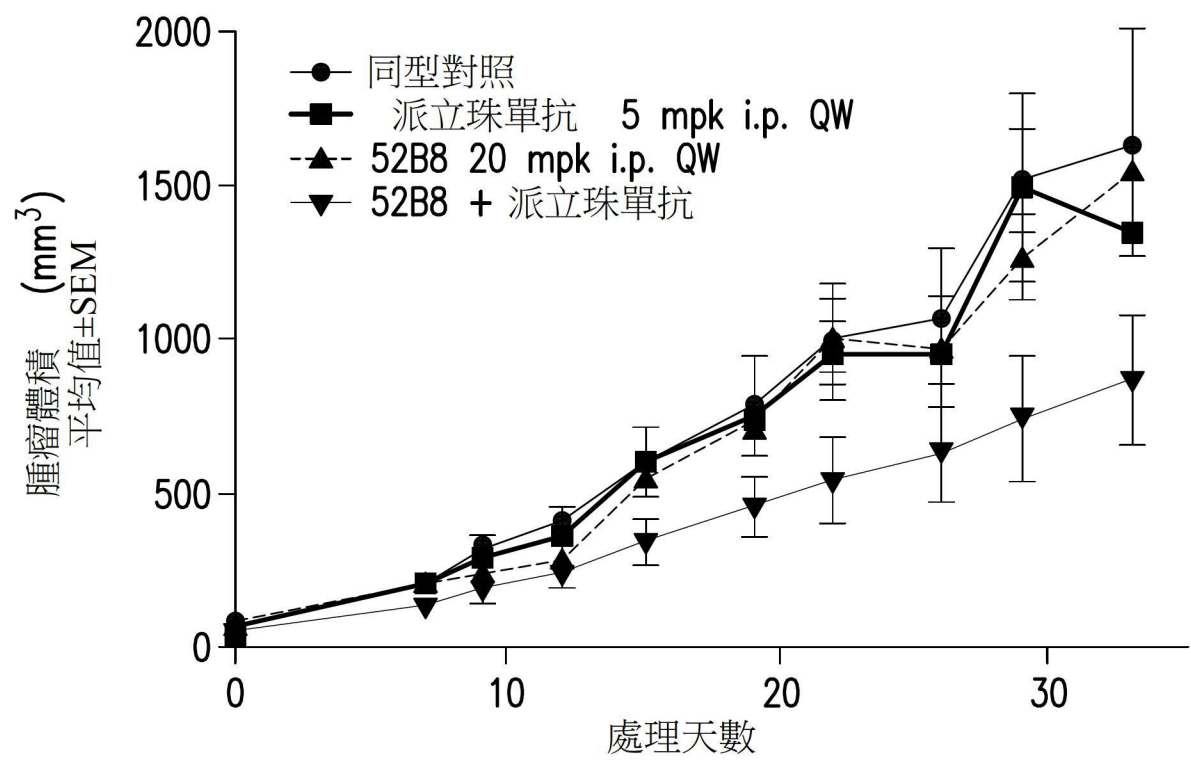


【圖8C】

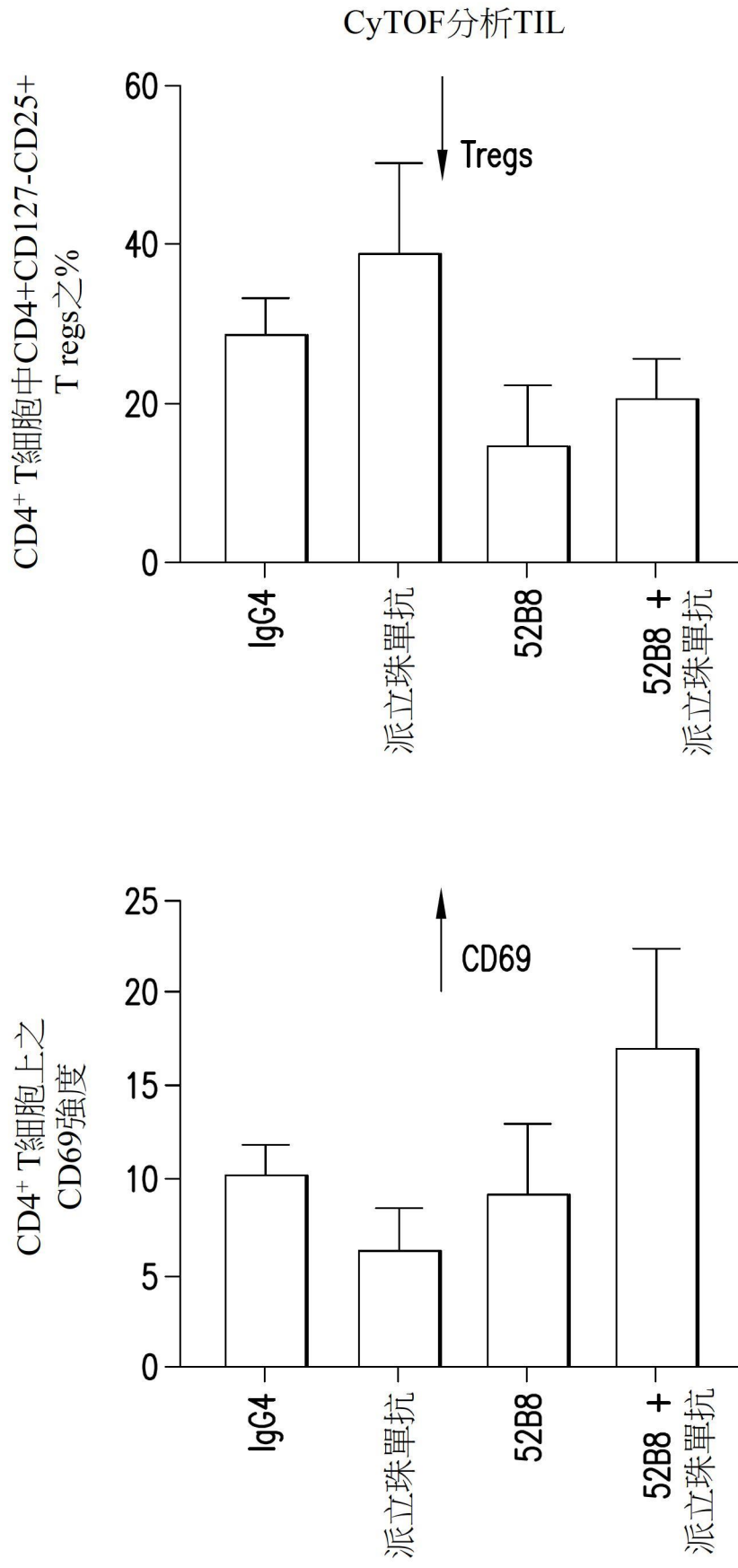
	hulgG4 20 mpk	52B8 2 mpk	52B8 20 mpk
浸潤評分 (平均值±SEM)	1.25 ± 0.25	1.5 ± 0.29	1.75 ± 0.25
註釋	2/4腫瘤之核心中之 T細胞		4/4腫瘤之核心中之 T細胞

IHC記分量表：0-陰性；1-稀少；2-低；3-中度；4-高；5-極高

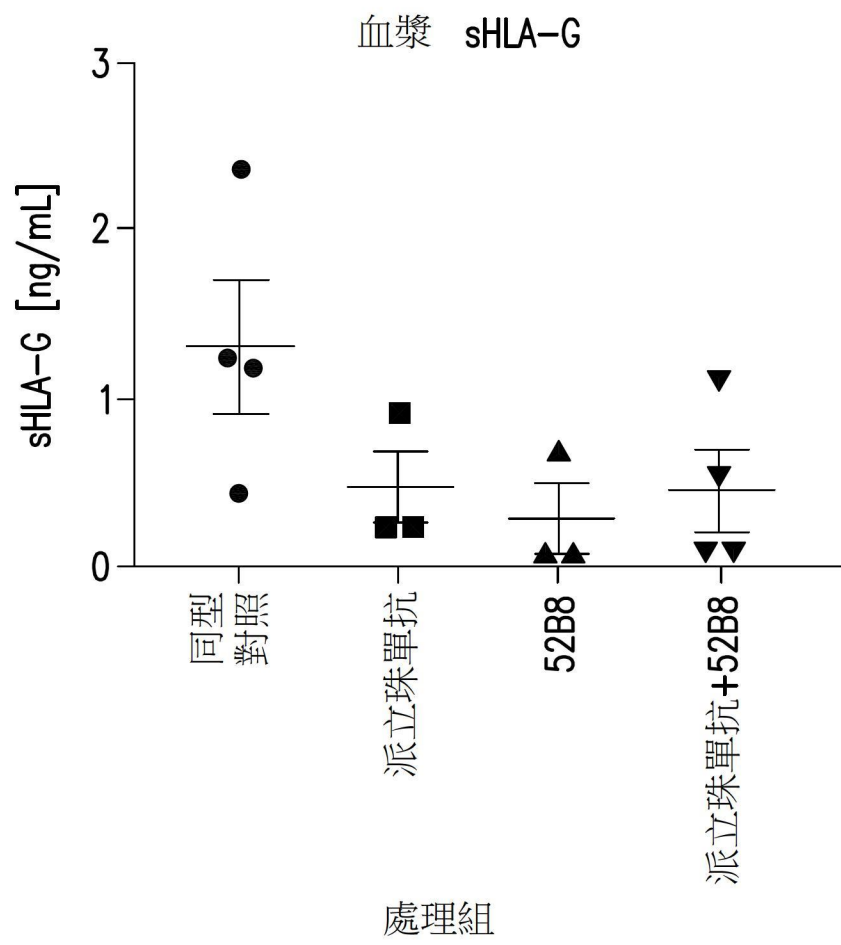
【圖8D】



【圖9A】

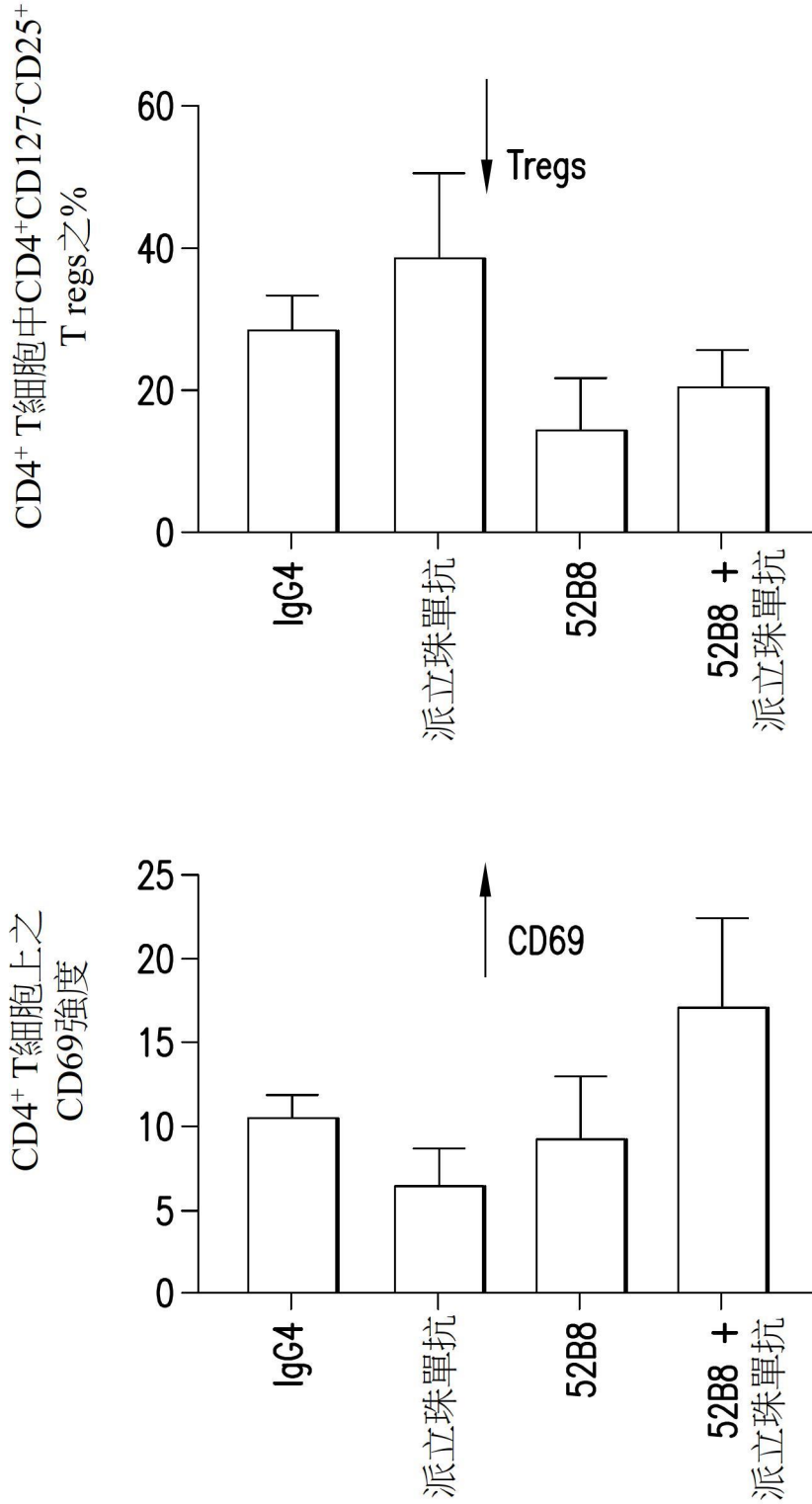


【圖9B】

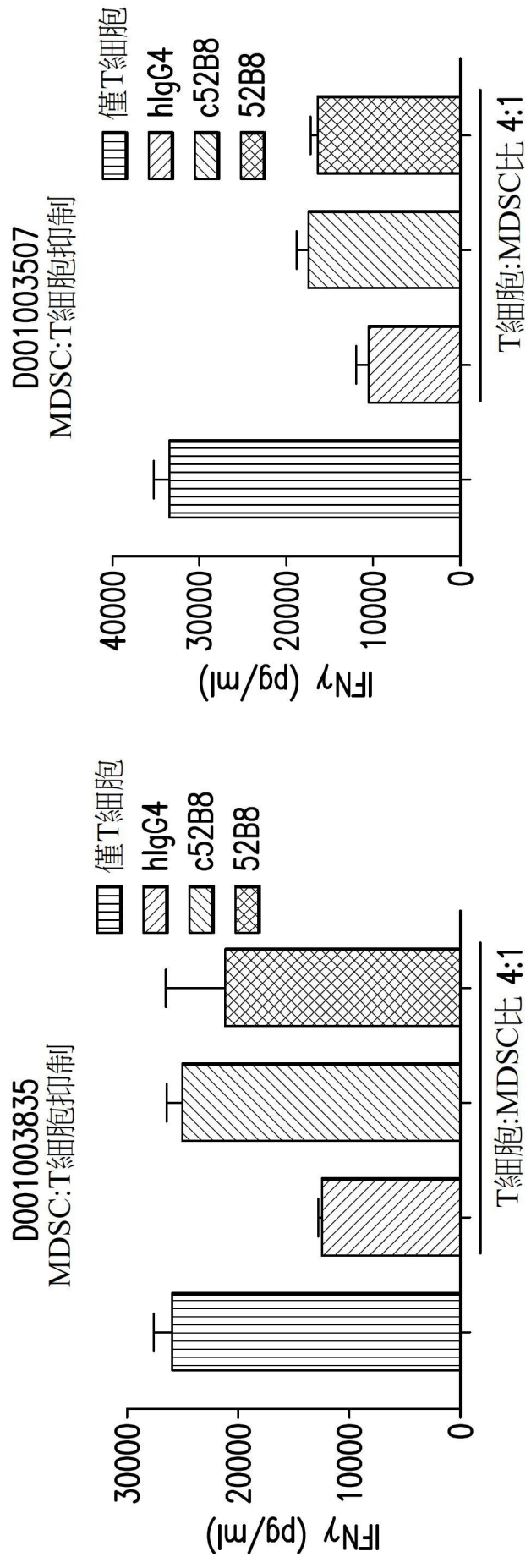


【圖9C】

CyTOF分析TIL



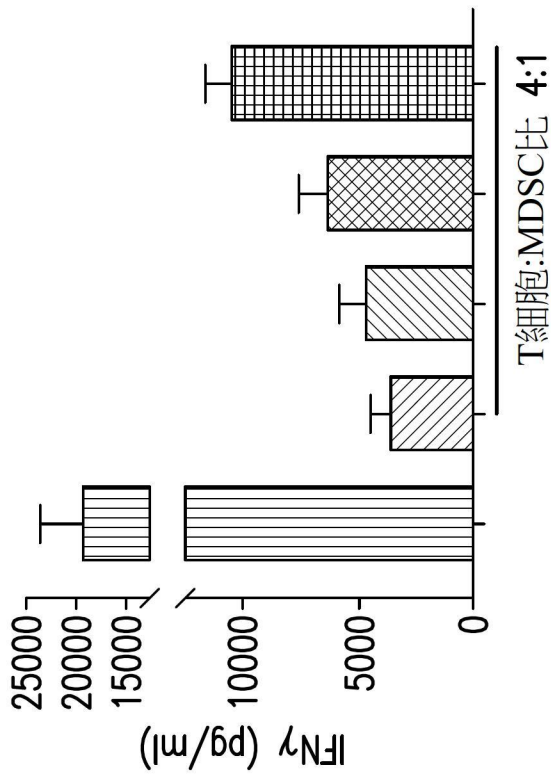
【圖9D】



【圖10】

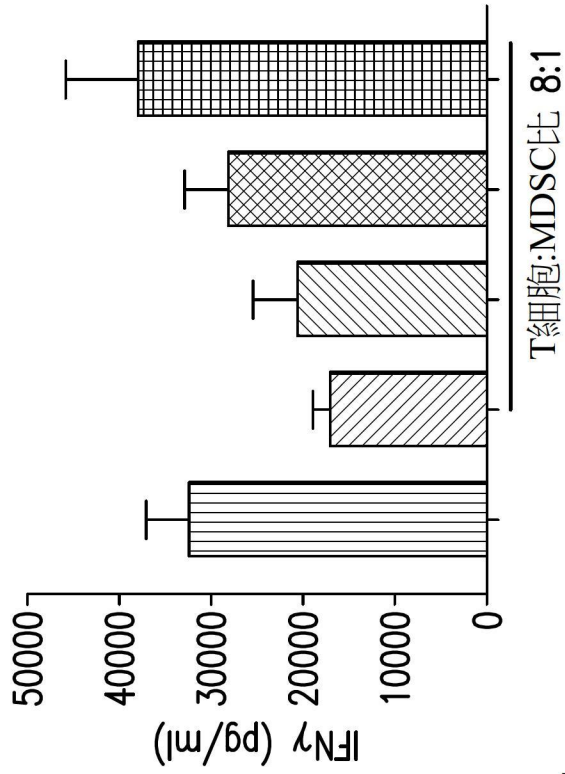
D001003835  
52B8 + 派立珠單抗組合

- ▨ 僅T細胞
- ▨ hlgG4 + hlgG4
- ▨ hlgG4 + 派立珠單抗
- ▨ hlgG4 + 52B8
- ▨ 52B8 + 派立珠單抗



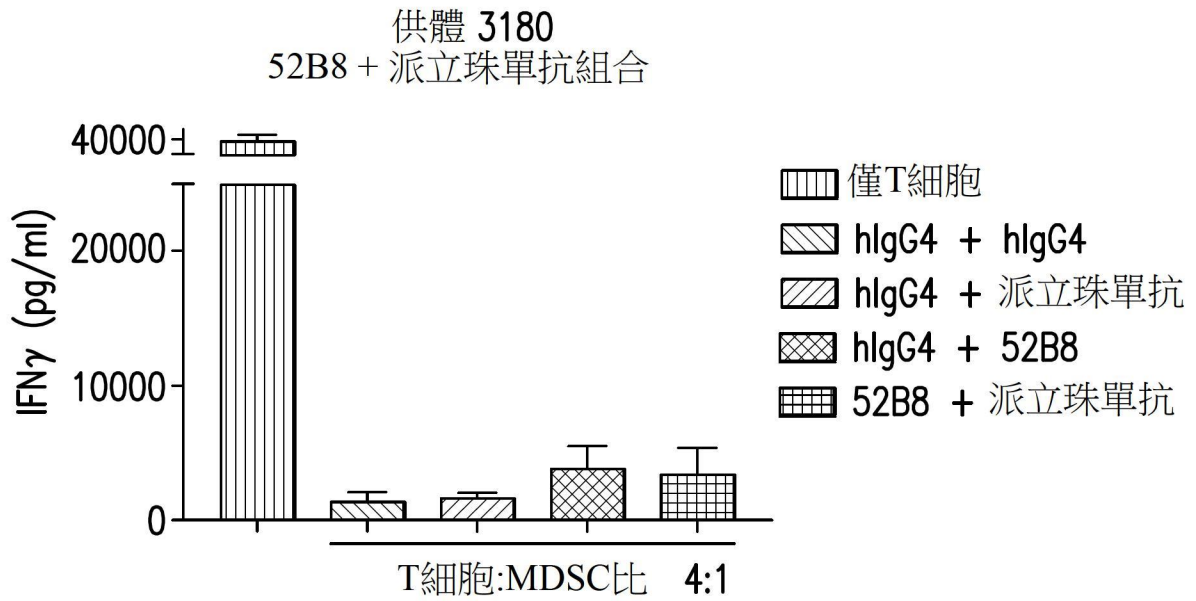
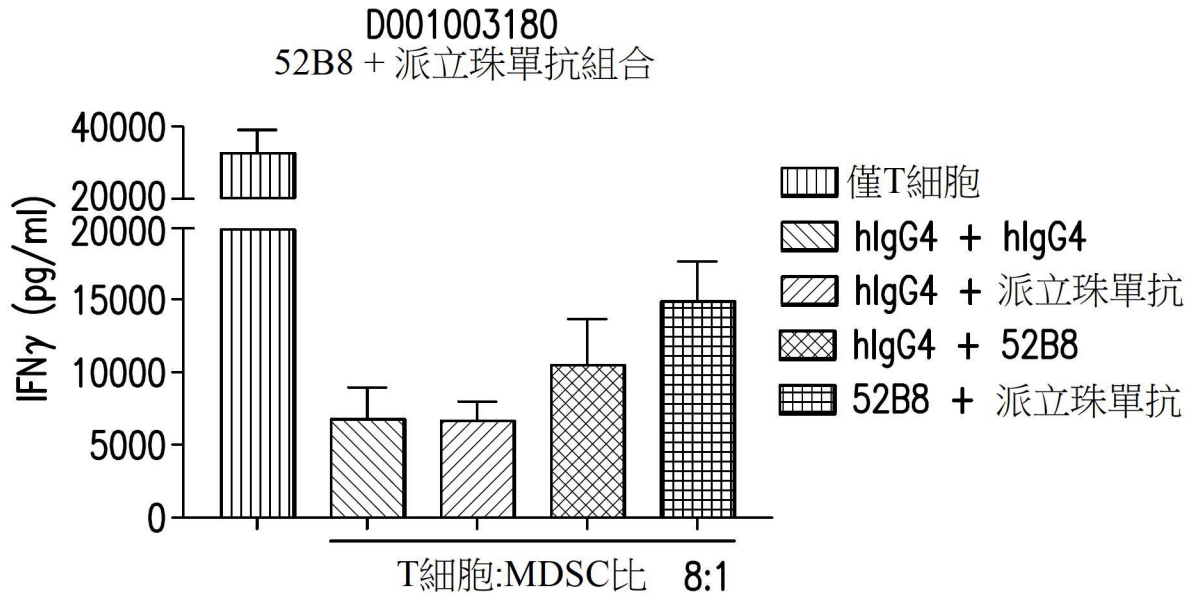
D001003835  
52B8 + 派立珠單抗組合

- ▨ 僅T細胞
- ▨ hlgG4 + hlgG4
- ▨ hlgG4 + 派立珠單抗
- ▨ hlgG4 + 52B8
- ▨ 52B8 + 派立珠單抗

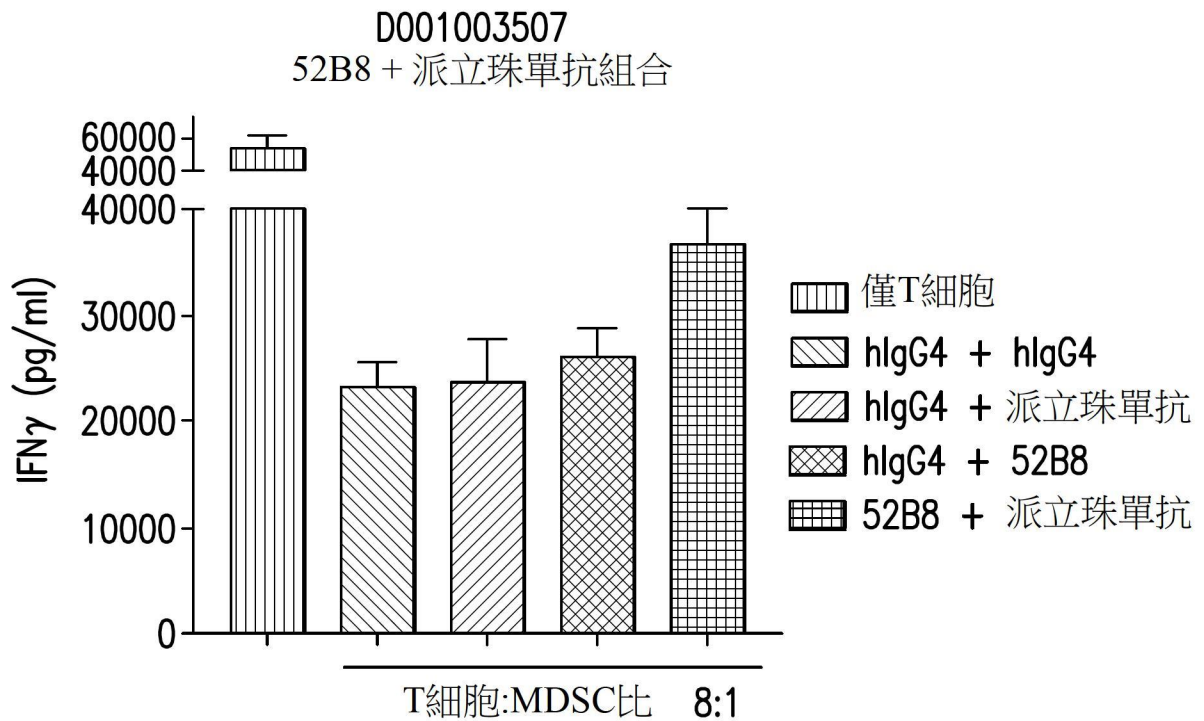
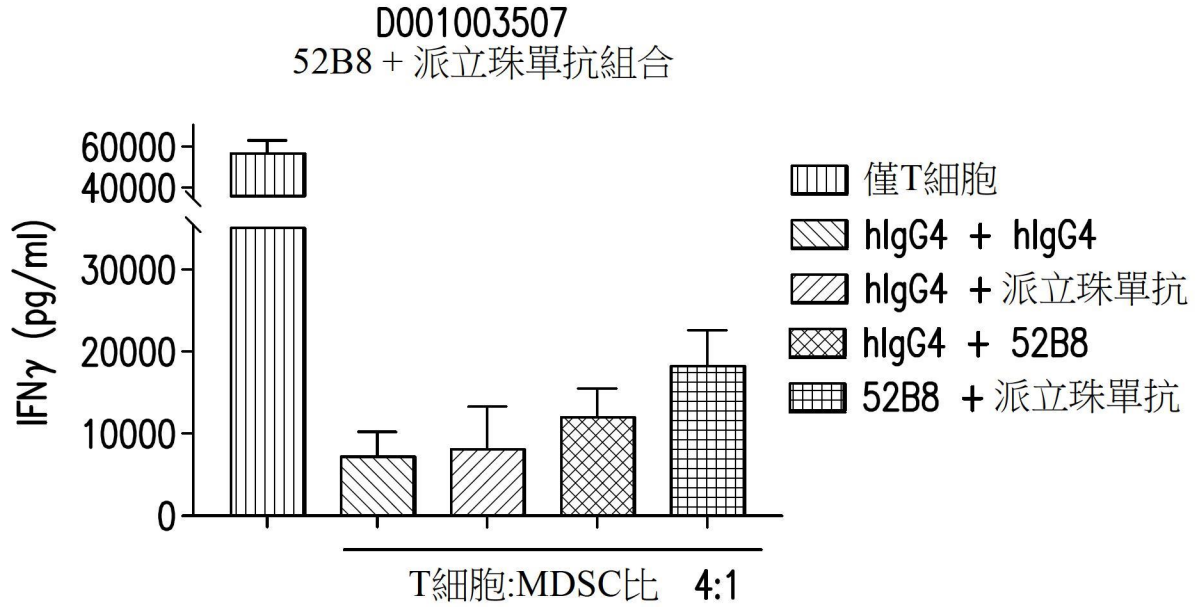


【圖11】

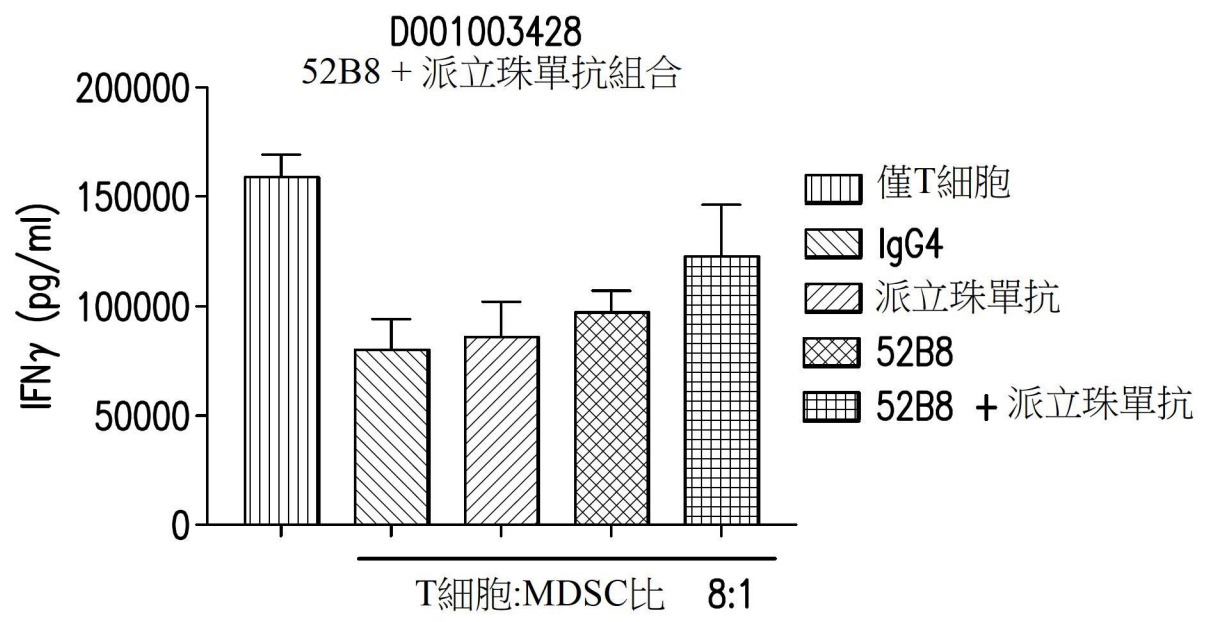




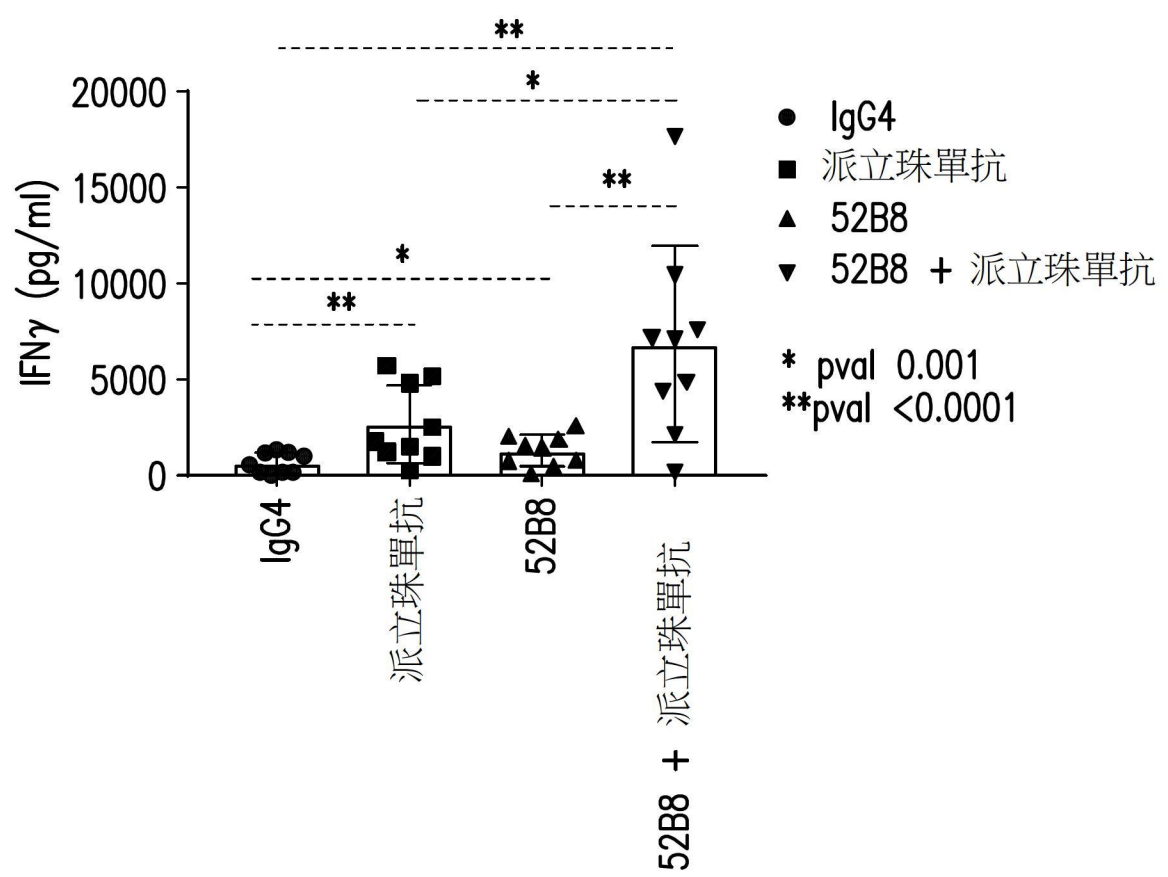
【圖12】



【圖13】



【圖14】



n=9個供體配對  
配對單側t-檢驗，對數比率比較

【圖15】