(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201201839 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100124177 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P31/12 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/09 美國 61/399,310
2010/11/05 美國 61/456,454
(71)申請人：凱爾姆尼公司 (美國) CALMUNE CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：威廉森 羅伯特 安東尼 WILLIAMSON, ROBERT ANTHONY (GB)；瓦迪亞 傑罕格 WADIA, JEHANGIR (CA)；帕斯庫 賈布里 PASCUAL, GABRIEL (MX)；奇歐 艾莉莎 KEOGH, ELISSA (US)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：99 項 圖式數：0 共 567 頁

(54)名稱

抗－人類呼吸道融合性病毒（ＲＳＶ）抗體及其使用方法

ANTI-HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) ANTIBODIES AND METHODS OF USE

(57)摘要

本文提供免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒(Respiratory Syncytial Virus，RSV)之融合(F)蛋白的抗體或其抗原結合片段。亦提供預防、治療及診斷病毒感染及/或治療 RSV 介導性疾病之一或多種症狀的方法。亦提供產生免疫特異性結合 RSV F 蛋白之抗體的方法。

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201201839 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：100124177 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 07 月 08 日
(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P31/12 (2006.01)*
(30)優先權：2010/07/09 美國 61/399,310
2010/11/05 美國 61/456,454
(71)申請人：凱爾姆尼公司 (美國) CALMUNE CORPORATION (US)
美國
(72)發明人：威廉森 羅伯特 安東尼 WILLIAMSON, ROBERT ANTHONY (GB)；瓦迪亞 傑罕格 WADIA, JEHANGIR (CA)；帕斯庫 賈布里 PASCUAL, GABRIEL (MX)；奇歐 艾莉莎 KEOGH, ELISSA (US)
(74)代理人：閻啟泰；林景郁
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：99 項 圖式數：0 共 567 頁

(54)名稱

抗－人類呼吸道融合性病毒（ＲＳＶ）抗體及其使用方法

ANTI-HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) ANTIBODIES AND METHODS OF USE

(57)摘要

本文提供免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒(Respiratory Syncytial Virus，RSV)之融合(F)蛋白的抗體或其抗原結合片段。亦提供預防、治療及診斷病毒感染及/或治療 RSV 介導性疾病之一或多種症狀的方法。亦提供產生免疫特異性結合 RSV F 蛋白之抗體的方法。

六、發明說明：

【相關申請案】

主張 Robert Anthony Williamson、Jehangir Wadia、Gabriel Pascual、Elissa Keogh 於 2010 年 7 月 9 日申請的名稱為「ANTIBODIES AGAINST HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) AND METHODS OF USE」之美國臨時申請案第 61/399,310 號及 Robert Anthony Williamson、Jehangir Wadia、Gabriel Pascual 及 Elissa Keogh 於 2010 年 11 月 5 日申請的名稱為「ANTI-HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) ANTIBODIES AND METHODS OF USE」之美國臨時申請案第 61/456,454 號的優先權。以上提及之申請案中每一者之標的物均以全文引用的方式併入本文中。

本申請案與 2010 年 8 月 13 日申請、以 US-2011-0076268 A1 公開且名稱為「ANTIBODIES AGAINST HUMAN RESPIRATORY SYNCTIAL VIRUS (RSV) AND METHODS OF USE」之美國申請案第 12/806,498 號及 2010 年 8 月 13 日申請、以國際 PCT 申請案第 WO 2011/020079 號公開且名稱為「ANTIBODIES AGAINST HUMAN RESPIRATORY SYNCTIAL VIRUS (RSV) AND METHODS OF USE」之國際申請案第 PCT/US10/045549 號有關，這兩篇專利皆主張 2009 年 8 月 13 日申請且名稱為「ANTIBODIES AGAINST HUMAN RESPIRATORY SYNCTIAL VIRUS (RSV) AND METHODS OF USE」之美國臨時申請案第 61/274,395 號之

優先權。

以上提及之申請案中每一者之標的物均以全文引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

提供免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒(Respiratory Syncytial Virus，RSV)之F蛋白及/或RSV及/或中和RSV的抗體及其抗原結合片段。亦提供使用抗RSV抗體及其抗原結合片段之診斷及治療方法。該等治療方法包括投予所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段以預防或治療RSV感染及/或改善RSV感染之一或多種症狀，諸如嬰兒感染及與器官移植相關之感染。複數種本文所提供之不同抗RSV抗體及其抗原結合片段的組合及/或其與其他抗RSV抗體及其抗原結合片段的組合可用於組合療法。亦提供含有抗RSV抗體及其抗原結合片段之混合物的組成物。

【先前技術】

呼吸道融合性病毒(RSV)為嬰兒及幼兒重度呼吸道疾病之首要原因且為嬰兒細支氣管炎之主要原因(Welliver (2003) *J Pediatr* 143:S112)。全世界估計有64,000,000例呼吸道疾病及160,000例死亡可歸因於RSV誘發性疾病。僅在美國，數以萬計的嬰兒由於感染副黏液病毒，諸如RSV及副流行性感冒病毒(parainfluenza virus，PIV)(Shay等人 (1999) *JAMA* 282:1440-1446)而住院。重度RSV感染最常發生在兒童及嬰兒身上，尤其是早產兒。諸如慢性肺病或先天性心臟病之潛在健康問題可能會顯著增加重病風

險。RSV 感染亦會引起老年人、慢性肺病個體及免疫功能不全成人（諸如骨髓移植接受者）患重病。

已研究出若干種預防及治療 RSV 感染之方法，包括疫苗開發、抗病毒化合物（病毒唑（ribavirin））、反義藥物、RNA 干擾技術及抗體產物（諸如免疫球蛋白或靜脈內單株抗體）。自供者分離之靜脈內免疫球蛋白（RSV-IGIV；RespiGam®）、及單株抗體帕利珠單抗（palivizumab）（SYNAGIS™）已獲准用於高風險兒童之 RSV 防治。然而，用於 RSV 之疫苗或市售治療劑仍不可使用。僅病毒唑獲准用於治療 RSV 感染。為有效治療 RSV 感染，諸如 RSV-IG 及帕利珠單抗之抗體產物由於低特異性而需要高劑量、頻繁投藥及/或體積。此外，諸如靜脈內免疫球蛋白之產物之使用視供者可用性而定。因此，需要用於預防或治療 RSV 感染之其他藥劑。

【發明內容】

本文提供用於防治及治療呼吸道融合性病毒（RSV）感染及 RSV 介導性疾病或病狀之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。本文亦提供用於診斷及/或監測 RSV 感染之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。本文提供免疫特異性結合於 RSV 及中和 RSV 之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，當本文所提供之多肽含於抗體或抗原結合片段中時，本文所提供之多肽免疫特異性結合於 RSV 及中和 RSV。本文亦提供含有本文所提供之多肽的抗體及抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段免疫特異性結

合於 RSV 及中和 RSV。本文所提供之多肽、抗體及抗原結合片段可特異性結合於 F 蛋白以及中和 RSV。本文提供可中和 RSV A 及 B 亞型之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。本文提供免疫特異性結合 RSV 之 F 蛋白的分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。

本文提供含有以下之抗體或其抗原結合片段：V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、437-441、458、464、470 或 482-484 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、437-441、458、464、470 或 482-484 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 406、412、418、424、430、459、465 或 471 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列；V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 407、413、419、425、431、460、466 或 472 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 407、413、419、425、431、460、466 或 472 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或更高的序列一致性之胺基酸序列；V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 408、414、420、426、432、461、467 或 473 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 409、415、421、427、433、462、468 或 474 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列，其中該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白及/或中和 RSV。

詳言之，本文提供一種含有 SEQ ID NO:405 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:406 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:407 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:408 所示之 V_LCDR1、SEQ ID

NO:409 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:410 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 405-410 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:464 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:465 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:466 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:467 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:468 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:469 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 464-469 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:411 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:412 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:413 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:414 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:415 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:416 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 411-416 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:417 所示之

V_HCDR1、SEQ ID NO:418 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:419 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:420 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:421 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:422 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 417-422 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:423 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:424 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:425 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:426 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:427 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:428 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 423-428 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:429 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:430 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:431 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:432 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:433 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:434 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 429-434 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:458 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:459 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:460 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:461 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:462 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:463 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 458-463 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

本文亦提供一種含有 SEQ ID NO:470 所示之 V_HCDR1、SEQ ID NO:471 所示之 V_HCDR2、SEQ ID NO:472 所示之 V_HCDR3、SEQ ID NO:473 所示之 V_LCDR1、SEQ ID NO:474 所示之 V_LCDR2 及 SEQ ID NO:475 所示之 V_LCDR3 之抗體，或含有與 SEQ ID NO: 470-475 中之任一者具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之 CDR 的抗體。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:396 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:396 之胺基酸 1-121

所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:395 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:395 之胺基酸 1-110 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 30D8。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:396 所示之重鏈及 SEQ ID NO:395 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:405 或 437 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 406 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 407 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 408 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 409 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 410 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:398 所示之胺基酸序

列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:398 之胺基酸 1-125 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:397 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 104E5。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:398 所示之重鏈及 SEQ ID NO:397 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:411 或 438 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 412 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 413 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 414 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 415 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 416 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:400 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:400 之胺基酸 1-124 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:399 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:399 之胺基酸 1-108 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 38F10。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:400 所示之重鏈及 SEQ ID NO:399 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:417 或 439 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 418 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 419 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 420 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 421 所示之胺基酸

序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 422 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:402 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:402 之胺基酸 1-125 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:401 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:401 之胺基酸 1-113 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 14G3。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:402 所示之重鏈及 SEQ ID NO:401 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:423 或 440 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 424 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 425 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結

合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 426 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 427 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 428 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:404 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:403 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:403 之胺基酸 1-107 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 90D3。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:404 所示之重鏈及 SEQ ID NO:403 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:429 或 441 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 430 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 431 所示之

胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 432 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 433 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 434 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:452 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:452 之胺基酸 1-124 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:453 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:453 之胺基酸 1-111 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 56E11。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:452 所示之重鏈及 SEQ ID NO:453 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:458 或 482 所示

之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 459 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 460 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 461 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 462 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 463 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:454 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:455 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:455 之胺基酸 1-107 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 17C9。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:454 所示之重鏈及 SEQ ID NO:455 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:464 或 483 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 465 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 466 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 467 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 468 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 469 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有重鏈，其具有 SEQ ID NO:456 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 域，其具有如 SEQ ID NO:456 之胺基酸 1-118 所示的胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有輕鏈，其具有 SEQ ID NO:457 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L 域，其具有如 SEQ ID NO:457 之胺基酸 1-109 所示的胺基酸序列。在一特定實例中，該分離之抗體或其抗原結合片段為 69F6。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO:456 所示之重鏈及 SEQ ID NO:457 所示之輕鏈的抗體或抗原結合片段免疫特異性結合

於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:470 或 484 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO: 471 所示之胺基酸序列；及 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 472 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 473 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 474 所示之胺基酸序列；及 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 475 所示之胺基酸序列。

本文提供分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與含有 SEQ ID NO: 396、398、400、402、404、452、454 或 456 所示之重鏈及 SEQ ID NO: 395、397、399、401、403、453、455 或 457 所示之輕鏈的抗體或其抗原結合片段免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H 互補決定區 1（CDR1），其具有 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、437-441、458、464、470 或 482-484 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO:

406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO: 407、413、419、425、431、460、466 或 472 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO: 408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO: 409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示之胺基酸序列。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或抗原結合片段含有 V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_H CDR1，其中該 V_H CDR1 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、437-441、458、464、470 或 482-484 所示；V_H CDR2，其中該 V_H CDR2 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示；及 V_H CDR3，其中該 V_H CDR3 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 407、413、419、425、431、460、466 或 472 所示。在一些實例中，本文所提供之分離之抗體或其抗原結合片段含有 V_L CDR1，其中該 V_L CDR1 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示；V_L CDR2，其中該 V_L CDR2 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示；及

V_L CDR3，其中該 V_L CDR3 之胺基酸序列如 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示。

本文提供免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之一部分的分離之多肽、抗體或其抗原結合片段，該部分具有 SEQ ID NO:25 所示之胺基序列。

本文提供含有抗原結合域之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段，該抗原結合域為人類或人類化抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，本文所提供之分離之多肽、抗體或抗原結合片段為嵌合抗體。在一些實例中，分離之多肽、抗體或抗原結合片段為單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 或 Fd'片段。在一些實例中，本文所提供之分離之多肽、抗體或抗原結合片段含有肽連接子。在一些實例中，該肽連接子含有約 1 至約 50 個胺基酸。

在一些實例中，本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段與聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）結合。在一些實例中，本文所提供之分離之多肽、抗體或抗原結合片段含有治療劑或診斷劑。例示性診斷劑包括（但不限於）酶、螢光化合物、電子轉移劑及放射性標記。

本文提供含有蛋白質轉導域之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，該蛋白質轉導域選自具有 SEQ ID NO:284-355 所示之胺基酸序列的肽。在一些實例中，蛋白質轉導域為 HIV-TAT 蛋白質轉導域。

本文提供多價抗體，其含有第一抗原結合部分，該部

分含有與多聚化域結合之本文所提供之多肽、抗體或其抗原結合片段；及第二抗原結合部分，該部分含有與第二多聚化域結合之抗病毒抗體的抗原結合片段。在該等實例中，該第一多聚化域與該第二多聚化域為互補或相同的，藉此該第一抗原結合部分與該第二抗原結合部分形成多價抗體。在一些實例中，本文所提供之多價抗體含有 1、2、3、4 或 5 個其他抗原結合部分。例示性多價抗體包括二價、三價、四價、五價、六價或七價抗體。本文所提供之多價抗體包括異型二價或同型二價抗體。本文所提供之多價抗體包括多特異性抗體。在一些實例中，多特異性抗體為雙特異性、三特異性或四特異性抗體。在一些實例中，本文所提供之多價抗體含有抗原結合片段，其為單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 或 Fd'片段。本文所提供之多價抗體的第一抗原結合部分及/或第二抗原結合部分可藉由共價或非共價鍵聯與多聚化域結合。在一些實例中，抗原結合部分經由諸如化學連接子或多肽連接子之連接子與多聚化域結合。在一些實例中，本文所提供之多價抗體的多聚化域選自免疫球蛋白恆定區（Fc）、白胺酸拉鏈、互補疏水性區、互補親水性區或相容性蛋白質-蛋白質相互作用域。在一些實例中，Fc 域為 IgG、IgM 或 IgE Fc 域。

在一些實例中，本文所提供之多價抗體含有兩種或更多種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在一特定實例中，本文所提供之多價抗體含有兩種或更多種抗 RSV 抗體或其抗

原結合片段。

本文提供多價抗體，其含有第一抗原結合部分，該部分含有與多聚化域結合之本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段；及第二抗原結合部分，該部分含有與第二多聚化域結合之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其選自：帕利珠單抗、莫維珠單抗（motavizumab）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2 或其抗原結合片段。

本文提供多價抗體，其含有第一抗原結合部分，該部分含有與多聚化域結合之本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段；及第二抗原結合部分，該部分含有與第二多聚化域結合之抗病毒抗體，其免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（human metapneumovirus，hMPV）之抗原。

本文提供組合，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及抗病毒劑。在一些實例中，該抗病毒劑為病毒唑。本文提供組合，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段及抗病毒劑，其經調配成單一組成物或各別組成物。

本文提供組合，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及一或多種

其他抗病毒抗體。在一些實例中，該組合含有兩種或更多種不同抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，組合含有兩種或更多種選自本文所提供之抗體或抗原結合片段的不同抗 RSV 抗體或抗原結合片段。在一些實例中，組合含有本文所提供之抗體或其抗原結合片段及選自以下之抗體：帕利珠單抗、莫維珠單抗、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2 或其抗原結合片段。在一些實例中，組合含有本文所提供之抗體或其抗原結合片段及選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或其抗原結合片段之抗體。在一些實例中，PIV 抗原為人類 PIV 1 型、人類 PIV 2 型、人類 PIV 3 型及/或人類 PIV 4 型抗原。在一些實例中，PIV 抗原選自 PIV 核鞘磷蛋白、PIV 融合（F）蛋白、PIV 磷蛋白、PIV 大（L）蛋白、PIV 基質（M）蛋白、PIV 血球凝集素-神經胺酸酶（HN）醣蛋白、PIV RNA 依賴性 RNA 聚合酶、PIV Y1 蛋白、PIV D 蛋白、PIV C 蛋白及其對偶基因變異體。在一些實例中，hMPV 抗原為 hMPV A 型或 hMPV B 型抗原。在一些實例中，hMPV 抗原為 hMPV A1 亞型、hMPV A2 亞型、hMPV B1 亞型或 hMPV B2 亞型抗原。在一些實例中，hMPV 抗原選自 hMPV 核蛋白、hMPV 磷蛋白、

hMPV 基質蛋白、hMPV 小疏水性蛋白、hMPV RNA 依賴性 RNA 聚合酶、hMPV F 蛋白、hMPV G 蛋白及其對偶基因變異體。

本文提供組合，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及一或多種其他抗病毒抗體，其中該一或多種其他抗病毒抗體為單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 或 Fd'片段。

本文提供醫藥組成物，其含有本文所提供之任何分離之多肽、抗體或其抗原結合片段、本文所提供之任何多價抗體或本文所提供之任何組合及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物經調配成凝膠、軟膏、液體、懸浮液、氣溶膠、錠劑、丸劑、散劑或鼻用噴霧。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物經調配用於經肺、鼻內或非經腸投藥。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物經調配用於單次劑量投藥。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物經調配用於持續釋放。

本文提供醫藥組成物，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及一或多種其他抗病毒抗體。在一些實例中，該等醫藥組成物含有兩種或更多種不同抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，醫藥組成物含有兩種或更多種選自本文所提供之抗體或抗原結合片段的不同抗 RSV 抗體或抗原結合片段。在一些實例中，醫藥組成物含有本文所提供之抗體或

抗原結合片段及選自以下之抗體：帕利珠單抗、莫維珠單抗、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2或其抗原結合片段。在一些實例中，醫藥組成物含有本文所提供之抗體或其抗原結合片段及選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或其抗原結合片段之抗體。在一些實例中，PIV抗原為人類PIV 1型、人類PIV 2型、人類PIV 3型及/或人類PIV 4型抗原。在一些實例中，PIV抗原選自PIV核鞘磷蛋白、PIV融合（F）蛋白、PIV磷蛋白、PIV大（L）蛋白、PIV基質（M）蛋白、PIV血球凝集素-神經胺酸酶（HN）醣蛋白、PIV RNA依賴性RNA聚合酶、PIV Y1蛋白、PIV D蛋白、PIV C蛋白及其對偶基因變異體。在一些實例中，hMPV抗原為hMPV A型或hMPV B型抗原。在一些實例中，hMPV抗原為hMPV A1亞型、hMPV A2亞型、hMPV B1亞型或hMPV B2亞型抗原。在一些實例中，hMPV抗原選自hMPV核蛋白、hMPV磷蛋白、hMPV基質蛋白、hMPV小疏水性蛋白、hMPV RNA依賴性RNA聚合酶、hMPV F蛋白、hMPV G蛋白及其對偶基因變異體。

本文提供醫藥組成物，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及一或

多種其他抗病毒抗體，其中該一或多種其他抗病毒抗體為單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 或 Fd'片段。

本文提供醫藥組成物，其含有本文所提供之分離之多肽、抗體或其抗原結合片段或本文所提供之多價抗體及抗病毒劑。在一些實例中，該抗病毒劑為病毒唑。

本文提供治療個體病毒感染之方法，其涉及向該個體投予治療有效量之本文所提供之醫藥組成物。本文提供治療或抑制個體病毒感染之一或多種症狀的方法，其涉及向該個體投予治療有效量之本文所提供之醫藥組成物。本文亦提供預防個體病毒感染之方法，其涉及向該個體投予治療有效量之本文所提供之醫藥組成物。在一特定實例中，該病毒感染為 RSV 感染。在一特定實例中，該 RSV 感染為上呼吸道感染。

投藥可藉由任何適合之途徑來實現，包括（但不限於）區域性（topically）、非經腸、局部或全身，例如鼻內、肌肉內、皮內、腹膜內、靜脈內、皮下、經口或經肺投藥。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物藉由霧化器或吸入器來投予。本文所提供之醫藥組成物可向任何適合之個體（諸如哺乳動物，例如人類）投予。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物投予人類嬰兒、因 RSV 感染而早產或處於住院風險中之人類嬰兒、老年人、患有囊腫性纖維化、支氣管肺發育不良、先天性心臟病、先天性免疫缺乏、後天性免疫缺乏、白血病或非霍

奇金淋巴瘤之人類個體、或經歷移植（例如骨髓移植或肝臟移植）之人類個體。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物在 RSV 季節期間（例如 10 月至次年 5 月）投予一次、兩次、三次、四次或五次。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物在 RSV 季節之前在一個月、兩個月或三個月內投予一次、兩次、三次、四次或五次。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物可與一或多種抗病毒劑一起投予。在一些實例中，該抗病毒劑為病毒唑。在一些實例中，醫藥組成物及抗病毒劑經調配成單一組成物或各別組成物。在本文所提供之方法中，醫藥組成物及抗病毒劑可依序、同時或間歇投予。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物可與激素療法、免疫療法或消炎劑一起投予。在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物可與一或多種其他抗病毒抗體或其抗原結合片段一起投予。醫藥組成物及一或多種其他抗病毒抗體經調配成單一組成物或各別組成物。醫藥組成物及一或多種其他抗 RSV 抗體可依序、同時或間歇投予。在一些實例中，抗原結合片段為單鏈 Fv（scFv）、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 或 Fd'片段。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物可與一或多種選自例如以下之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之其他抗病毒抗體一起投予：帕利珠單抗、莫維珠單抗、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、

A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2或其抗原結合片段。

在一些實例中，本文所提供之醫藥組成物可與一或多種選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或其抗原結合片段之其他抗病毒抗體一起投予。在一些實例中，PIV抗原為人類PIV 1型、人類PIV 2型、人類PIV 3型及/或人類PIV 4型抗原。在一些實例中，PIV抗原選自PIV核鞘磷蛋白、PIV融合(F)蛋白、PIV磷蛋白、PIV大(L)蛋白、PIV基質(M)蛋白、PIV血球凝集素-神經胺酸酶（HN）醣蛋白、PIV RNA依賴性RNA聚合酶、PIV Y1蛋白、PIV D蛋白、PIV C蛋白及其對偶基因變異體。在一些實例中，hMPV抗原為hMPV A型或hMPV B型抗原。在一些實例中，hMPV抗原為hMPV A1亞型、hMPV A2亞型、hMPV B1亞型或hMPV B2亞型抗原。在一些實例中，hMPV抗原選自hMPV核蛋白、hMPV磷蛋白、hMPV基質蛋白、hMPV小疏水性蛋白、hMPV RNA依賴性RNA聚合酶、hMPV F蛋白、hMPV G蛋白及其對偶基因變異體。

本文提供偵測RSV感染之方法，其涉及（a）使用本文所提供之抗體或其抗原結合片段檢定流體、細胞或組織樣品中RSV抗原之含量；（b）比較所檢定之RSV抗原含量與對照含量，藉此與RSV抗原之對照含量相比所檢定之RSV

抗原含量的增加指示 RSV 感染。在一些實例中，該細胞或組織樣品自人類個體獲得。在一些實例中，細胞或組織樣品為血液、尿、唾液、肺痰、灌洗液或淋巴液樣品。

本文提供編碼本文所提供之多肽、抗體或其抗原結合片段的分離之核酸。本文提供含有編碼本文所提供之多肽、抗體或其抗原結合片段的核酸之載體。

本文提供含有本文所提供之抗體或其抗原結合片段、本文所提供之核酸或本文所提供之載體的分離之細胞。本文所提供之細胞可為例如原核或真核細胞。本文亦提供含有本文所提供之核酸或本文所提供之載體的轉殖基因動物。本文亦提供表現分離之抗體或其抗原結合片段的方法，其涉及在表現所編碼之抗體的條件下或藉由自本文所提供之轉殖基因動物分離抗體或抗原結合片段來培養本文所提供之分離之細胞。在一些實例中，抗體或抗原結合片段自轉殖基因動物之血清或乳汁中分離。

本文提供套組，其含有於一或多個容器中之本文所提供之多肽、抗體或抗原結合片段、本文所提供之多價抗體或本文所提供之組合、及使用說明書。

本文亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段用於預防個體病毒感染的用途。本文亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段用於治療個體病毒感染的用途。本文亦提供本文所提供之抗體或其抗原結合片段用於治療或抑制個體病毒感染之一或多種症狀的用途。

本文亦提供本文所提供之抗體或抗原結合片段用於調

配供預防個體病毒感染之醫藥品的用途。本文亦提供本文所提供之抗體或抗原結合片段用於調配供治療個體病毒感染之醫藥品的用途。本文亦提供本文所提供之抗體或抗原結合片段用於調配供治療或抑制個體病毒感染之一或多種症狀之醫藥品的用途。

本文提供抗 RSV 中和抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體或其抗原結合片段存在下，在超過 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 輪或更多輪病毒複製後，RSV 不產生逃避抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。本文亦提供抗 RSV 中和抗體或其抗原結合片段，其中在該等抗體或其抗原結合片段存在下，在至多 20 輪病毒複製後，RSV 不產生逃避抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。在一些實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段與命名為 30D8 之抗體特異性結合於相同的抗原決定基。在其他實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段命名為 30D8。在一些實例中，抗 RSV 抗體或抗原結合片段特異性結合於 RSV F 蛋白。在其他實例中，抗 RSV 抗體或抗原結合片段為 Fab 或 scFv。

【實施方式】

大綱

A. 定義

B. 概述

1. 呼吸道融合性病毒

C. 抗 RSV 抗體

1. 一般抗體結構及功能域

a. 抗體之結構及功能域

b. 抗體片段

2. 例示性抗 RSV 抗體

a. 衍生物抗體

i. 單鏈抗體

ii. 抗個體遺傳型抗體

iii. 多特異性抗體及抗體多聚化

D. 抗 RSV 抗體之其他修飾

1. 降低免疫原性之修飾

2. Fc 修飾

3. 聚乙二醇化

4. 可偵測部分之結合

5. 治療性部分之結合

6. 改良結合特異性之修飾

E. 分離抗 RSV 抗體之方法

F. 產生抗 RSV 抗體及其經修飾或變異形式之方法及編碼抗體之核酸

1. 核酸

2. 載體

3. 細胞表現系統

a. 原核表現

b. 酵母細胞

c. 昆蟲細胞

d. 哺乳動物細胞

e. 植物

4. 抗體之純化

G. 評估抗 RSV 抗體性質及活性

1. 結合檢定

4. 用於評估抗 RSV 抗體之功效的活體內動物模型

H. 診斷用途

1. 病原性感染之試管內偵測

2. 病原性感染之活體內偵測

3. 監測感染

I. 防治性及治療性用途

1. 用於療法之個體

2. 劑量

3. 投藥途徑

4. 組合療法

a. 用於組合療法之抗病毒抗體

i. 抗 RSV 抗體

ii. 針對其他呼吸道病毒之抗體

5. 基因療法

J. 醫藥組成物、組合及製品/套組

1. 醫藥組成物

2. 製品/套組

3. 組合

K. 實施例

A.定義

除非另有定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有如熟習本發明所屬技術者通常所瞭解的相同含義。除非另外註明，否則本文整個揭示案中所提及之所有專利、專利申請案、公開申請案及公開案、GenBank序列、資料庫、網站及其他公開材料均以全文引用的方式併入本文中。在本文中之術語存在複數個定義的情況下，以本節中之彼等定義為準。當提及URL或其他該種識別符或位址時，應瞭解該等識別符可發生改變且關於網際網路之特定資訊可不斷變化，但等效資訊可藉由搜尋網際網路而找到。對此之提及證明該資訊之可用性及公開傳播。

如本文中所使用，「抗體（antibody）」指免疫球蛋白及免疫球蛋白片段，而無論天然或部分合成或完全合成（諸如重組）產生，包括其含有免疫球蛋白分子之可變區中保持全長免疫球蛋白之至少一部分結合特異性能力的任何片段。因此，抗體包括具有與免疫球蛋白抗原結合域（抗體結合部位）同源或實質上同源的結合域之任何蛋白質。抗體包括抗體片段，諸如抗RSV抗體片段。如本文中所使用，術語抗體因此包括合成抗體、重組產生抗體、多特異性抗體（例如雙特異性抗體）、人類抗體、非人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、細胞內抗體及抗體片段，諸如（但不限於）Fab片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、二硫鍵連接之Fv（dsFv）、Fd片段、Fd'片段、單鏈Fv（scFv）、單鏈Fab（scFab）、雙功能抗體、抗個體遺傳型（抗Id）抗體

或以上任一者之抗原結合片段。本文所提供之抗體包括任何免疫球蛋白類型（例如 IgG、IgM、IgD、IgE、IgA 及 IgY）、任何種類（例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2）或亞類（例如 IgG2a 及 IgG2b）之成員。

如本文中所使用，抗體之「抗體片段（antibody fragment）」或「抗原結合片段（antigen-binding fragment）指全長抗體之任何部分，其小於全長，但含有抗體可變區中結合抗原且因此保持結合特異性及全長抗體之至少一部分特定結合能力之至少一部分（例如一或多個 CDR 及/或一或多個抗體結合部位）。因此，抗原結合片段指含有與衍生得到抗體片段之抗體結合於相同的抗原之抗原結合部分的抗體片段。抗體片段包括由酶處理全長抗體產生之抗體衍生物，以及合成（例如重組）產生之衍生物。抗體片段包括在抗體中。抗體片段之實例包括（但不限於）Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段及其他片段，包括經修飾片段（參見例如 Methods in Molecular Biology, 第 207 卷: Recombinant Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003); 第 1 章; 第 3-25 頁, Kipriyanov）。片段可包括連接在一起（諸如藉由二硫橋鍵及/或藉由肽連接子）之多個鏈。抗體片段一般含有至少 50 個或約 50 個胺基酸且典型地至少 200 個或約 200 個胺基酸。抗原結合片段包括任何抗體片段，當其插入抗體構架（諸如藉由置換相應區域）中時會產生免疫特異性結合（亦即展現至少 10^7-10^8 M^{-1} 或至少約 10^7-10^8 M^{-1} 之 Ka）

於抗原之抗體。

如本文中所使用，「治療性抗體（therapeutic antibody）」指所投予用於治療動物（包括人類）之任何抗體或其抗原結合片段。該等抗體可藉由任何已知產生多肽之方法來製備，且因此，包括（但不限於）重組產生抗體、合成產生抗體及自細胞或組織及其他來源提取之治療性抗體。自任何來源分離或所產生之治療性抗體可為長度不均一的，或在諸如糖基化（亦即碳水化合物含量）之轉譯後修飾方面不同。治療性抗體之不均一性亦可視治療性抗體之來源而不同。因此，提及之治療性抗體指所產生或所分離之不均一群體。當希望均一製備時，將會如此陳述。本文中提及之治療性抗體適當時為其單體、二聚或其他多聚形式。

如本文中所使用，「中和抗體（neutralizing antibody）」為結合於病原體且干擾病原體感染細胞及/或引起個體患病之能力的任何抗體或其抗原結合片段。例示性中和抗體為結合於病毒、細菌及真菌病原體之中和抗體。典型地，本文所提供之中和抗體結合於病原體之表面。在病原體為病毒之實例中，結合於該病毒之中和抗體典型地結合於病毒表面上之蛋白質。視病毒種類而定，表面蛋白質可為殼蛋白（例如無包膜病毒之殼蛋白）或病毒包膜蛋白（例如包膜病毒之病毒包膜蛋白）。在一些實例中，蛋白質為醣蛋白。病毒抑制病毒感染力之能力可例如藉由試管內中和檢定（例如使用 Vero 宿主細胞之空斑減少檢定）來量測。

如本文中所使用，「包膜病毒（enveloped virus）」為具

有外膜或包膜之動物病毒，該外膜或包膜為包圍病毒殼且含有病毒蛋白質之脂質雙層。病毒之包膜蛋白參與感染性粒子之組裝且亦與藉由結合於宿主細胞上存在之受體及誘發病毒包膜與宿主細胞膜之間的融合而達成之病毒進入有關。包膜病毒可呈球形或絲狀（桿狀）。例示性包膜病毒包括（但不限於）疱疹病毒科（Herpesviridae）、痘病毒科（Poxviridae）、嗜肝 DNA 病毒科（Hepadnaviridae）、披膜病毒科（Togaviridae）、沙粒病毒科（Arenaviridae）、黃病毒科（Flaviviridae）、正黏液病毒科（Orthomyxoviridae）、副黏液病毒科（Paramyxoviridae）、布尼亞病毒科（Bunyaviridae）、彈狀病毒科（Rhabdoviridae）、絲狀病毒科（Filoviridae）、冠狀病毒科（Coronaviridae）及博爾納病毒科（Bornaviridae）之成員。呼吸道融合性病毒（RSV）為副黏液病毒科、肺病毒亞科（Pneumovirinae）之負股單股 RNA 包膜病毒。

如本文中所使用，「無包膜病毒（non-enveloped virus）」或「裸病毒（naked virus）」為缺乏病毒包膜之病毒。對於宿主細胞感染，無包膜病毒使用病毒殼之蛋白質來連接於目標細胞。例示性無包膜病毒包括（但不限於）腺病毒科（Adenoviridae）、乳突狀瘤病毒亞科（Papillomavirinae）、細小病毒科（Parvoviridae）、多瘤病毒亞科（Polyomavirinae）、環病毒科（Circoviridae）、呼腸孤病毒科（Reoviridae）、小核糖核酸病毒科（Picornaviridae）、杯狀病毒科（Caliciviridae）及星狀病毒科（Astroviridae）。

如本文中所使用，病原體之「表面蛋白質（surface protein）」為位於病原體外表面上之任何蛋白質。表面蛋白質可部分或完全曝露於外部環境（亦即外表面）。例示性表面蛋白質為膜蛋白，例如位於病毒包膜或細菌外膜表面上之蛋白質（例如膜醣蛋白）。膜蛋白可為跨膜蛋白（亦即穿過脂質雙層之蛋白質）或為非跨膜細胞表面相關蛋白質之蛋白質（例如錨定或共價連接於膜表面，諸如連接於病原體表面上之另一蛋白質）。其他例示性表面蛋白質包括至少部分曝露於外部環境之無包膜包膜病毒之病毒殼蛋白。

如本文中所使用，「單株抗體（monoclonal antibody）」指相同抗體群體，意謂單株抗體群體中之各個別抗體分子均與其他抗體分子相同。此性質與多株抗體群體相反，該群體含有具有複數個不同序列之抗體。單株抗體可藉由許多熟知方法產生（Smith 等人 (2004) *J. Clin. Pathol.* 57, 912-917；及 Nelson 等人，*J Clin Pathol* (2000), 53, 111-117）。舉例而言，單株抗體可由 B 細胞之永生化產生，例如經由與骨髓瘤細胞融合以產生融合瘤細胞系或藉由用諸如 EBV 之病毒感染 B 細胞而產生。亦可使用重組技術以試管內藉由用帶有編碼抗體之人造核苷酸序列的質體使宿主細胞轉型而自宿主細胞之純系群體產生抗體。

如本文中所使用，「習知抗體（conventional antibody）」指含有兩個重鏈（其可以 H 及 H'表示）及兩個輕鏈（其可以 L 及 L'表示）及兩個抗體結合部位之抗體，其中每一重鏈可為保持抗原結合能力之全長免疫球蛋白重鏈或其任何

功能區（例如重鏈包括（但不限於）V_H 鏈、V_H-C_H1 鏈及 V_H-C_H1-C_H2-C_H3 鏈），且每一輕鏈可為全長輕鏈或任何功能區（例如輕鏈包括（但不限於）V_L 鏈及 V_L-C_L 鏈）。每一重鏈（H 及 H'）與一個輕鏈（分別為 L 及 L'）配對。

如本文中所使用，全長抗體為具有兩個全長重鏈（例如 V_H-C_H1-C_H2-C_H3 或 V_H-C_H1-C_H2-C_H3-C_H4）及兩個全長輕鏈（V_L-C_L）及鉸鏈區之抗體，諸如由分泌抗體之 B 細胞天然產生之人類抗體及具有合成產生之相同域的抗體。

如本文中所使用，Fv 抗體片段由以非共價相互作用連接之一個可變重域（V_H）及一個可變輕（V_L）域構成。

如本文中所使用，dsFv 指具有經工程改造之分子間二硫鍵的 Fv，其使 V_H-V_L 對穩定。

如本文中所使用，Fd 片段為抗體中含有抗體重鏈之可變域（V_H）及一個恆定區域（constant region domain）（C_H1）的片段。

如本文中所使用，Fab 片段為用木瓜蛋白酶消化全長免疫球蛋白所產生之抗體片段，或具有合成產生（例如藉由重組方法）之相同結構的片段。Fab 片段含有輕鏈（含有 V_L 及 C_L）及含有重鏈之可變域（V_H）及重鏈之一個恆定區域（C_H1）的另一鏈。

如本文中所使用，$F(ab')_2$ 片段為在 pH 4.0-4.5 下用胃蛋白酶消化免疫球蛋白所產生之抗體片段，或具有合成產生（例如藉由重組方法）之相同結構的片段。$F(ab')_2$ 片段基本上含有兩個 Fab 片段，其中每一重鏈部分含有另外少

數胺基酸，包括形成連接兩個片段之二硫鍵聯的半胱胺酸殘基。

如本文中所使用，Fab'片段為含有一半（一個重鏈及一個輕鏈）$F(ab')_2$片段之片段。

如本文中所使用，Fd'片段為含有$F(ab')_2$片段之一個重鏈部分之抗體片段。

如本文中所使用，Fv'片段為僅含有抗體分子之V_H及V_L域的片段。

如本文中所使用，hsFv 指通常存在於 Fab 片段中之恆定域經雜二聚卷曲螺旋域取代而成之抗體片段（參見例如 Arndt 等人 (2001) *J Mol Biol.* 7:312:221-228）。

如本文中所使用，scFv 片段指含有以任何順序由多肽連接子共價連接之可變輕鏈（V_L）及可變重鏈（V_H）的抗體片段。該連接子具有使得兩個可變域橋連而無實質上干擾之長度。例示性連接子為$(Gly\text{-}Ser)_n$殘基，一些 Glu 或 Lys 殘基分散於整個殘基中以增加溶解性。

如本文中所使用，術語「衍生物（derivative）」指含有抗 RSV 抗體或其片段之胺基酸序列的多肽，其已例如藉由引入胺基酸殘基取代、缺失或添加，藉由使任何類型之分子共價連接於多肽（例如藉由糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、藉由已知保護基/阻隔基衍生化、蛋白水解裂解、連接於細胞配位體或其他蛋白質）而經修飾。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之衍生物可藉由化學修飾，使用熟習此項技術者已知之技術來修飾，包括（但不限於）

特定化學裂解、乙醯化、甲醯化。此外，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之衍生物可含有一或多個非典型胺基酸。典型地，多肽衍生物具有與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段類似或相同的功能（例如中和 RSV）。

如本文中所使用，當提及衍生自另一抗體（諸如單株抗體）之抗體片段時，「衍生自（derived from）」一詞指抗體片段（例如 Fab、F(ab')、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段）之工程改造，其保持原始抗體之結合特異性。該等片段可藉由此項技術中已知之各種方法來衍生，包括（但不限於）酶裂解、化學交聯、重組方法或其組合。一般，所衍生之抗體片段共有相同或實質上相同的親本抗體之重鏈可變區（V_H）及輕鏈可變區（V_L），以使得抗體片段及親本抗體結合相同抗原決定基。

如本文中所使用，「親本抗體（parent antibody）」或「來源抗體（source antibody）」指衍生得到抗體片段（例如 Fab、F(ab')、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段）之抗體。

如本文中所使用，術語「抗原決定基（epitope）」指抗原上結合抗體互補位之任何抗原決定子。抗原決定子典型地含有分子之化學活性表面群（諸如胺基酸或糖側鏈）且典型地具有特定三維結構特徵，以及荷質比特徵。

如本文中所使用，嵌合多肽指含有來自至少兩種不同多肽或來自單一多肽之兩個不相連部分之部分的多肽。因此，嵌合多肽一般包括來自一種多肽之全部或部分的胺基

酸殘基序列及來自另一種不同多肽之全部或部分的胺基酸序列。兩個部分可直接或間接連接且可經由肽鍵、其他共價鍵或具有足以在平衡條件及生理條件下（諸如在等張 pH 7 緩衝生理食鹽水中）維持嵌合多肽之實質部分之完整性的強度之其他非共價相互作用連接。出於本文之目的，嵌合多肽包括含有抗 RSV 抗體之全部或部分連接於另一多肽（例如多聚化域、異源性免疫球蛋白恆定域或構架區或診斷性或治療性多肽）之多肽。

如本文中所使用，融合蛋白為經工程改造以含有對應於兩種不同多肽之胺基酸序列的多肽，該等胺基酸序列連接在一起，諸如自沿載體長度含有彼此極接近（例如鄰接）之編碼兩種多肽之兩種核酸的載體表現融合蛋白。一般，本文所提供之融合蛋白指含有具有抗體或其抗原結合片段之胺基酸序列的多肽及具有異源多肽或肽（例如診斷性或治療性多肽）之胺基酸序列的多肽或肽之多肽。因此，融合蛋白指含有直接連接或經由肽鍵間接連接之兩種或更多種蛋白質或肽或來自其之部分的嵌合蛋白。兩種分子可在構築體中鄰接或由連接子或間隔子多肽分隔。該間隔子可編碼改變多肽性質（諸如溶解性或細胞內遷移）之多肽。

如本文中所使用，「連接子（linker）」或「間隔子（spacer）」肽指連接兩個多肽序列（或編碼該胺基酸序列之核酸）之短胺基酸序列。「肽連接子（Peptide linker）」指連接兩個多肽序列之短胺基酸序列。例示性多肽連接子為使肽轉導域連接於抗體之連接子或在合成抗體片段（諸如

scFv 片段）中連接兩個抗體鏈之連接子。連接子為熟知的且任何已知連接子均可用於所提供之方法中。例示性多肽連接子為$(Gly\text{-}Ser)_n$胺基酸序列，一些 Glu 或 Lys 殘基分散於整個胺基酸序列中以增加溶解性。本文描述其他例示性連接子；任何此等及其他已知連接子均可用於所提供之組成物及方法。

如本文中所使用，「抗體鉸鏈區（antibody hinge region）」或「鉸鏈區（hinge region）」指天然存在於 γ、δ 及 α 抗體同型之重鏈中位於 C_H1 與 C_H2 域之間的多肽區，其與其他抗體域無同源性。此區富含脯胺酸殘基且賦予 IgG、IgD 及 IgA 抗體可撓性，允許 Fab 部分之兩個「臂」（各含有一個抗體結合部位）移動，從而當其結合抗原時彼此呈現各種角度。此可撓性允許 Fab 臂移動以對準抗體結合部位，從而與細胞表面或其他抗原上之抗原決定基相互作用。鉸鏈區中之兩個鏈間二硫鍵使兩個重鏈間之相互作用穩定。在本文所提供之一些具體實例中，合成產生之抗體片段含有一或多個鉸鏈區，例如經由兩個抗體鏈間之相互作用提高穩定性。鉸鏈區為例示性二聚化域。

如本文中所使用，雙功能抗體為二聚 scFv；與 scFv 相比，雙功能抗體典型地具有較短肽連接子，且優先二聚化。

如本文中所使用，人類化抗體指經修飾以包括「人類」胺基酸序列以使得投予人類不會引起免疫反應之抗體。人類化抗體典型地含有來源於非人類物種免疫球蛋白之互補決定區（CDR）及主要來源於人類免疫球蛋白之抗體分子剩

餘部分。製備該等抗體之方法為已知的。舉例而言，編碼單株抗體之 DNA 可藉由重組 DNA 技術改變以編碼非可變區之胺基酸組成基於人類抗體之抗體。鑑別該等區域之方法為已知的，包括電腦程式，其設計成鑑別免疫球蛋白之可變及非可變區。

如本文中所使用，個體遺傳型指對免疫球蛋白分子之可變區具有特異性之一或多個抗原決定子的集合。

如本文中所使用，抗個體遺傳型抗體指針對抗體或 T 細胞受體之序列之抗原特異性部分的抗體。原則上，抗個體遺傳型抗體抑制特異性免疫反應。

如本文中所使用，Ig 域為如此由熟習此項技術者識別之域，其特徵為稱為免疫球蛋白（Ig）摺疊之結構，該結構含有兩個 β 摺疊片，各含有由環連接之胺基酸反平行 β 股。Ig 摺疊中之兩個 β 片藉由疏水性相互作用及保守性鏈內二硫鍵而夾在一起。抗體鏈中之個別免疫球蛋白域另外可基於功能加以區分。舉例而言，輕鏈含有一個可變區域（variable region domain）（V_L）及一個恆定區域（C_L），而重鏈含有一個可變區域（V_H）及三個或四個恆定區域（C_H）。V_L、C_L、V_H 及 C_H 域各為免疫球蛋白域之實例。

如本文中所使用，可變域或可變區為抗體重鏈或輕鏈之特異性 Ig 域，其含有在不同抗體間變化之胺基酸序列。每一輕鏈及每一重鏈各具有一個可變區域，分別為 V_L 及 V_H。可變域提供抗原特異性，且因此負責抗原識別。每一可變區含有作為抗原結合部位域及構架區（FR）之一部分

的 CDR。

如本文中所使用，「抗原結合域（antigen-binding domain）」、「抗原結合部位（antigen-binding site）」、「抗原組合部位（antigen combining site）」及「抗體結合部位（antibody combining site）」同義地用於指抗體中識別同源抗原且實體上與其相互作用之域。天然習知全長抗體分子具有兩個習知抗原結合部位，各含有重鏈可變區之部分及輕鏈可變區之部分。習知抗原結合部位含有連接可變區域中之反平行 β 股的環。抗原組合部位可含有可變區域之其他部分。每一習知抗原結合部位各含有三個來自重鏈之高變區及三個來自輕鏈之高變區。高變區亦稱為互補決定區（CDR）。

如本文中所使用，「高變區（hypervariable region）」、「HV」、「互補決定區（complementarity-determining region）」及「CDR」及「抗體 CDR（antibody CDR）」可互換地用於指每一可變區中一起形成抗體之抗原結合部位的複數個部分之一。每一可變區域含有三個 CDR，稱為 CDR1、CDR2 及 CDR3。三個 CDR 沿線性胺基酸序列為不相連的，但在經摺疊多肽中為接近的。CDR 位於連接可變域之 β 片之平行股的環中。如本文所述，熟習此項技術者已知且可基於 Kabat 或 Chothia 編號鑑別 CDR（參見例如 Kabat, E.A.等人 (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 出版號 91-3242，及 Chothia, C.等人 (1987) *J. Mol. Biol.*

196:901-917)。

如本文中所使用，構架區（FR）為抗體可變區域中位於β片中之域；就胺基酸序列而言，與高變區相比，FR區之保守性相對更大。

如本文中所使用，「恆定區（constant region）」域為抗體重鏈或輕鏈中含有與可變區域相比保守性相對更大的胺基酸序列之域。在習知全長抗體分子中，每一輕鏈具有單一輕鏈恆定區（C_L）域且每一重鏈含有一或多個重鏈恆定區（C_H）域，其包括 C_H1、C_H1、C_H2、C_H3 及 C_H4。全長 IgA、IgD 及 IgG 同型含有 C_H1、C_H2、C_H3 及鉸鏈區，而 IgE 及 IgM 含有 C_H1、C_H2、C_H3 及 C_H4。C_H1 及 C_L 域延長抗體分子之 Fab 臂，因此促進與抗原之相互作用及抗體臂之旋轉。抗體恆定區可發揮效應功能，諸如（但不限於）清除抗體特異性結合之抗原、病原體及毒素，例如經由與各種細胞、生物分子及組織相互作用。

如本文中所使用，抗體之功能區為抗體中含有至少抗體之 V_H、V_L、C_H（例如 C_H1、C_H2 或 C_H3）、C_L 或鉸鏈區域（hinge region domain）或至少其功能區的一部分。

如本文中所使用，V_H 域之功能區為完整 V_H 域中保留完整 V_H 域之至少一部分結合特異性（例如藉由保留完整 V_H 域之一或多個 CDR）的至少一部分，以使得單獨 V_H 域之功能區或該功能區與另一抗體域（例如 V_L 域）或其區之組合結合於抗原。V_H 域之例示性功能區為含有 V_H 域之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 的區。

如本文中所使用，V_L域之功能區為完整V_L域中保留完整V_L域之至少一部分結合特異性（例如藉由保留完整V_L域之一或多個CDR）的至少一部分，以使得單獨V_L域之功能區或該功能區與另一抗體域（例如V_H域）或其區之組合結合於抗原。V_L域之例示性功能區為含有V_L域之CDR1、CDR2及/或CDR3的區。

如本文中所使用，關於抗體或其抗原結合片段，「特異性結合」或「免疫特異性結合」在本文中可互換使用且係指抗體或抗原結合片段與同源抗原藉由抗體之抗體結合部位與抗原之間的非共價相互作用來形成一或多個非共價鍵之能力。抗原可為分離之抗原或以病毒形式呈現。典型地，免疫特異性結合（或特異性結合）於病毒抗原或病毒之抗體為以約1×10^7 M^{-1}或1×10^8 M^{-1}或更高、或1×10^7 M^{-1}或1×10^8 M^{-1}或更高的之親和力常數Ka(或1×10^{-7} M或1×10^{-8} M或1×10^{-8} M以下之解離常數（K_d））結合於病毒抗原（或病毒中之抗原或病毒）之抗體。親和力常數可藉由用於抗體反應之標準動力學方法來測定，例如免疫檢定、表面電漿子共振（SPR）（Rich及Myszka (2000) *Curr. Opin. Biotechnol* 11:54；Englebienne (1998) *Analyst.* 123:1599）、等溫滴定熱量測定（ITC）或此項技術中已知之其他動力學相互作用檢定（參見例如Paul編, Fundamental Immunology, 第2版, Raven Press, New York, 第332-336頁 (1989)；亦參見美國專利第7,229,619號，其描述用於計算抗RSV抗體之結合親和力的例示性SPR及ITC方法）。用於結合速率之

實時偵測及監測的儀器及方法為已知的且可購得（例如 BiaCore 2000, Biacore AB, Upsala, Sweden and GE Healthcare Life Sciences; Malmqvist (2000) *Biochem. Soc. Trans.* 27:335）。免疫特異性結合於病毒抗原（或病毒）之抗體可以相等或較低結合親和力結合於其他肽、多肽或蛋白質或病毒。典型地，本文所提供之免疫特異性結合於 RSV F 蛋白（或 RSV 病毒）的抗體或其抗原結合片段不與其他抗原交叉反應，或以實質上（至少 10-100 倍）較低親和力與該等抗原交叉反應。免疫特異性結合於特定病毒抗原（例如 RSV F 蛋白）之抗體或抗原結合片段可例如藉由免疫檢定（諸如放射免疫檢定（RIA）、酶聯免疫吸附檢定（ELISA））、表面電漿子共振或熟習此項技術者已知之其他技術來鑑別。如使用諸如（但不限於）免疫檢定、表面電漿子共振或熟習此項技術者已知之其他技術的實驗技術所測定，免疫特異性結合於 RSV F 蛋白上之抗原決定基的抗體或其抗原結合片段典型地為結合於抗原決定基（蛋白質或病毒中呈現）之結合親和力高於結合於任何交叉反應性抗原決定基之結合親和力的抗體或其抗原結合片段。免疫特異性結合於分離之 RSV 蛋白（亦即重組產生蛋白）（諸如 RSV F 蛋白）不一定意謂抗體將展現相同的對病毒之免疫特異性結合及/或中和。該等量測及性質不同。可測定抗體或抗原結合片段對於病毒或如病毒中呈現之抗原的親和力。出於本文之目的，當描述親和力或相關術語時，將鑑別諸如分離之蛋白質或病毒的目標。

如本文中所使用，術語「表面電漿子共振（surface plasmon resonance）」指允許藉由例如使用 BiaCore 系統（GE Healthcare Life Sciences）偵測生物感測器基質中之蛋白質濃度變化來分析實時相互作用的光學現象。

如本文中所使用，「多價（multivalent）」抗體為含有兩個或更多個抗原結合部位之抗體。多價抗體涵蓋二價、三價、四價、五價、六價、七價或更高價數抗體。

如本文中所使用，「單特異性（monospecific）」為含有兩個或更多個抗原結合部位之抗體，其中每一抗原結合部位免疫特異性結合於相同抗原決定基。

如本文中所使用，「多特異性（multispecific）」抗體為含有兩個或更多個抗原結合部位之抗體，其中至少兩個抗原結合部位免疫特異性結合於不同抗原決定基。

如本文中所使用，「雙特異性（bispecific）」抗體為含有兩個或更多個抗原結合部位且可免疫特異性結合於兩個不同抗原決定基之多特異性抗體。「三特異性（trispecific）」抗體為含有三個或更多個抗原結合部位且可免疫特異性結合於三個不同抗原決定基之多特異性抗體，「四特異性（tetraspecific）」抗體為含有四個或更多個抗原結合部位且可免疫特異性結合於四個不同抗原決定基之多特異性抗體，諸如此類。

如本文中所使用，「異型二價（heterobivalent）」抗體為含有兩個抗原結合部位之雙特異性抗體，其中每一抗原結合部位免疫特異性結合於不同抗原決定基。

如本文中所使用，「同型二價（homobivalent）」抗體為含有兩個抗原結合部位之單特異性抗體，其中每一抗原結合部位免疫特異性結合於相同抗原決定基。同型二價抗體包括（但不限於）習知全長抗體、工程改造或合成全長抗體、兩個相同抗原結合片段之任何多聚體、或含有相同抗原結合域之兩個抗原結合片段之任何多聚體。

如本文中所使用，多聚化域指提高多肽分子與一或多種其他多肽分子之穩定相互作用的胺基酸序列，該等多肽分子各含有互補多聚化域，其可為相同或不同多聚化域以與第一域形成穩定多聚體。一般，多肽直接或間接連接於多聚化域。例示性多聚化域包括免疫球蛋白序列或其一部分、白胺酸拉鏈、疏水性區、親水性區及相容蛋白質-蛋白質相互作用域。多聚化域例如可為免疫球蛋白恆定區或恆定域，例如來自 IgG（包括 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞型）、IgA、IgE、IgD 及 IgM 及其經修飾形式之 Fc 域或其一部分。

如本文中所使用，二聚化域為有助於兩個多肽序列（諸如（但不限於）抗體鏈）之間相互作用的多聚化域。二聚化域包括（但不限於）含有有助於形成兩個多肽序列之間的二硫鍵之半胱胺酸殘基之胺基酸序列，諸如全長抗體鉸鏈區之全部或部分；或一或多個二聚化序列，其為已知促進多肽（例如白胺酸拉鏈、GCN4 拉鏈）之間相互作用的胺基酸序列。

如本文中所使用，「Fc」或「Fc 區（Fc region）」或「Fc 域（Fc domain）」指含有抗體重鏈之恆定區的多肽，其不包

括第一恆定區免疫球蛋白域。因此，Fc 指 IgA、IgD 及 IgE 之最後二個恆定區免疫球蛋白域，或 IgE 及 IgM 之最後三個恆定區免疫球蛋白域。視情況，Fc 域可包括位於此等域之 N 端的可撓性鉸鏈之全部或部分。對於 IgA 及 IgM，Fc 可包括 J 鏈。對於 IgG 之例示性 Fc 域，Fc 含有免疫球蛋白域 Cγ2 及 Cγ3，及視情況存在之 Cγ1 與 Cγ2 之間的鉸鏈之全部或部分。Fc 區之邊界可改變，但典型地包括鉸鏈區之至少一部分。另外，Fc 亦包括任何對偶基因或物種變異體或任何變異體或經修飾形式，諸如改變 FcR 結合或改變 Fc 介導性效應功能之任何變異體或經修飾形式。

如本文中所使用，「Fc 嵌合體（Fc chimera）」指一或多個多肽直接或間接連接於 Fc 區或其衍生物而成之嵌合多肽。典型地，Fc 嵌合體組合免疫球蛋白之 Fc 區與另一多肽（例如抗 RSV 抗體片段）。Fc 多肽衍生物或經修飾 Fc 多肽為熟習此項技術者所已知。

如本文中所使用，「蛋白質轉導域（protein transduction domain）」或「PTD」為可與蛋白質（諸如本文所提供之抗體）結合以促進蛋白質連接於目標細胞及/或攝取至目標細胞中之肽域。

如本文中所使用，「標籤（tag）」或「抗原決定基標籤（epitope tag）」指典型地添加至多肽（諸如本文所提供之抗體）之 N 或 C 端的胺基酸序列。包括與多肽融合之標籤可有助於多肽純化及/或偵測。典型地，標籤或標籤多肽指如下多肽：具有足夠殘基以提供由抗體識別之抗原決定基或

可用以偵測或純化，仍足夠短以使得其不會干擾其所連接之嵌合多肽的活性。標籤多肽典型地足夠獨特，因此特異性結合於其之抗體並不實質上與其所連接之多肽中之抗原決定基交叉反應。適合之標籤多肽一般具有至少 5 或 6 個胺基酸殘基且通常為約 8-50 個胺基酸殘基，典型地為 9-30 個殘基。標籤可連接於多聚體中之一或多個嵌合多肽且允許偵測多聚體或其自樣品或混合物回收。該等標籤為眾所周知的且可容易合成及設計。例示性標籤多肽包括用於親和純化之標籤多肽，包括 His 標籤、流行性感冒血球凝集素（HA）標籤多肽及其抗體 12CA5（Field 等人 (1988) *Mol. Cell. Biol. 8*:2159-2165）；c-myc 標籤及其 8F9、3C7、6E10、G4、B7 及 9E10 抗體（參見例如 Evan 等人 (1985) *Molecular and Cellular Biology 5* :3610-3616）；及單純疱疹病毒醣蛋白 D（gD）標籤及其抗體（Paborsky 等人 (1990) *Protein Engineering 3*:547-553 (1990)）。用於偵測標記抗原決定基之抗體的抗體在本文中典型地稱為二級抗體。

如本文中所使用，「多肽（polypeptide）」指共價連接之兩個或更多個胺基酸。術語「多肽」及「蛋白質（protein）」在本文中可互換使用。

如本文中所使用，「肽（peptide）」指長度為 2 個至約 40 個或 40 個胺基酸之多肽。

如本文中所使用，「胺基酸（amino acid）」為含有胺基及羧酸基之有機化合物。多肽含有兩個或更多個胺基酸。出於本文之目的，所提供抗體中所含之胺基酸包括二十種

天然存在之胺基酸（表 1）、非天然胺基酸及胺基酸類似物（例如 α-碳具有側鏈之胺基酸）。如本文中所使用，根據熟知之三字母或單字母縮寫（參見表 1）鑑別本文中出現之多肽的各種胺基酸序列中存在之胺基酸。各種核酸分子及片段中存在之核苷酸以此項技術中常用之標準單字母名稱命名。

如本文中所使用，「胺基酸殘基（amino acid residue）」指多肽在其肽鍵聯處經化學消化（水解）時所形成之胺基酸。本文所述之胺基酸殘基一般呈「L」異構形式。可用呈「D」異構形式之殘基取代任何 L-胺基酸殘基，只要多肽保留所需功能性質即可。NH_2 指存在於多肽胺基端之自由胺基。COOH 指存在於多肽羧基端之自由羧基。與 *J. Biol. Chem.*, 243:3557-59 (1968)中所述及 37 C.F.R. §§ 1.821 - 1.822 所採用之標準多肽命名法一致，胺基酸殘基之縮寫展示於表 1 中：

表 1-對應表

符號		
1 字母	**3 字母**	**胺基酸**
Y	Tyr	酪胺酸
G	Gly	甘胺酸
F	Phe	苯丙胺酸
M	Met	甲硫胺酸
A	Ala	丙胺酸
S	Ser	絲胺酸
I	Ile	異白胺酸
L	Leu	白胺酸
T	Thr	蘇胺酸
V	Val	纈胺酸
P	Pro	脯胺酸

符號		
K	Lys	離胺酸
H	His	組胺酸
Q	Gln	麩醯胺酸
E	Glu	麩胺酸
Z	Glx	麩胺酸及/或麩醯胺酸
W	Trp	色胺酸
R	Arg	精胺酸
D	Asp	天冬胺酸
N	Asn	天冬醯胺
B	Asx	天冬胺酸及/或天冬醯胺
C	Cys	半胱胺酸
X	Xaa	未知或其他胺基酸

本文中由式表示之所有胺基酸殘基序列均在胺基端至羧基端之習知方向上具有左至右位向。另外，「胺基酸殘基」一詞經定義包括對應表（表 1）中所列之胺基酸、經修飾、非天然及罕見的胺基酸。此外，胺基酸殘基序列之開始或末端處的虛線指示鍵結於一或多個胺基酸殘基之另一序列或胺基端基團（諸如 NH_2）或羧基端基團（諸如 COOH）之肽鍵。

在肽或蛋白質中，胺基酸之適合的保守性取代為熟習此項技術者所已知且一般可在不改變所得分子生物活性之情況下進行。熟習此項技術者認識到，一般而言，多肽之非必需區中的單一胺基酸取代並不實質上改變生物活性（參見例如 Watson 等人, *Molecular Biology of the Gene*, 第 4 版, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. co., 第 224 頁）。

該等取代可根據如下表 2 中所陳述之例示性取代來進行：

表 2

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

其他取代亦為允許的且可憑經驗或根據其他已知保守性或非保守性取代來確定。

如本文中所使用，「天然存在之胺基酸（naturally occurring amino acids）」指多肽中存在之 20 種 L-胺基酸。

如本文中所使用，術語「非天然胺基酸（non-natural amino acid）」指具有類似於天然胺基酸之結構但結構上已經修飾成模擬天然胺基酸之結構及活性的有機化合物。因此，非天然存在之胺基酸包括例如除 20 種天然存在之胺基酸外的胺基酸或胺基酸類似物，且包括（但不限於）胺基酸之 D-立體異構體（isostereomer）。例示性非天然胺基酸為熟習此項技術者所已知，且包括（但不限於）2-胺基己二酸（Aad）、3-胺基己二酸（Baad）、β-丙胺酸/β-胺基-丙酸

（Bala）、2-胺基丁酸（Abu）、4-胺基丁酸/哌啶酸（4Abu）、6-胺基己酸（Acp）、2-胺基庚酸（Ahe）、2-胺基異丁酸（Aib）、3-胺基異丁酸（Baib）、2-胺基庚二酸（Apm）、2,4-二胺基丁酸（Dbu）、鎖鏈素（Des）、2,2'-二胺基庚二酸（Dpm）、2,3-二胺基丙酸（Dpr）、N-乙基甘胺酸（EtGly）、N-乙基天冬醯胺（EtAsn）、羥離胺酸（Hyl）、別羥離胺酸（Ahyl）、3-羥脯胺酸（3Hyp）、4-羥脯胺酸（4Hyp）、異鎖鏈素（Ide）、別異白胺酸（Aile）、N-甲基甘胺酸、肌胺酸（MeGly）、N-甲基異白胺酸（MeIle）、6-N-甲基離胺酸（MeLys）、N-甲基纈胺酸（MeVal）、正纈胺酸（Nva）、正白胺酸（Nle）及鳥胺酸（Orn）。

如本文中所使用，「天然多肽（native polypeptide）」或「天然核酸（native nucleic acid）」分子分別為自然界中可見之多肽或核酸分子。天然多肽或核酸分子可為多肽或核酸分子之野生型形式。天然多肽或核酸分子可為多肽之主要形式，或其任何對偶基因或其他天然變異體。與天然多肽及核酸分子相比，本文所提供之變異多肽及核酸分子可具有修飾。

如本文中所使用，多肽或核酸分子之野生型形式為由基因或由基因編碼之編碼序列編碼之形式。典型地，基因或由其編碼之分子的野生型形式不含有突變或改變功能或結構之其他修飾。術語野生型亦涵蓋具有如在物種間發生之對偶基因變異的形式。如本文中所使用，多肽或核酸分子之主要形式指呈由基因產生之主要形式的分子形式。「主

要形式(predominant form)」隨來源不同而變化。舉例而言，不同細胞或組織類型可產生不同形式之多肽，例如藉由替代性剪接及/或藉由替代性蛋白質加工來實現。在每一細胞或組織類型中，不同多肽可為「主要形式」。

如本文中所使用，「對偶基因變異體(allelic variant)」或「對偶基因變異(allelic variation)」指佔據同一染色體基因座之基因的兩個或更多個替代形式中之任一者。對偶基因變異經由突變天然出現，且會導致群體中之表型多形現象。基因突變可為沉默的(所編碼之多肽無變化)或可編碼具有改變之胺基酸序列的多肽。術語「對偶基因變異體」亦在本文中用於表示由基因之對偶基因變異體編碼的蛋白質。典型地，基因之提及形式編碼來自物種群體或單個提及成員之多肽的野生型形式及/或主要形式。典型地，包括物種間之變異體的對偶基因變異體與來自同一物種之野生型及/或主要形式典型地具有至少80%、85%、90%、95%或更高或約80%、85%、90%、95%或更高的胺基酸一致性；一致性程度視基因及比較為種間或種內而定。一般，種內對偶基因變異體與野生型及/或主要形式具有至少80%、85%、90%或95%或更高的一致性或約80%、85%、90%或95%或更高的一致性，包括與多肽之野生型及/或主要形式具有96%、97%、98%、99%或更高的一致性。本文中提及之對偶基因變異體一般指同一物種之成員間的蛋白質變異體。

如本文中所使用，「對偶基因(allele)」在本文中可與

「對偶基因變異體」互換使用，指基因或其一部分之替代形式。對偶基因佔據同源染色體上之同一基因座或位置。當個體具有基因之兩個相同對偶基因時，該個體稱為該基因或對偶基因之同型接合子。當個體具有基因之兩個不同對偶基因時，該個體稱為該基因之異形接合子。特定基因之對偶基因可在單個核苷酸或數個核苷酸中互不相同，且可包括核苷酸之取代、缺失及插入。基因之對偶基因亦可為含有突變之基因形式。

如本文中所使用，「物種變異體（species variants）」指不同物種間之多肽變異體，包括不同哺乳動物物種（諸如小鼠及人類）及微生物物種（諸如病毒及細菌）。

如本文中所使用，多肽「域（domain）」為多肽中結構上及/或功能上可區分或可定義之一部分（具有三個或更多個、一般5個、10個或更多個胺基酸之序列）。例示性多肽域為多肽中可形成多肽中之獨立摺疊結構的一部分，其由一或多個結構基元（例如由環區連接之α螺旋及/或β股之組合）構成及/或藉由特定功能活性（諸如酶活性、二聚化或抗原結合）識別。多肽可具有一或多個、典型地多於一個不同域。舉例而言，多肽可具有一或多個結構域及一或多個功能域。單一多肽域可基於結構及功能加以區分。域可涵蓋相連的線性胺基酸序列。或者，域可涵蓋複數個不相連胺基酸部分，其沿多肽之線性胺基酸序列為不相連的。典型地，多肽含有複數個域。舉例而言，抗體分子之每一重鏈及每一輕鏈含有複數個免疫球蛋白（Ig）域，每一

域之長度為約 110 個胺基酸。

熟習此項技術者熟悉多肽域且可根據與其他該等域之結構及/或功能同源性來鑑別該等域。本文中為了進行例示，提供定義，但應瞭解以名稱識別特定域完全在此項技術中之能力範圍內。需要時，可使用適當軟體來鑑別域。

如本文中所使用，多肽之功能區為多肽中含有至少一個功能域（其賦予特定功能，諸如與生物分子相互作用之能力，例如經由抗原結合、DNA 結合、配位體結合或二聚化，或藉由酶活性，例如激酶活性或蛋白水解活性）之區域；多肽之例示性功能區為抗體域，諸如 V_H、V_L、C_H、C_L 及其部分，諸如 CDR（包括 CDR1、CDR2 及 CDR3）或抗原結合部分（諸如抗體結合部位）。

如本文中所使用，多肽之結構區為多肽中含有至少一個結構域之區域。

如本文中所使用，多肽（諸如抗體）之「性質（property）」指多肽所展現之任何性質，包括（但不限於）結合特異性、結構構型或構形、蛋白質穩定性、對蛋白水解之抗性、構形穩定性、熱耐受性及對 pH 值條件之耐受性。性質變化可改變多肽之「活性」。舉例而言，抗體多肽之結合特異性變化可改變結合抗原之能力，及/或各種結合活性（諸如親和力或親和性），或多肽之活體內活性。

如本文中所使用，多肽（諸如抗體）之「活性（activity）」或「功能活性（functional activity）」指多肽所展現之任何活性。該等活性可憑經驗確定。例示性活性包括（但不限

於）與生物分子相互作用之能力，例如經由抗原結合、DNA結合、配位體結合或二聚化、酶活性（例如激酶活性或蛋白水解活性）。對於抗體（包括抗體片段），活性包括（但不限於）特異性結合特定抗原之能力；抗原結合之親和力，例如高或低親和力；抗原結合之親和性，例如高或低親和性；締合速率；解離速率；效應功能，諸如促進抗原中和或清除之能力；病毒中和；及活體內活性，諸如預防病原體感染或侵襲、或促進清除、或滲透體內特定組織或流體或細胞之能力。可使用公認之檢定來試管內或活體內評估活性，諸如 ELISA、流動式細胞測量術、表面電漿子共振或量測締合或解離速率之等效檢定、免疫組織化學及免疫螢光組織學及顯微法、基於細胞之檢定、流動式細胞測量術及結合檢定（例如淘選檢定）。舉例而言，對於抗體多肽，可如下評估活性：試管內量測結合親和力、親和性及/或結合係數（例如針對締合/解離速率）及其他活性，或活體內量測各種效應，諸如免疫效應，例如抗原清除、抗體滲透或定位於組織中、針對疾病（例如感染）之保護、血清或其他流體抗體效價，或進行此項技術中熟知之其他檢定。該等檢定之結果指示，多肽展現之活性可能與活體內多肽活性有關，其中活體內活性可稱為治療性活性或生物活性。經修飾多肽之活性可為未經修飾多肽之活性的任何百分比值，包括（但不限於）與未經修飾多肽相比為活性之1%、活性之2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或更高。測定經修飾（例如變異）抗體之功能或活性的檢定為此項技術所熟知。

如本文中所使用，「治療性活性（therapeutic activity）」指治療性多肽之活體內活性。一般，治療性活性為用於治療疾病或病狀之活性。經修飾多肽之治療性活性可為未經修飾多肽之治療性活性的任何百分比值，包括（但不限於）與未經修飾多肽相比為活性之1%、治療性活性之2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或更高。

如本文中所使用，「展現至少一種活性（exhibits at least one activity）」或「保留至少一種活性（retains at least one activity）」指與不含有修飾之目標或未經修飾多肽相比，經修飾多肽，諸如根據所提供方法產生之變異多肽，諸如經修飾（例如變異）抗體或其他治療性多肽（例如經修飾抗RSV抗體或其抗原結合片段）所展現之活性。保留目標多肽之活性的經修飾或變異多肽可展現改良之活性或維持未經修飾多肽之活性。在一些情況下，經修飾或變異多肽可保留與目標或未經修飾多肽相比增加之活性。在一些情況下，經修飾或變異多肽可保留與未經修飾或目標多肽相比降低之活性。經修飾或變異多肽之活性可為未經修飾或目標多肽之活性的任何百分比值，包括（但不限於）與未經修飾或目標多肽相比為活性之1%、活性之2%、3%、4%、

5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、100%、200%、300%、400%、500%或更高。在其他具體實例中，活性變化為未經修飾或目標多肽之至少約2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍或更大倍數。針對活性保留之檢定視待保留之活性而定。該等檢定可試管內或活體內進行。可例如使用此項技術中已知及以下實施例中對於活性所述之檢定來量測活性，諸如（但不限於）ELISA及淘選檢定。與未經修飾或目標多肽相比，經修飾或變異多肽之活性亦可就投予多肽後之活體內治療性或生物活性或結果進行評估。

如本文中所使用，術語「評估（assessing）」意欲包括在獲得樣品中存在之蛋白酶或其域之活性的絕對值以及獲得指示活性程度之指數、比率、百分比、視覺或其他值之意義上之定量及定性測定。評估可為直接或間接的，當然，實際偵測之化學物質不必為蛋白水解產物本身，但可例如為其衍生物或其他一些物質。舉例而言，偵測補體蛋白之裂解產物，諸如利用SDS-PAGE及用庫馬斯藍（Coomassie blue）進行蛋白質染色。

如本文中所使用，「核酸（nucleic acid）」指至少兩個連接之核苷酸或核苷酸衍生物，包括連接在一起（典型地由磷酸二酯鍵聯）之去氧核糖核酸（DNA）與核糖核酸

（RNA）。術語「核酸」亦包括核酸類似物，諸如肽核酸（PNA）、硫代磷酸酯 DNA 及其他該等類似物及衍生物或其組合。核酸亦包括含有例如核苷酸類似物或除磷酸二酯鍵外之「主鏈」鍵的 DNA 及 RNA 衍生物，該「主鏈」鍵為例如磷酸三酯鍵、胺基磷酸酯鍵、硫代磷酸酯鍵、硫酯鍵或肽鍵（肽核酸）。該術語亦包括作為等效物之由核苷酸類似物、單股（有義或反義）及雙股核酸製成之 RNA 或 DNA 的衍生物、變異體及類似物。去氧核糖核苷酸包括去氧腺苷、去氧胞苷、去氧鳥苷及去氧胸苷。對於 RNA，尿嘧啶鹼基為尿苷。

核酸可含有核苷酸類似物，包括例如質量改變之核苷酸，其允許核酸分子之質量差異；含有可偵測標記（諸如螢光、放射性、發光或化學發光標記）之核苷酸，其允許偵測核酸分子；或含有活性基團（諸如生物素或巯基）之核苷酸，其有助於將核酸分子固定於固體支撐物。核酸亦可含有一或多種可選擇性裂解之主鏈鍵，例如可以化學方法、以酶方法或以光解方法裂解。舉例而言，核酸可包括一或多種去氧核糖核苷酸，隨後為一或多種核糖核苷酸，其後可為一或多種去氧核糖核苷酸，該序列可藉由鹼基水解在核糖核苷酸序列處裂解。核酸亦可含有一或多種對裂解具有相對抗性之鍵，例如嵌合寡核苷酸引子，其可包括由肽核酸鍵連接之核苷酸及至少一個在 3'端由磷酸二酯鍵或其他適合之鍵連接的核苷酸，且能夠由聚合酶延長。肽核酸序列可使用熟知方法製備（參見例如 Weiler 等人 (1997)

Nucleic Acids Res. 25:2792-2799)。

如本文中所使用，術語「聚核苷酸（polynucleotide）」及「核酸分子（nucleic acid molecule）」指含有至少兩個連接之核苷酸或核苷酸衍生物的寡聚物或聚合物，包括連接在一起（典型地由磷酸二酯鍵聯）之去氧核糖核酸（DNA）與核糖核酸（RNA）。聚核苷酸亦包括含有例如核苷酸類似物或除磷酸二酯鍵外之「主鏈」鍵的 DNA 及 RNA 衍生物，該「主鏈」鍵為例如磷酸三酯鍵、胺基磷酸酯鍵、硫代磷酸酯鍵、硫酯鍵或肽鍵（肽核酸）。聚核苷酸（核酸分子）包括單股及/或雙股聚核苷酸，諸如去氧核糖核酸（DNA）及核糖核酸（RNA），以及 RNA 或 DNA 之類似物或衍生物。該術語亦包括作為等效物之由核苷酸類似物、單股（有義或反義）及雙股聚核苷酸製成之 RNA 或 DNA 的衍生物、變異體及類似物。去氧核糖核苷酸包括去氧腺苷、去氧胞苷、去氧鳥苷及去氧胸苷。對於 RNA，尿嘧啶鹼基為尿苷。聚核苷酸可含有核苷酸類似物，包括例如質量改變之核苷酸，其允許聚核苷酸之質量差異；含有可偵測標記（諸如螢光、放射性、發光或化學發光標記）之核苷酸，其允許偵測聚核苷酸；或含有活性基團（諸如生物素或巯基）之核苷酸，其有助於將聚核苷酸固定於固體支撐物。聚核苷酸亦可含有一或多種可選擇性裂解之主鏈鍵，例如可以化學方法、以酶方法或以光解方法裂解。舉例而言，聚核苷酸可包括一或多種去氧核糖核苷酸，隨後為一或多種核糖核苷酸，其後可為一或多種去氧核糖核苷酸，該序列可藉

由鹼基水解在核糖核苷酸序列處裂解。聚核苷酸亦可含有一或多種對裂解具有相對抗性之鍵，例如嵌合寡核苷酸引子，其可包括由肽核酸鍵連接之核苷酸及至少一個在 3'端由磷酸二酯鍵或其他適合之鍵連接的核苷酸，且能夠由聚合酶延長。肽核酸序列可使用熟知方法製備（參見例如 Weiler 等人 (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:2792-2799）。本文所提供之例示性核酸分子（聚核苷酸）為寡核苷酸，包括合成寡核苷酸、寡核苷酸雙鏈體、引子（包括補平引子）及寡核苷酸雙鏈體卡匣。

如本文中所使用，「DNA 構築體（DNA construct）」為含有以自然界中未見之方式組合及鄰接之 DNA 區段的單股或雙股、線性或環狀 DNA 分子。DNA 構築體作為人類操作之結果而存在，且包括所操作分子之純系及其他複本。

如本文中所使用，「DNA 區段（DNA segment）為具有指定屬性之較大 DNA 分子的一部分。舉例而言，編碼指定多肽之 DNA 區段為較長 DNA 分子之一部分，諸如質體或質體片段，當其自 5'至 3'方向閱讀時編碼指定多肽之胺基酸序列。

如本文中所使用，正股聚核苷酸指「有義股」或聚核苷酸雙鏈體，其與負股或「反義」股互補。在編碼基因之聚核苷酸的情況下，有義股為與轉譯為多肽之 mRNA 股一致的股，而反義股與該股互補。雙鏈體之正股與負股彼此互補。

如本文中所使用，遺傳元件指編碼多肽或蛋白質或其

區域之基因或其任何區域。在一些實例中，遺傳元件編碼融合蛋白。

如本文中所使用，核酸分子之調節區意謂積極或消極地影響可操作地連接之基因之表現的順式作用核苷酸序列。調節區包括使得基因表現可誘導（亦即需要物質或刺激來增加轉錄）之核苷酸序列。當存在誘導物或其濃度增加時，基因表現可增加。調節區亦包括使得基因表現受到壓製（亦即物質或刺激降低轉錄）之序列。當存在壓製物或其濃度增加時，基因表現可降低。已知調節區影響、調節或控制許多活體內生物活性，包括細胞增殖、細胞生長及死亡、細胞分化及免疫調節。調節區典型地結合於一或多種反式作用蛋白質，此使得基因轉錄增加或減少。

基因調節區之特定實例為啟動子及增強子。啟動子為位於轉錄或轉譯起始部位附近之序列，典型地位於轉譯起始部位之5'端。啟動子通常位於轉譯起始部位之1 Kb內，但可位於更遠處，例如2 Kb、3 Kb、4 Kb、5 Kb或更遠、至多及包括10 Kb。已知當增強子位於基因之5'或3'端時，或當位於外顯子或內含子中或其一部分中時，其影響基因表現。增強子亦可在與基因間隔明顯距離處起作用，例如間隔距離為約3 Kb、5 Kb、7 Kb、10 Kb、15 Kb或更遠。

調節區除啟動子區外，亦包括（但不限於）：有助於轉譯之序列，內含子之剪接信號，維持基因之正確閱讀框架以允許mRNA及終止密碼子、前導序列及融合搭配物序列之同框轉譯，用於形成多基因或多順反子訊息之內部核糖

體結合部位（IRES）元件，提供所關注基因轉錄物之適當聚腺苷酸化的聚腺苷酸化信號，及終止密碼子，且可視情況包括於表現載體中。

如本文中所使用，關於核酸序列、區、元件或域，「可操作地連接」意謂核酸區在功能上彼此相關。舉例而言，編碼前導肽之核酸可操作地連接於編碼多肽之核酸，藉此核酸可經轉錄並轉譯以表現功能性融合蛋白，其中該前導肽實現融合多肽之分泌。在一些情況下，編碼第一多肽（例如前導肽）之核酸可操作地連接於編碼第二多肽之核酸且該等核酸轉錄為單一 mRNA 轉錄物，但 mRNA 轉錄物之轉譯會導致兩種多肽中之一者得以表現。舉例而言，琥珀終止密碼子可位於編碼第一多肽之核酸與編碼第二多肽之核酸之間，以使得當引入部分琥珀抑制細胞中時，所得單一 mRNA 轉錄物可經轉譯以產生含有第一及第二多肽之融合蛋白，或可經轉譯以僅產生第一多肽。在另一實例中，啟動子可操作地連接於編碼多肽之核酸，藉此啟動子調節或介導核酸之轉錄。

如本文中所使用，關於例如合成核酸分子或合成基因或合成肽，「合成（synthetic）」指藉由重組方法及/或藉由化學合成方法產生之核酸分子或多肽分子。

如本文中所使用，藉由重組方法、藉由使用重組 DNA 方法產生意謂使用熟知分子生物學方法來表現由所選殖 DNA 編碼之蛋白質。

如本文中所使用，「表現（expression）」指藉由聚核苷

酸之轉錄及轉譯產生多肽之過程。多肽之表現量可使用此項技術中已知之任何方法，包括例如測定由宿主細胞產生之多肽之量的方法來評估。該等方法可包括（但不限於）藉由 ELISA、凝膠電泳後庫馬斯藍染色、洛瑞蛋白質檢定（Lowry protein assay）及布萊德蛋白質檢定（Bradford protein assay）定量細胞溶解物中之多肽。

如本文中所使用，「宿主細胞」為用於接受、維持、再生及擴增載體之細胞。宿主細胞亦可用於表現由載體編碼之多肽。當宿主細胞分裂時，載體中所含之核酸複製，從而擴增核酸。在一實例中，宿主細胞為基因封裝，其可經誘導以在其表面上表現變異多肽。在另一實例中，宿主細胞感染該基因封裝。舉例而言，宿主細胞可為噬菌體呈現相容性宿主細胞，其可經噬菌體或噬菌粒載體轉型且適合表現含有變異多肽之融合蛋白之噬菌體的封裝。

如本文中所使用，「載體（vector）」為當轉移至適當宿主細胞中時可表現一或多種異源蛋白質之可複製核酸。提及之載體包括可引入編碼多肽或其片段之核酸（典型地藉由限制性消化及接合）的彼等載體。提及之載體亦包括含有編碼多肽之核酸的彼等載體。使用該載體將編碼多肽之核酸引入宿主細胞中以擴增核酸或表現/呈現由核酸編碼之多肽。載體典型地保持游離型，但可設計成實現基因或其一部分整合於基因組染色體中。亦涵蓋為人造染色體之載體，諸如酵母人造染色體及哺乳動物人造染色體。該等運載體之選擇及使用為熟習此項技術者所熟知。

如本文中所使用，載體亦包括「病毒載體（virus vectors/viral vectors）」。病毒載體為經工程改造之病毒，其可操作地連接於外源基因以轉移（作為運載體或穿梭器）外源基因至細胞中。

如本文中所使用，「表現載體（expression vector）」包括能夠表現與調節序列（諸如啟動子區）可操作地連接之DNA且能夠實現該等DNA片段之表現的載體。該等其他區段可包括啟動子及終止子序列，且視情況可包括一或多個複製起點、一或多個可選擇標記物、增強子、聚腺苷酸化信號及其類似物。表現載體一般來源於質體或病毒DNA，或可含有兩者之元件。因此，表現載體指在引入適當宿主細胞中時導致所選殖DNA表現之重組DNA或RNA構築體，諸如質體、噬菌體、重組病毒或其他載體。適當表現載體為熟習此項技術者所熟知且包括可在真核細胞及/或原核細胞中複製之載體及保持游離型之載體或整合於宿主細胞基因組中之載體。

如本文中所使用，術語「寡核苷酸（oligonucleotide）」與「寡聚物（oligo）」作為同義詞使用。寡核苷酸為含有有限數目之核苷酸長的聚核苷酸。熟習此項技術者認識到，寡核苷酸之長度一般小於兩百五十個或約兩百五十個、典型地小於兩百個或約兩百個、典型地小於一百個或約一百個核苷酸。典型地，本文所提供之寡核苷酸為合成寡核苷酸。合成寡核苷酸含有少於250或200個或約250或200個核苷酸長，例如少於約20、30、40、50、60、70、80、

90、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190或200個核苷酸。典型地，寡核苷酸為單股寡核苷酸。結尾「聚體（mer）」可用於表示寡核苷酸之長度。舉例而言，「100聚體（100-mer）」可用於指含有100個核苷酸長之寡核苷酸。本文所提供之例示性合成寡核苷酸為正股及負股寡核苷酸、隨機化寡核苷酸、參考序列寡核苷酸、模板寡核苷酸及補平引子。

如本文中所使用，合成寡核苷酸為藉由化學合成產生之寡核苷酸。化學寡核苷酸合成方法為眾所周知的。任一已知合成方法均可用於產生經設計且用於所提供方法中之寡核苷酸。舉例而言，合成寡核苷酸典型地藉由以化學方法連接含有保護基之單一核苷酸單體或核苷酸三聚體來製備。典型地，一次添加一個胺基磷酸酯（含有保護基之單一核苷酸）。合成典型地以寡核苷酸之3'端開始。3'最末端之胺基磷酸酯連接於固體支撐物且藉由向最後5'端添加每一胺基磷酸酯來進行合成。每次添加後，自最新添加之鹼基上的5'磷酸酯基移除保護基，從而允許添加另一胺基磷酸酯。自動化合成器一般可合成長度為至多約150至約200個核苷酸之寡核苷酸。典型地，經設計且用於所提供方法中之寡核苷酸使用標準氰基乙基化學作用由胺基磷酸酯單體合成。藉由此標準方法產生之合成寡核苷酸可購自Integrated DNA Technologies（IDT）（coralville, IA）或TriLink Biotechnologies（San Diego, CA）。

如本文中所使用，「引子（primer）」指可在適當條件（例

如存在四種不同三磷酸核苷及聚合劑，諸如 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶或反轉錄酶）下在適當緩衝液中及在適合溫度下充當模板介導核酸合成之起始點的核酸分子（更典型地指共有序列一致性之該等分子的池）。應瞭解，特定核酸分子可用作「探針」及「引子」。然而，引子具有用於延長之 3'羥基。引子可用於各種方法中，包括例如聚合酶鏈反應（PCR）、反轉錄酶（RT）-PCR、RNA PCR、LCR、多重 PCR（multiplex PCR）、鍋柄式 PCR（panhandle PCR）、捕捉 PCR、表現 PCR、3'及 5' RACE、原位 PCR、接合介導 PCR 及其他擴增方案。

如本文中所使用，「引子對（primer pair）」指一組包括以下之引子（例如兩個引子池）：5'（上游）引子，其與待擴增（例如藉由 PCR）之序列之 5'端特異性雜交；及 3'（下游）引子，其與待擴增之序列之 3'端的互補序列特異性雜交。因為「引子」可指相同核酸分子之池，所以引子對典型地為一對兩個引子池。

如本文中所使用，「單一引子（single primer）」及「單一引子池（primer pool）」作為同義詞指引子池，其中該池中之每一引子含有與其他引子成員之序列一致性，例如成員共有至少 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99 或 100%或至少約 50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、96、97、98、99 或 100%一致性之引子池。單一引子池中之引子（全部共有序列一致性）充當 5'（上游）引子（其與待擴增（例如藉由 PCR）之序列之

5'端特異性雜交）及3'（下游）引子（其與待擴增之序列之3'端的互補序列特異性雜交）。因此，可使用單一引子，而不使用其他引子，在聚合酶擴增反應中引發互補股之合成且擴增核酸。

如本文中所使用，關於兩個核苷酸，互補性指在兩個核酸分子雜交時兩個核苷酸彼此鹼基配對之能力。兩個共有互補性之核酸分子稱為互補核酸分子；例示性互補核酸分子為聚核苷酸雙鏈體中之正股及負股。如本文中所使用，當核酸分子或其區域與另一核酸分子或其區域互補時，該兩個分子或區域彼此特異性雜交。兩個互補核酸分子可就互補性百分比進行描述。舉例而言，彼此特異性雜交但相對於彼此含有 5 個失配之兩個核酸分子（長度各為100個核苷酸）被稱為95%互補。對於以100%互補性雜交之兩個核酸分子，不需要沿兩個分子之整個長度存在互補性。舉例而言，含有20個相連核苷酸長之核酸分子可與含有500個相連核苷酸長之核酸分子的20個相連核苷酸部分特異性雜交。若沿此 20 個核苷酸部分不存在失配，則 20 個核苷酸分子以100%互補性雜交。典型地，互補核酸分子以互補核苷酸之間小於25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%或1%的失配比對（換言之，至少75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%或至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%互補性）。在另一實例中，互補核酸分子含有50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%或

約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%或至少 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%或至少約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%互補性。在一實例中，互補核酸分子含有少於 5、4、3、2 或 1 個失配核苷酸。在一實例中，互補核苷酸為 100%互補。必要時，將指定互補性百分比。典型地，選擇兩個分子以使得其將在高嚴格度條件下特異性雜交。

如本文中所使用，核酸分子之互補股指與該分子特異性雜交之核苷酸序列（例如核酸分子），諸如聚核苷酸雙鏈體中之核酸分子的相反股。舉例而言，在聚核苷酸雙鏈體中，正股寡核苷酸之互補股為與雙鏈體中之正股寡核苷酸特異性雜交之負股寡核苷酸。在所提供方法之一實例中，使用聚合酶反應合成聚核苷酸之互補股以形成雙鏈體，典型地由使寡核苷酸引子與聚核苷酸雜交開始。

如本文中所使用，「特異性雜交（specifically hybridizes）」指藉由互補鹼基配對使核酸分子（例如寡核苷酸或聚核苷酸）黏著於另一核酸分子。熟習此項技術者熟悉影響特異性雜交之試管內及活體內參數，諸如特定分子之長度及組成。與試管內雜交尤其有關之參數另外包括黏著及洗滌溫度、緩衝液組成及鹽濃度。不需要為了彼此特異性雜交，兩個核酸分子展現 100%互補性。舉例而言，共有序列互補性（諸如 99%、98%、97%、96%、95%、90%、

85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%或 50%或約 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%或 50%或至少 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%或 50%或至少約 99%、98%、97%、96%、95%、90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%或 50%互補性）之兩個互補核酸分子可彼此特異性雜交。本文所提供之試管內雜交方法中所用之參數（例如緩衝液組分、時間及溫度）可嚴格調整以改變兩個核酸分子特異性雜交所需之互補性百分比。熟習此項技術者可容易調整此等參數以達成核酸分子與適合於特定應用之目標核酸分子之特異性雜交。

如本文中所使用，「初級序列（primary sequence）」指多肽之胺基酸殘基序列或核酸分子之核苷酸序列。

如本文中所使用，兩種蛋白質或核酸之間的「相似性」指蛋白質之胺基酸序列或核酸之核苷酸序列之間的相關性。相似性可基於殘基序列之一致性程度及其中所含之殘基。評估蛋白質或核酸之間的相似性程度之方法為熟習此項技術者所已知。舉例而言，在一個評估序列相似性之方法中，兩個胺基酸或核苷酸序列以得到序列之間最大一致性值之方式比對。「一致性（identity）」指胺基酸或核苷酸序列不變之程度。胺基酸序列及在一定程度上核苷酸序列之比對亦可考慮胺基酸（或核苷酸）之保守性差異及/或屢次取代。保守性差異為保持所涉及殘基之物理化學性質的差異。比對可為全局（在整個序列長度上所比較序列之比

對且包括所有殘基）或局部（序列中僅包括最相似區域之一部分的比對）。

如本文中所使用，當多肽或核酸分子或其區域與另一多肽或核酸分子或區域含有或具有「一致性」或「同源性」時，兩個分子及/或區域共有大於或等於 40%或大於或等於約 40%序列一致性，且典型地大於或等於 50%或大於或等於約 50%序列一致性，諸如至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%或約 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%序列一致性；必要時可指定精確一致性百分比。與第二核酸分子或區域一致或同源之核酸分子或其區域可與與該第二核酸分子或區域 100%互補之核酸分子或區域特異性雜交。或者，可比較兩個理論核苷酸或胺基酸序列之間或核酸或多肽分子與理論序列之間的一致性。

序列「一致性」本身具有此項技術公認之含義且兩個核酸或多肽分子或區域之間的序列一致性百分比可使用公開技術計算。序列一致性可沿聚核苷酸或多肽之全長或沿分子之區域量測。（參見例如：*Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M.編, Oxford University Press, New York, 1988；*Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W.編, Academic Press, New York, 1993；*Computer Analysis of Sequence Data*, 第 I 部分, Griffin, A.M.及 Griffin, H.G.編, Humana Press, New Jersey, 1994；*Sequence*

Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及 Sequence Analysis Primer, Gribskov, M.及 Devereux, J.編, M Stockton Press, New York, 1991）。雖然存在許多量測兩個聚核苷酸或多肽之間的一致性之方法，但術語「一致性」為熟練技術人員所熟知。（Carrillo, H.及 Lipman, D., *SIAM J Applied Math 48*:1073 (1988)）。

沿兩個聚核苷酸或多肽之全長比較的序列一致性指沿分子全長之一致核苷酸或胺基酸殘基的百分比。舉例而言，若多肽 A 具有 100 個胺基酸且多肽 B 具有 95 個胺基酸，其與多肽 A 之胺基酸 1-95 一致，則當與多肽 B 之全長相比，沿多肽 A 之全長比較序列一致性時，多肽 B 具有 95%一致性。或者，可沿各多肽之區域（諸如 20 個胺基酸之類似區域）比較多肽 A 與多肽 B 之間的序列一致性。在此情況下，若多肽 A 及 B 沿該區域具有 20 個一致胺基酸，則該等區域之序列一致性為 100%。或者，與另一分子之區域相比，可沿分子之長度比較序列一致性。或者，可沿相同長度之多肽（但存在胺基酸置換，諸如保守性胺基酸置換或非保守性胺基酸置換）比較多肽 A 與多肽 B 之間的序列一致性。如下文所討論且如熟習此項技術者所已知，評估一致性之各種程式及方法為熟習此項技術者所已知。可不使用軟體容易地測定高一致性值（諸如 90%或 95%一致性）。

無論任何兩個核酸分子具有至少 60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%「一致」

之核苷酸序列，其可使用已知電腦演算法測定，諸如「FASTA」程式，使用例如 Pearson 等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85*:2444 中之預設參數（其他程式包括 GCG 程式包（Devereux, J.等人 (1984) *Nucleic Acids Research 12(I)*:387）、BLASTP、BLASTN、FASTA（Altschul, S.F.等人 (1990) *J. Molec. Biol.* 215:403; Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop 編, Academic Press, San Diego, 1994，及 Carrillo 等人 (1988) *SIAM J Applied Math 48*:1073））。舉例而言，可使用國家生物技術資訊中心（National Center for Biotechnology Information）資料庫之 BLAST 函數測定一致性。其他商業或公開可用程式包括 DNAStar「MegAlign」程式（Madison, WI）及威斯康星大學遺傳學電腦組（University of Wisconsin Genetics Computer Group，UWG）「Gap」程式（Madison WI）。蛋白質及/或核酸分子之同源性或一致性百分比可例如藉由使用 GAP 電腦程式（例如 Needleman 等人 (1970) *J. Mol. Biol.* 48:443，如 Smith 及 Waterman 修訂（(1981) *Adv. Appl. Math.* 2:482））比較序列資訊來測定。簡言之，GAP 程式將相似性定義為相似之比對符號（亦即核苷酸或胺基酸）的數目除以兩個序列中較短者之符號總數。GAP 程式之預設參數可包括：(1)Gribskov 等人 (1986) *Nucl. Acids Res.* 14:6745 之一元比較矩陣（含有一致性為 1 及非一致性為 0 之值）及加權比較矩陣，如 Schwartz 及 Dayhoff 編, *ATLAS OF PROTEIN SEQUENCE AND STRUCTURE*, National Biomedical Research Foundation,

第 353-358 頁 (1979)所述；(2) 各間隙之罰分為 3.0 且另外各間隙中各符號之罰分為 0.10；及(3)末端間隙無罰分。

一般而言，為測定序列一致性百分比，比對序列以使得獲得最高階匹配（參見例如：*Computational Molecular Biology*, Lesk, A.M.編, Oxford University Press, New York, 1988；*Biocomputing: Informatics and Genome Projects*, Smith, D.W.編, Academic Press, New York, 1993；*Computer Analysis of Sequence Data, 第 I 部分*, Griffin, A.M.及 Griffin, H.G.編, Humana Press, New Jersey, 1994；*Sequence Analysis in Molecular Biology*, von Heinje, G., Academic Press, 1987；及 *Sequence Analysis Primer*, Gribskov, M.及 Devereux, J.編, M Stockton Press, New York, 1991；Carrillo 等人 (1988) *SIAM J Applied Math 48*:1073）。對於序列一致性，保守性胺基酸之數目藉由標準比對演算程式來測定，且可使用由各供應商制定之預設間隙罰分。實質上同源核酸分子典型地以中等嚴格度或以高嚴格度全部沿所關注核酸之長度特異性雜交。亦涵蓋含有簡併密碼子以替代雜交核酸分子中之密碼子的核酸分子。

因此，術語「一致性」在與特定數字關聯時表示第一與第二多肽或聚核苷酸或其區域之序列之間及/或理論核苷酸或胺基酸序列之間的比較。如本文中所使用，術語「與……至少 90%一致」指相對於多肽之第一核酸或胺基酸序列之一致性百分比為 90 至 99.99。90%或更高的值之一致性指示如下事實：假設出於例示之目的，比較 100 個胺基

酸之第一及第二多肽長度，第一多肽中不超過 10%（亦即 100 個中有 10 個）胺基酸與第二多肽不同。可在第一與第二聚核苷酸之間進行類似比較。第一與第二序列間之該等差異可表示為在整個多肽長度上隨機分佈之點突變，或其可在不同長度至最大允許範圍之一或多個位置處叢集，例如 10/100 胺基酸差異（約 90%一致性）。差異定義為核苷酸或胺基酸殘基取代、插入、添加或缺失。在超過約 85-90% 之同源性或一致性值下，結果與程式及間隙參數設定無關；該等高一致性值可容易加以評估，通常藉由不依靠軟體手動比對來進行。

如本文中所使用，序列比對指使用同源性比對兩個或更多個核苷酸或胺基酸序列。典型地，比對以 50%或更高的一致性相關之兩個或更多個序列。比對之一組序列指在相應位置處比對之 2 個或更多個序列且可包括來源於與基因組 DNA 序列比對之 RNA 的比對序列，諸如 EST 及其他 cDNA。

相關或變異多肽或核酸分子可藉由熟習此項技術者已知之任何方法來比對。該等方法典型地達到最大匹配，且包括諸如使用手動比對及使用多種可用比對程式（例如 BLASTP）及熟習此項技術者已知之其他程式的方法。藉由比對多肽或核酸序列，熟習此項技術者可使用保守性及一致胺基酸殘基作為導引物來鑑別類似部分或位置。此外，熟習此項技術者亦可使用保守性胺基酸或核苷酸殘基作為導引物以尋找人類與非人類序列之間的相應胺基酸或核苷

酸殘基。相應位置亦可基於結構比對，例如使用蛋白質結構之電腦模擬比對。在其他情況下，可鑑別相應區域。熟習此項技術者亦可使用保守性胺基酸殘基作為導引物以尋找人類與非人類序列之間的相應胺基酸殘基。

如本文中所使用，「類似（analogous）」及「相應（corresponding）」部分、位置或區域為在藉由使用熟習此項技術者已知之比對方法達到最大匹配來比對兩個或更多個相關多肽或核酸序列（包括分子序列、分子區域及/或理論序列）以使得獲得最高階匹配時彼此比對之部分、位置或區域。換言之，兩個類似位置（或部分或區域）在兩個或更多個多肽或核酸序列之最佳擬合比對時比對。當比對兩個或更多個序列時，基於沿線性核酸或胺基酸序列之位置來鑑別類似部分/位置/區域。類似部分不必彼此共有任何序列相似性。舉例而言，兩個同源核酸分子（長度各為 100 個核苷酸）之序列之比對（以使得達到最大匹配）可揭露 100 個核苷酸中有 70 個為一致的。此等核酸分子中含有一些或所有其他非一致 30 個胺基酸之部分為不共有序列一致性之類似部分。或者，類似部分可彼此含有一定序列一致性百分比，諸如 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或約 50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或其部分。在一實例中，類似部分為 100%一致。

如本文中所使用，「修飾（modification）」係有關於多肽之胺基酸序列或核酸分子之核苷酸序列的修飾且分別包

括胺基酸及核苷酸之缺失、插入及置換。修飾多肽之方法對於熟習此項技術者而言為常規的，諸如使用重組 DNA 方法。

如本文中所使用，當提及核酸或多肽序列時，「缺失（deletion）」指與序列（諸如目標聚核苷酸或多肽或天然或野生型序列）相比缺失一或多個核苷酸或胺基酸。

如本文中所使用，當提及核酸或胺基酸序列時，「插入（insertion）」描述在目標、天然、野生型或其他相關序列中包括一或多個其他核苷酸或胺基酸。因此，與野生型序列相比含有一或多個插入之核酸分子在序列之線性長度內含有一或多個其他核苷酸。如本文中所使用，核酸及胺基酸序列之「添加（additions）」描述與另一序列相比核苷酸或胺基酸添加至任一末端上。

如本文中所使用，「取代（substitution）」指用替代性核苷酸或胺基酸置換天然、目標、野生型或其他核酸或多肽序列中之一或多個核苷酸或胺基酸，而不改變分子長度（如以殘基數目所述）。因此，分子中之一或多個取代並不改變分子之胺基酸殘基或核苷酸的數目。與特定多肽相比，取代突變可以沿多肽序列長度之胺基酸殘基編號表示。舉例而言，在胺基酸序列之第 19 位置處的胺基酸上具有修飾（用異白胺酸（Ile；I）取代半胱胺酸（Cys；C））之經修飾多肽可表示為 I19C、Ile19C 或簡稱 C19，以指示經修飾之第 19 位置處的胺基酸為半胱胺酸。在此實例中，具有取代之分子在未經修飾多肽之 Ile 19 處具有修飾。

如本文中所使用，結合性質為與分子（例如多肽）是否及如何結合一或多個結合搭配物有關之分子特徵。結合性質包括結合結合搭配物之能力、其結合於結合搭配物之親和力（例如高親和力）、其結合於結合搭配物之親和性、與結合搭配物形成之鍵的強度及與結合搭配物結合之特異性。

如本文中所使用，親和力描述兩個或更多個分子（諸如結合搭配物）之間相互作用的強度，典型地為兩個結合搭配物之間非共價相互作用的強度。抗體或其抗原結合片段對於抗原決定基之親和力為單一抗體結合部位與抗原決定基之間總的非共價相互作用的強度之度量。低親和力抗體-抗原相互作用較弱，且分子傾向於快速解離，而高親和力抗體-抗原結合較強且分子保持較長時間的結合。計算親和力之方法眾所周知，諸如測定締合/解離常數之方法。親和力可憑經驗估計或親和力可經比較，例如藉由比較一種抗體及另一種抗體對於特定抗原之親和力來測定。

如本文中所使用，抗體親和性指多價抗體與其同源抗原（諸如與含有多個與具有重複抗原決定基或抗原決定基陣列之抗原相關之結合部位的抗體）之間多重相互作用的強度。與低親和性抗體相比，高親和性抗體具有較高強度之該等相互作用。

如本文中所使用，「結合（bind）」指分子參與與另一分子之任何吸引性相互作用，從而產生穩定締合，其中兩個分子彼此極為接近。結合包括（但不限於）非共價鍵、共

價鍵（諸如可逆及不可逆共價鍵），且包括分子之間的相互作用，該等分子諸如（但不限於）蛋白質、核酸、碳水化合物、脂質及小分子，諸如化合物，包括藥物。例示性鍵為抗體-抗原相互作用及受體-配位體相互作用。當抗體「結合」特定抗原時，結合指在抗體結合部位抗體經由同源抗體-抗原相互作用特異性識別抗原。結合亦可包括多肽之多個鏈的締合，諸如經由二硫鍵相互作用之抗體鏈。

如本文中所使用，「親和力常數（affinity constant）」指用於量測抗體對於抗原之親和力的締合常數（Ka）。親和力常數愈高，抗體對於抗原之親和力愈大。親和力常數以莫耳濃度之倒數單位（亦即 M^{-1}）表示且可由締合-解離反應之速率常數計算，如藉由用於抗體反應之標準動力學方法（例如免疫檢定、表面電漿子共振或此項技術中已知之其他動力學相互作用檢定）所量測。

如本文中所使用，當用於提及抗體結合親和力時，術語「相同」意謂締合常數（Ka）在參考抗體之約 1 至 100 倍或 1 至 10 倍內（與參考抗體相比，大 1-100 倍的親和力或小 1-100 倍的親和力，或該等範圍內之任何數值或範圍或值）。

如本文中所使用，當用於提及締合常數（Ka）時，「實質上相同」意謂締合常數在比參考抗體之締合常數 Ka 大約 5 至 5000 倍或小約 5 至 5000 倍的範圍內（比參考抗體大 5-5000 倍或小 5-5000 倍）。抗體之結合親和力亦可以解離常數或 Kd 表示。解離常數為締合常數之倒數，Kd = 1/Ka。

如本文中所使用，當用於關於另一抗體描述抗體時，「具有相同結合特異性」一詞意謂抗體與參考抗體特異性結合（免疫特異性結合或特異性結合於病毒）於相同的抗原決定基之全部或一部分。因此，具有與命名為 58c5 或 30D8 之抗體相同的結合特異性之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段分別與命名為 58c5 或 30D8 之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段特異性結合於相同的抗原決定基之全部或一部分。抗原決定基可在分離之蛋白質中或在病毒之蛋白質中。兩種抗體結合於相同抗原決定基之能力可藉由此項技術中已知之檢定來測定，例如表面電漿子共振檢定及抗體競爭檢定。典型地，免疫特異性結合於相同抗原決定基之抗體可競爭結合於該抗原決定基，其可例如藉由試管內結合競爭檢定（例如競爭 ELISA）使用此項技術已知之技術來量測。典型地，與第二抗體免疫特異性結合於相同的抗原決定基之第一抗體可以約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%或 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%競爭結合於抗原決定基，其中競爭百分比為所量測的第二抗體替代第一抗體結合於抗原決定基之能力。在例示性競爭檢定中，在經標記抗體之預定限制稀釋液（例如 50-70%飽和濃度）及未經標記競爭抗體之連續稀釋液存在下培育抗原。藉由在競爭抗體存在下量測經標記抗體結合於抗原之任何結合降低來測定競爭。該等檢定之變化為此項技術所已知，包括各種標記技術及偵測

方法，包括例如放射量測、螢光、酶及比色偵測。第一抗體與第二抗體結合於相同的抗原決定基之能力亦可例如藉由病毒中和檢定使用單株抗體抗性突變體（MARM）來測定。舉例而言，當第一抗 RSV 抗體中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV 時，中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV 之第二抗體一般與第一抗體結合相同的 RSV 上之抗原決定基。當第一抗 RSV 抗體中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV 時，中和野生型 RSV 及特定突變 RSV 之第二抗體一般並不與第一抗體結合相同的 RSV 上之抗原決定基。

如本文中所使用，「單株抗體抗性突變體（monoclonal antibody resistant mutant）」（MARM）亦稱為「單株抗體逃避突變體（monoclonal antibody escape mutant）」，為展現抵抗中和野生型 RSV 病毒之單株抗體的中和之突變呼吸道融合性病毒（RSV）。實際上，對於被認為已逃避抗體之 MARM 而言，中和 50% RSV MARM 所需之抗體濃度必須為中和等量參考野生型感染性病毒粒子所需之抗體濃度的至少約 10 倍或至少大 10 倍。

藉由在該單株抗體存在下培養野生型 RSV，在抗體存在下經連續數輪病毒複製以使得在連續每一輪病毒複製後需要增加抗體濃度以產生病毒中和作用來產生 MARM。在漸增濃度之抗體存在下僅觀察到細胞病變作用（cytopathic effect，CPE）直至產生不再有效地被抗體中和之突變病毒。若與第二抗體相比在第一抗體存在下出現 MARM 需要更多輪複製，則吾人可推斷出第一抗體結合於與第二抗體所結

合之抗原決定基不同的抗原決定基。若第一抗體可中和針對第二抗體所產生之 MARM，則吾人可推斷出抗體特異性結合於不同抗原決定基或與不同抗原決定基相互作用。與競爭結合檢定相比，MARM 可更細緻地定位抗體之抗原結合抗原決定基，以使得一種抗體可與另一抗體競爭結合於抗原，但可中和其競爭者之 MARM。對於一些抗體，其僅需要幾輪選擇以產生 MARM；對於其他抗體，則需要更多輪。對於本文所提供之特定抗體，在 10、11、12、13、14、15、20、25、30 輪或更多輪後不產生 MARM。在一些情況下，不可能產生 MARM。

如本文中所使用，EC_{50} 指在試管內中和檢定中抗體可抑制 50%病毒感染之有效濃度，該檢定例如如本文所述之病毒空斑減少檢定（例如使用 Vero 宿主細胞或其他宿主細胞進行感染之空斑減少檢定）或此項技術中已知之其他病毒中和檢定。典型地，中和病毒為在試管內中和檢定（諸如病毒空斑減少檢定）中抑制病毒之 EC_{50} 為 2 nM 或 2 nM 以下的病毒。

如本文中所使用，「結合搭配物（binding partner）」指例如經由共價或非共價相互作用（諸如抗體與同源抗原之相互作用）與另一分子特異性相互作用之分子（諸如多肽、脂質、醣脂、核酸分子、碳水化合物或其他分子）。結合搭配物可天然或合成產生。在一實例中，使用一或多種結合搭配物，例如使用試管內或活體內方法，選擇所需變異多肽。例示性試管內方法包括使用偶合於固體支撐物（諸如

珠粒、板、管柱、基質或其他固體支撐物）之結合搭配物進行選擇；或結合搭配物偶合於另一可選擇分子（諸如生物素分子），隨後藉由使該另一可選擇分子偶合於固體支撐物進行後續選擇。典型地，試管內方法包括移除未結合多肽之洗滌步驟，隨後洗提所選變異多肽。該過程可以迭代法重複一或多次以自所選多肽中選擇變異多肽。

如本文中所使用，二硫鍵（亦稱為 S-S 鍵或二硫橋鍵）為來源於巰基偶合之單一共價鍵。蛋白質中之二硫鍵在半胱胺酸殘基之巰基之間形成，且使多肽域（諸如抗體域）之間的相互作用穩定。

如本文中所使用，「偶合（coupled）」或「結合（conjugated）」意謂經由共價或非共價相互作用連接。

如本文中所使用，當提及部分連接於抗體或其抗原結合片段（諸如診斷性或治療性部分）時，「與抗體結合（conjugated to an antibody）」或「連接於抗體（linked to an antibody）」等詞或其語法變化意謂該部分藉由用於連接肽之任何已知方法連接於抗體或其抗原結合片段，例如使用重組方法產生融合蛋白或使用化學方法在轉譯後產生融合蛋白。結合可使用各種連接劑中之任一者來實現結合，包括（但不限於）肽或化合物連接子或化學交聯劑。

如本文中所使用，「噬菌體呈現（phage display）」指多肽在絲狀噬菌體表面上表現。

如本文中所使用，「噬菌體呈現相容性細胞（phage-display compatible cell）」或「噬菌體呈現相容性宿

主細胞（phage-display compatible host cell）」為可感染噬菌體且因此可支持產生呈現含有多肽（例如變異多肽）之融合蛋白的噬菌體且因此可用於噬菌體呈現之宿主細胞，典型地為細菌宿主細胞。例示性噬菌體呈現相容性細胞包括（但不限於）XL1-blue 細胞。

如本文中所使用，「淘選（panning）」指用於分離呈現對於結合搭配物具有特異性之分子的噬菌體之基於親和力之選擇程序，該分子例如捕捉分子（例如抗原）或胺基酸或核苷酸序列或抗原決定基、其中之區域、部分或基因座。

如本文中所使用，「呈現蛋白（display protein）」或「基因封裝呈現蛋白（genetic package display protein）」意謂如下任何基因封裝多肽：用於使多肽在基因封裝上呈現，以使得當呈現蛋白與所關注之多肽（例如需要降低表現之多肽）融合（例如作為與該多肽之融合蛋白的一部分而包括在內）時，該多肽在基因封裝之外表面上呈現。呈現蛋白典型地存在於基因封裝之外表面上或外隔室內（例如基因封裝（例如病毒基因封裝，諸如噬菌體）之膜、細胞壁、外殼或其他外表面或腔室），以使得在與所關注之多肽融合時，該多肽在基因封裝上呈現。

如本文中所使用，外殼蛋白為呈現蛋白，其至少一部分存在於基因封裝之外表面上，以使得當其與所關注之多肽融合時，該多肽在基因封裝之外表面上呈現。典型地，外殼蛋白為病毒外殼蛋白，諸如噬菌體外殼蛋白。病毒外殼蛋白（諸如噬菌體外殼蛋白）在於宿主細胞中組裝期間

與病毒粒子締合。在一實例中，外殼蛋白在本文中用於使多肽在基因封裝上呈現；外殼蛋白表現為融合蛋白之部分，其含有外殼蛋白胺基酸序列及所呈現多肽之胺基酸序列。外殼蛋白可為全長外殼蛋白或其能夠實現多肽在基因封裝表面上之呈現的任何部分。

例示性外殼蛋白為噬菌體外殼蛋白，諸如（但不限於）(i)絲狀噬菌體之次要外殼蛋白，諸如基因 III 蛋白（gIIIp、cp3）；及（ii）絲狀噬菌體之主要外殼蛋白（其以 10 個複本或更多複本存在於病毒外殼中，例如數十個、數百個或數千個複本），諸如基因 VIII 蛋白（gVIIIp、cp8）；與其他噬菌體外殼蛋白之融合物，諸如基因 VI 蛋白、基因 VII 蛋白或基因 IX 蛋白（參見例如 WO 00/71694）；及此等蛋白質之部分（例如域或片段），諸如（但不限於）穩定併入噬菌體粒子中之域，例如 gIIIp 或 gVIIIp 之錨定域。另外，可使用 gVIIIp 之突變體，其經最佳化以表現較大肽，諸如具有改良之表面呈現性質的突變體，諸如突變 gVIIp（參見例如 Sidhu 等人 (2000) *J. Mol. Biol.* 296:487-495）。

如本文中所使用，「疾病或病症」指由包括（但不限於）感染、後天病狀、遺傳病狀且特徵為可鑑別症狀之病因或病狀引起的生物體病理學病狀。本文中所關注之疾病及病症為涉及 RSV 感染之疾病及病症或增加 RSV 感染風險之疾病及病症。

如本文中所使用，「感染（infection）」及「RSV 感染（RSV infection）」指在宿主中 RSV 生命週期之所有階段（包括（但

不限於）在細胞或身體組織中之 RSV 侵襲及 RSV 複製），以及由 RSV 侵襲及 RSV 複製引起之病理學病況。RSV 侵襲及 RSV 繁殖包括（但不限於）以下步驟：RSV 粒子對接於細胞、病毒與細胞膜融合、病毒遺傳資訊引入細胞中、表現 RSV 蛋白、產生新 RSV 粒子及自細胞釋放 RSV 粒子。RSV 感染可為上呼吸道 RSV 感染（upper respiratory tract RSV infection，URI）、下呼吸道 RSV 感染（lower respiratory tract RSV infection，LRI）或其組合。在一些實例中，由 RSV 侵襲及 RSV 複製引起之病理學病況為急性 RSV 疾病。

如本文中所使用，「急性 RSV 疾病」指由 RSV 感染引起之肺部或下呼吸道的臨床上顯著疾病，其可表現為肺炎及/或細支氣管炎，其中該等症狀可包括例如低氧、呼吸暫停、呼吸窘迫、呼吸促迫、喘鳴及發紺。急性 RSV 疾病需要受影響個體獲得醫學介入，諸如住院、給氧、插管及/或換氣。

如本文中所使用，「治療（treating）」患有疾病或病狀之個體意謂該個體之症狀部分或完全減輕，或在治療後仍不變。因此，治療涵蓋防治、療法及/或治癒。防治指預防潛在疾病及/或預防症狀惡化或疾病進展。治療亦涵蓋所提供之任何抗體或其抗原結合片段或本文所提供之組成物的任何醫藥用途。

如本文中所使用，「預防（prevention）」或防治及其語法等效形式指降低正發展之疾病或病狀的風險之方法。

如本文中所使用，「醫藥有效劑」包括任何治療劑或生

物活性劑，包括（但不限於）例如麻醉劑、血管收縮劑、分散劑、習知治療性藥物（包括小分子藥物）及治療性蛋白質。

如本文中所使用，「治療效應（therapeutic effect）」意謂由於治療個體而產生之效應，其改變、典型地改良或改善疾病或病狀之症狀或治癒疾病或病狀。

如本文中所使用，「治療有效量（therapeutically effective amount）」或「治療有效劑量（therapeutically effective dose）」指藥劑、化合物、物質或含有化合物之組成物在投予個體後至少足以產生治療效應之量。因此，其為預防、治癒、改善、抑制或部分抑制疾病或病症之症狀所必需之量。

如本文中所使用，「治療功效（therapeutic efficacy）」指藥劑、化合物、物質或含有化合物之組成物在已投予該藥劑、化合物、物質或含有化合物之組成物的個體中產生治療效應之能力。

如本文中所使用，「防治有效量（prophylactically effective amount）」或「防治有效劑量（prophylactically effective dose）」指藥劑、化合物、物質或含有化合物之組成物當向個體投予時將具有所欲防治效應之量，該防治效應例如預防或延遲疾病或症狀發作或復發、降低疾病或症狀之發作或復發可能性、或降低病毒感染之發病率。完全防治效應不一定會在投予一次劑量後出現，且僅會在投予一系列劑量後出現。因此，防治有效量可以一或多次投藥

來投予。

如本文中所使用，術語「免疫治療（immunotherapeutically）」或「免疫療法（immunotherapy）」結合所提供之抗體表示防治性以及治療性投藥。因此，所提供之治療性抗體可投予處於染上病毒感染（例如 RSV 感染）風險中之個體以降低該疾病之可能性及/或嚴重程度，或投予已證明染上活動性病毒感染（例如 RSV 感染）之個體。

如本文中所使用，藉由治療（諸如藉由投予醫藥組成物或其他治療劑）改善特定疾病或病症之症狀指可歸因於投予該組成物或治療劑或與投予該組成物或治療劑相關之症狀的任何減輕，無論是永久或暫時、持續或短暫。

如本文中所使用，術語「診斷有效（diagnostically effective）」量指藥劑、化合物、物質或含有可偵測化合物之組成物在投予個體後至少足以偵測該化合物之量。一般，投予個體以供偵測之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段（諸如可偵測標記之抗體或其抗原結合片段或可由第二藥劑偵測之抗體或其抗原結合片段）的診斷有效量為抗體或其抗原結合片段足以使得能夠偵測具有抗體或其抗原結合片段之特異性 RSV 抗原的部位之量。在使用本文所提供之抗體進行抗原之活體內偵測時，給與診斷有效劑量之可偵測標記之抗體或其抗原結合片段。

如本文中所使用，標記或可偵測部分為可直接或間接連接或鍵聯於分子（例如本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗

原結合片段）或與其締合且可活體內及/或試管內偵測之可偵測標記物（例如螢光分子、化學發光分子、生物發光分子、對比劑（例如金屬）、放射性核種、發色團、可偵測肽或催化可偵測產物形成之酶）。偵測方法可為此項技術中已知之任何方法，包括已知活體內及/或試管內偵測方法（例如藉由目測檢查、磁共振（MR）光譜法、超音波信號、X射線、γ射線光譜法（例如正電子發射斷層攝影法（positron emission tomography，PET）掃描、單光子發射電腦斷層攝影法（single-photon emission computed tomography，SPECT））、螢光光譜學或吸收法成像）。間接偵測指量測直接或間接結合於可偵測部分之原子、分子或組成物之物理現象，諸如能量或粒子發射或吸收（例如偵測結合於初級抗體（例如本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段）之經標記二級抗體或其抗原結合片段）。

如本文中所使用，術語「個體（subject）」指動物，包括哺乳動物，諸如人類。

如本文中所使用，患者指人類個體。

如本文中所使用，動物包括任何動物，諸如（但不限於）靈長類動物，包括人類、大猩猩及猴；齧齒動物，諸如小鼠及大鼠；家禽，諸如雞；反芻動物，諸如山羊、母牛、鹿、綿羊；豬及其他動物。非人類動物不包括作為所涵蓋動物之人類。本文所提供之多肽來自任何來源、動物、植物、原核生物及真菌。大多數多肽具有動物來源，包括哺乳動物來源。

如本文中所使用，「老年人（elderly）」指由於年齡而存在免疫反應降低及對疫苗接種之反應降低的個體。典型地，老年個體為65歲及更老之人類，更典型地為70歲及更老。

如本文中所使用，「人類嬰兒（human infant）」指小於24個月或約24個月（例如小於16個月或約16個月、小於12個月或約12個月、小於6個月或約6個月、小於3個月或約3個月、小於2個月或約2個月或小於1個月或約1個月齡）之人類。典型地，人類嬰兒在超過38週胎齡時出生。

如本文中所使用，「提前出生之人類嬰兒」指在小於40週或約40週胎齡、典型地小於38週或約38週胎齡時出生之人類。

如本文中所使用，「單位劑型（unit dose form）」指適合於人類及動物個體且如此項技術中所已知經個別包裝之物理個別單元。

如本文中所使用，「單次劑量調配物（single dosage formulation）」指用於直接投藥之調配物。

如本文中所使用，「製品（article of manufacture）」為製造並出售之產品。如本申請案中所使用，該術語意欲涵蓋包裝物品中所含之本文所提供之任一組成物。

如本文中所使用，「流體（fluid）」指可流動之任何組成物。因此，流體涵蓋呈半固體、糊劑、溶液、水性混合物、凝膠、洗劑、乳膏及其他該等組成物形式之組成物。

如本文中所使用，分離或純化之多肽或蛋白質（例如分離之抗體或其抗原結合片段）或其生物活性部分（例如分離之抗原結合片段）實質上不含來自得到該蛋白質之細胞或組織的細胞物質或其他污染蛋白質，或當以化學方法合成時，實質上不含化學前驅體或其他化學物質。製劑可經測定為實質上不含（若其看似不含）容易偵測之雜質，如藉由熟習此項技術者用於評估該純度之標準分析方法所測定，諸如薄層層析（TLC）、凝膠電泳及高效液相層析（HPLC），或足夠純以使得進一步純化不會可偵測地改變物質之物理及化學性質，諸如酶及生物活性。純化化合物以產生實質上化學純之化合物的方法為熟習此項技術者所已知。然而，實質上化學純之化合物可為立體異構體之混合物。在該等情況下，進一步純化可能增加化合物之比活性。如本文中所使用，「細胞提取物（cellular extract）」或「溶解物（lysate）」指由溶解或破壞之細胞製成之製劑或其部分。

如本文中所使用，分離之核酸分子為與核酸分子之天然來源中存在的其他核酸分子分離之核酸分子。「分離」之核酸分子（諸如 cDNA 分子）當藉由重組技術產生時可實質上不含其他細胞物質或培養基，或當以化學方法合成時實質上不含化學前驅體或其他化學物質。本文所提供之例示性分離之核酸分子包括分離之編碼所提供之抗體或抗原結合片段的核酸分子。

如本文中所使用，「對照（control）」指實質上與測試樣

品一致之樣品，除了其不以測試參數處理，或若其為血漿樣品，則其可來自未受所關注病狀影響之正常志願者。對照亦可為內部對照。

如本文中所使用，「組成物（composition）」指任何混合物。其可為溶液、懸浮液、液體、散劑、糊劑、水性、非水性或其任何組合。

如本文中所使用，「組合（combination）」指兩個或更多個項目間之任何締合。組合可為兩個或更多個各別項目，諸如兩種組成物或兩個集合，可為其混合物，諸如兩個或更多個項目之單一混合物，或其任何變化形式。組合之要素一般功能上相關或有關。

如本文中所使用，組合療法指投予兩種或更多種不同治療劑，諸如兩種或更多種不同抗 RSV 抗體及/或抗 RSV 抗體及其抗原結合片段。不同治療劑可分開、依序、間歇地提供及投予，或可以單一組成物形式提供。

如本文中所使用，套組為包裝之組合，其視情況包括其他要素（諸如其他試劑）及關於使用組合或其要素之說明書，用於達成包括（但不限於）活化、投藥、診斷及評估生物活性或性質之目的。

除非本文另外明確指示，否則如本文中所使用，單數形式「一（a/an）」及「該（the）」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及包含「免疫球蛋白域」之多肽包括具有一個或複數個免疫球蛋白域之多肽。

除非明確地指出僅指備選者或該等備選者互相排斥，

否則如本文中所使用，術語「或（or）」用於意謂「及/或」。

如本文中所使用，範圍及量可表示為「約（about）」特定值或範圍。約亦包括精確量。因此，「約 5 個胺基酸（about 5 amino acids）」意謂「約 5 個胺基酸（about 5 amino acids）」以及「5 個胺基酸（5 amino acids）」。

如本文中所使用，「視情況存在（optional）」或「視情況（optionally）」意謂隨後所述之事件或情況會發生或不會發生且該描述包括該事件或情況發生之情形及其不會發生之情形。舉例而言，視情況變異之部分意謂該部分為變異或非變異的。

如本文中所使用，除非另外指示，否則任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫均依據其常見用法、公認縮寫或 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會（Commission on Biochemical Nomenclature）（參見 *Biochem.* (1972) 11(9):1726-1732）。

B. 概述

提供結合於呼吸道融合性病毒及中和呼吸道融合性病毒之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。本文所提供之抗 RSV 抗體為識別 RSV 表面上之一或多個抗原決定基的中和抗體。詳言之，本文所提供之抗體結合於 RSV 融合（F）蛋白。本文所提供之抗體可用於防治療法。本文所提供之抗體亦可用作治療劑。

舉例而言，所提供之抗體可用於預防病原性疾病擴散，包括（但不限於）抑制個體間之病毒傳播、抑制宿主

中形成病毒感染及減少個體之病毒負荷。抗體亦可用於預防、治療及/或減輕 RSV 感染之一或多種症狀或用於縮短 RSV 感染之持續時間。因此，用本文所提供之抗體治療患者可降低與 RSV 感染相關之死亡率及/或發病率。

RSV 續存與無法被抗體中和之逃避突變體的產生相關。因此，開發治療性抗病毒抗體之主要難題為產生或鑑別具有中和抗原決定基之抗體，該抗原決定基 1）在各種病毒株或血清型之間為保守性的且 2）使得進化病毒難以產生逃避突變體。本文所提供之抗體結合於各種 RSV 亞群及病毒株。與先前技術中之現有抗體相比，本文所提供之抗體亦展現改良之病毒中和活性。所提供之抗體經連續數輪複製有效地中和病毒，其中 RSV 典型地將產生逃避突變體以抵抗中和。限制 MARM 產生之能力意謂本文所提供之抗體結合於不易受所產生之逃避突變體形式之變異影響的抗原決定基。因此，此抗原決定基不同於其他已知抗 RSV 抗體之抗原決定基。因此，除防治療法外，所提供之抗 RSV 抗體亦適用於治療 RSV 感染。目前，已知尚無批准之針對 RSV 感染之抗體治療劑。因而，本文所提供之抗體對於治療老年患者（例如團體家庭或養老院中的老年患者，其中接近增加了病毒在患者間擴散之風險）之 RSV 感染尤為重要。用本文所提供之抗體治療在與給藥方案產生之非順應性增加病毒逃避之風險的情況下亦為重要，因為使用帕利珠單抗（palivizumab）之 RSV 防治性處理中的非順應性逐漸引起病毒抗性（參見例如 Adams 等人, (2010) *Clin Infect Dis.*

51(2):185-188)。

一般，本文所提供之抗 RSV 抗體以高親和力結合於 RSV F 蛋白。與目前批准之抗 RSV 抗體（例如帕利珠單抗；Synagis®）相比，本文所提供之高親和力抗 RSV 抗體允許不太頻繁的投藥以預防及/或治療 RSV 感染，預防、治療及/或減輕 RSV 感染之一或多種症狀，或縮短 RSV 感染之持續時間。因此，本文所提供之抗 RSV 抗體適用作治療性抗體，亦即用於治療 RSV 感染。不太頻繁的投藥使得更容易與給藥方案產生順應性且因此降低導致病毒對抗 RSV 抗體之抗性增加的錯過劑量之可能性。較低劑量之免疫特異性結合於 RSV 的抗體亦可降低免疫球蛋白療法之不良作用的可能性。

一般，本文所提供之抗 RSV 抗體具有抑制或降低病毒之一或多種活性（例如病毒與目標細胞膜之締合、病毒與目標細胞膜之融合及/或細胞進入、產生新病毒粒子）的能力，包括抑制病毒複製或受感染細胞與另一細胞之細胞間融合（亦即形成融合體）。所提供之抗 RSV 抗體亦可用於增加針對 RSV 感染之免疫反應。

1. 呼吸道融合性病毒

人類 RSV 為副黏液病毒科之肺病毒亞科之成員。存在兩個不同人類 RSV 亞群，即 A 群及 B 群。另外，每一亞型進一步分成兩個病毒株，即 A1 與 A2，及 B1 與 B2。RSV 為包膜、不分節段、負股 RNA 病毒，其基因組由編碼 11 種病毒蛋白質之約 15,000 個核苷酸構成。

RSV 編碼兩種主要表面醣蛋白，即醣蛋白 G 及醣蛋白 F。醣蛋白 G 或附著蛋白介導病毒結合於細胞受體，而醣蛋白 F 或融合蛋白促進病毒與細胞膜融合，從而允許病毒核糖核蛋白滲透至細胞質中（Lopez 等人 (1998) *J. Virology* 72:6922-6928）。醣蛋白 F 亦促進受感染細胞之膜與相鄰細胞之膜融合，從而形成融合體。F 蛋白含有兩個二硫鍵連接之次單元，即 F1 及 F2，其藉由蛋白水解裂解失活 N-糖基化前驅體產生。G 蛋白為 80-90 kDa 第 II 型跨膜醣蛋白，其含有連接於 32 kDa 前驅蛋白之 N-及 O-連接寡醣。

針對 RSV F 或 G 醣蛋白製備之抗體已顯示在試管內高效率中和 RSV 且在活體內具有防治效應（參見例如 Walsh 等人 (1986) *J. Gen. Microbiol.* 67:505；Beeler 等人 (1989) *J. Virol.* 63:2941-2950，Garcia-Borreno 等人 (1989) *J. Virol.* 63:925-932，Taylor 等人 (1984) *Immunology* 52:137-142，及美國專利第 5,824,307 號及第 6,818,216 號）。針對 RSV F 蛋白之抗體亦有效抑制感染 RSV 之細胞與相鄰未感染細胞的融合。

免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之各種單株抗體的分析使得鑑別出三個不重疊抗原性部位，即 A、B 及 C，及一個橋部位，即 AB（Beeler 等人 (1989) *J. Virol.* 63:2941-2950）。抗原性部位各含有不同抗原決定基。在一組 18 個單株抗體之一項研究中，基於單株抗體逃避突變體（MARM）鑑別抗原性部位 A 之 5 個抗原決定基、抗原性部位 B 之 4 個抗原決定基及抗原性部位 C 之 4 個抗原決定基

（參見例如 Beeler 等人 (1989) *J. Virol.* 63:2941-2950）。結合於抗原性部位 A 抗原決定基 4 之單株抗體 1129（Beeler 等人 (1989) *J. Virology* 63(7):2841-2950）為產生人類化帕利珠單抗（SYNAGIS®）之親本抗體（參見 Johnson 等人 (1997) *J. Infect. Diseases* 176:1215-1224 及美國專利第 5,824,307 號）。亦已鑑別出其他 RSV F 蛋白抗原決定基。舉例而言，人類抗 RSV Fab 片段 Fab 19（參見 Barbas 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10164-10168 and Crowe 等人, (1994) *Proc. Natl. Acad Sci USA* 91:1386-1390）結合於抗原性部位 A 中之抗原決定基，其與 Beeler 等人（參見 Crowe 等人 (1998) *Virology* 252:373-375)及 Barbas 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10164-10168）所鑑別之抗原決定基不同。

在 RSV A 與 B 亞群之間 RSV F 蛋白展現超過 91%相似性，而在 RSV A 與 RSV B 亞群之間 RSV G 蛋白僅展現 53% 胺基酸相似性（Sullender (2000) *Clin. Microbiol. Rev.* 13:1-15）。因為 A 及 B 病毒亞型在大多數 RSV 流行病中共循環，所以需要中和 RSV 之 A 及 B 亞型的抗體，諸如本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段。

類似大多數 RNA 病毒，人類 RSV 具有在選擇壓力下經歷快速突變之能力。試管內使用單株抗體選擇 RSV 逃避突變體（MARM）已得到充分證明（例如 Garcia-Barreno 等人 (1989) *J. Virol.* 63:925-932）。舉例而言，已顯示 RSV A2 F 蛋白中之胺基酸殘基 N262、I266、N268、K272、S275、N276、

P389 或 R429 處之單胺基酸突變、或 F32 及 K272 或 A241 及 K421 處之雙胺基酸突變可實現對已知抗 RSV 單株抗體之逃避（參見例如 Crowe 等人 (1998) *Virology* 252:373-375；Zhao 等人，(2004) *J. Infectious Disease* 190:1941-1946 及 Liu 等人，(2007) *Virology Journal* 4:71）。另外，帕利珠單抗（SYNAGIS®）已顯示試管內以及活體內選擇用於逃避突變體，且一些分離之突變體在棉鼠（cotton rat)中完全抵抗帕利珠單抗防治(參見例如 Zhao 等人 (2005) *J. Virol.* 79:3962-3968 及 Zhao 等人 (2004) *J. Infect. Dis.* 190:1941-1946)。舉例而言，已證明 RSV F 蛋白中之單胺基酸突變導致逃避帕利珠單抗（參見 Zhao 等人，(2004) *J. Infectious Disease* 190:1941-1946)。因此，經連續數輪複製有效中和 RSV 病毒而不產生逃避突變體之抗體（諸如本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段）為較佳。

呼吸道融合性病毒（RSV）感染為嬰兒及幼兒下呼吸道疾病之主要原因。在美國，RSV 感染亦為 1 歲以下兒童之細支氣管炎或肺小氣管發炎及肺炎的最常見原因。另外，RSV 感染亦公認為老年人呼吸道疾病之重要原因。與 RSV 感染相關之症狀及病狀包括例如哮喘、喘鳴、反應性氣道疾病（reactive airway disease，RAD）及慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD)。因此，如本文所述，本文所提供之抗 RSV 抗體可用於防治及治療 RSV 感染及/或減輕該等 RSV 介導性疾病之一或多種症狀。

C.抗 RSV 抗體

本文提供可用於治療性、防治性及診斷性用途之抗RSV抗體或其抗原結合片段。本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段可例如用於針對RSV使個體被動免疫或用於治療病毒感染個體。在一實例中，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段用於防治（亦即預防）RSV感染。在另一實例中，使用本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段作為治療性抗體，亦即用於治療RSV病毒感染。在另一實例中，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段用於針對RSV使個體被動免疫。所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段亦可用於偵測RSV感染或用於試管內及活體內監測RSV感染。

1. 一般抗體結構及功能域

抗體由B細胞以膜結合及分泌形式天然產生。抗體經由同源相互作用特異性識別及結合抗原決定基。結合於同源抗原之抗體可起始多種效應功能，其引起毒素、病原體及其他感染劑之中和及清除。

抗體特異性之多樣性由於B細胞發育期間之重組事件而天然發生。經由此等事件，編碼抗體分子可變區之多種抗體V、D及J基因區段的各種組合與恆定區基因連接以產生具有大量不同抗體之天然抗體譜系。人類抗體譜系含有超過 10^{10} 種不同抗原特異性且因此理論上可特異性識別任何外來抗原。抗體包括該等天然產生之抗體，以及合成（亦即重組）產生之抗體，諸如抗體片段，包括本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段。

在摺疊抗體多肽中，結合特異性由抗原結合部位域賦予，該等域含有重鏈及/或輕鏈可變區域之部分。抗體分子上之其他域藉由參與諸如信號轉導及與其他細胞、多肽及生物分子之相互作用的事件而發揮效應功能。此等效應功能引起由抗體識別之感染劑的中和及/或清除。抗體多肽之域可根據本文中改變特定性質之方法而變化。

a. 抗體之結構及功能域

全長抗體含有多個鏈、域及區。全長習知抗體含有兩個重鏈及兩個輕鏈，其中每一者含有複數個免疫球蛋白(Ig)域。Ig域之特徵為稱為Ig摺疊之結構，其含有兩個β摺疊片，各含有由環連接之反平行β股。Ig摺疊中之兩個β片藉由疏水性相互作用及保守性鏈內二硫鍵而夾在一起。抗體鏈中之Ig域為可變（V）及恆定（C）區域。每一重鏈由二硫鍵連接於輕鏈，且兩個重鏈由二硫鍵彼此連接。重鏈之連接由重鏈中稱為鉸鏈區之可撓性區介導。

每一全長習知抗體輕鏈含有一個可變區域（V_L）及一個恆定區域（C_L）。每一全長習知重鏈含有一個可變區域（V_H）及三個或四個恆定區域（C_H）且在一些情況下含有鉸鏈區。由於上述重組事件，編碼可變區域之核酸序列在抗體間不同且賦予特定抗體抗原特異性。另一方面，恆定區由在抗體間保守性更大之序列編碼。此等域賦予抗體功能性質，例如與免疫系統細胞及血清蛋白相互作用以清除感染劑之能力。不同種類之抗體（例如IgM、IgD、IgG、IgE及IgA）具有不同恆定區，從而使其發揮不同效應功能。

每一可變區域含有三個稱為互補決定區（CDR）或高變（HV）區之部分，其由高變核酸序列編碼。CDR 位於連接可變區 Ig 域之 β 片的環內。同時，三個重鏈 CDR（CDR1、CDR2 及 CDR3）及三個輕鏈 CDR（CDR1、CDR2 及 CDR3）構成抗體之習知抗原結合部位（抗體結合部位），其實體上與同源抗原相互作用且提供抗體之特異性。整個抗體含有兩個一致抗體結合部位，各由來自一個重鏈及一個輕鏈之 CDR 構成。因為 CDR 含於連接 β 股之環內，所以三個 CDR 沿可變區之線性胺基酸序列為不相連的。抗體多肽摺疊時，CDR 環極接近，從而構成抗原組合部位。可變區域之 β 片形成構架區（FR），其含有對於抗體其他性質（例如穩定性）較為重要的保守性更大之序列。

b. 抗體片段

本文所提供之抗體包括抗體片段，其為含有小於全長抗體之完整序列但保留全長抗體之至少一部分特異性結合能力的全長抗體之衍生物。抗體片段亦可包括抗體之可插入抗體構架（例如嵌合抗體）中以保留親本抗體之結合親和力的抗原結合部分。抗體片段之實例包括（但不限於）Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段及其他片段，包括經修飾片段（參見例如 Methods in Molecular Biology, 第 207 卷: Recombinant Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003); 第 1 章; 第 3-25 頁, Kipriyanov）。抗體片段可包括多個連接在一起（諸如由二硫橋鍵）之鏈且可重組產生。抗體片

段亦可含有連接兩個或更多個域之合成連接子，諸如肽連接子。產生抗原結合片段之方法為此項技術中所熟知且可用於修飾本文所提供之任何抗體。抗體分子片段可例如藉由酶裂解產生。舉例而言，由木瓜蛋白酶進行蛋白酶裂解時，重鏈恆定區之二聚體（即 Fc 域）自兩個 Fab 區（亦即含有可變區之部分）裂解。

單鏈抗體可藉由連接特異性抗體之重鏈可變區（V_H）與輕鏈可變區（V_L）而經重組工程改造。可變區之特定核酸序列可藉由標準分子生物學方法，例如藉由聚合酶鏈反應（PCR）及其他重組核酸技術進行選殖。產生 sFv 之方法例如由以下描述：Whitlow 及 Filpula (1991) *Methods*, 2: 97-105；Bird 等人 (1988) *Science* 242:423-426；Pack 等人 (1993) Bio/Technology 11:1271-77；及美國專利第 4,946,778 號、第 5,840,300 號、第 5,667,988 號、第 5,658,727 號、第 5,258,498 號）。單鏈抗體亦可藉由針對目標抗原結合篩選單鏈抗體文庫來鑑別。構築及篩選該等文庫之方法為此項技術所熟知。

2. 例示性抗 RSV 抗體

本文提供結合於 RSV 及中和 RSV 之抗體或其抗原結合片段。詳言之，抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於 RSV F 蛋白。舉例而言，本文所提供之抗 RSV 抗體免疫特異性結合於分離或純化或重組之 RSV F 蛋白。在其他實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體免疫特異性結合於編碼表面醣蛋白 F（RSV F 蛋白）之 RSV 病毒粒子或 RSV 病毒。

本文所提供之抗 RSV 抗體展現有利或不同於此項技術中之抗 RSV 抗體的性質。舉例而言，本文所提供之抗體展現較低或改良之對於 RSV F 蛋白的結合親和力，諸如較低或改良之對於分離或純化或重組 RSV F 蛋白或對於表現天然 F 蛋白之 RSV 病毒或病毒粒子的結合親和力。在其他實例中，本文所提供之抗體展現改良或較佳之 RSV 中和活性。在特定實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體結合於 RSV 上之抗原決定基，與其他先前技術或現有抗 RSV 抗體相比，該抗原決定基不易受所產生之逃避突變體（MARM）形式之變異影響。舉例而言，在本文所提供之抗 RSV 抗體（例如抗體 30D8 或其全長或其他抗體片段形式）存在下，在超過 10 輪病毒複製後，且一般在 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 輪後，RSV 無法產生逃避突變體。

抗 RSV 抗體包括抗體 sc5 或 58c5，或其全長或其他抗體片段形式（參見例如美國專利公開案第 US2011/0076268 號及國際公開 PCT 申請案第 WO2011/020079 號）。58c5 為含有具有 SEQ ID NO:1 所示之胺基序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:5 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。58c5 之抗體或抗原片段形式及結合於與 58c5 相同之抗原決定基的抗體或抗原片段形式含有重鏈，其具有 GASINSDNYYWT（SEQ ID NO:2）所示之互補決定區（CDR）V_H CDR1、HISYTGNTYYTPSLKS（SEQ ID NO:3）所示之 V_H CDR2 及 CGAYV_LISNCGWFDS（SEQ ID NO:4）所示之 V_H CDR3；及輕鏈，其具有 QASQDISTYLN（SEQ ID NO:6）所示之 CDR

V_L CDR1、GASNLET（SEQ ID NO:7）所示之 V_L CDR2 及 QQYQYLPYT（SEQ ID NO:8）所示之 V_L CDR3。一般，58c5 之抗體片段形式包括具有 SEQ ID NO:1 之胺基酸 1-125 所示之胺基酸序列的 V_H 域及具有 SEQ ID NO:5 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列的 V_L 域。sc5 為含有具有 SEQ ID NO:9 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO: 13 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。sc5 之抗體或抗原片段形式及結合於與 sc5 相同之抗原決定基的抗體或抗原片段形式含有重鏈，其具有 GDSISGSNWWN（SEQ ID NO:10）所示之互補決定區（CDR）V_H CDR1、EIYYRGTTNYKSSLKG（SEQ ID NO:11）所示之 V_H CDR2 及 GGRSTFGPDYYYYMDV（SEQ ID NO:12）所示之 V_H CDR3；及輕鏈，其具有 RASQNIKNYLN（SEQ ID NO:14）所示之 CDR V_L CDR1、AASTLQS（SEQ ID NO:15）所示之 V_L CDR2 及 QQSYNNQLT（SEQ ID NO:16）所示之 V_L CDR3。一般，sc5 之抗體片段形式包括具有 SEQ ID NO:9 之胺基酸 1-125 所示之胺基酸序列的 V_H 域及具有 SEQ ID NO:13 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列的 V_L 域。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段包括單株抗體、多特異性抗體、雙特異性抗體、人類抗體、人類化抗體、駱駝化抗體、嵌合抗體、單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、單域抗體、Fab 片段、F(ab')片段、二硫鍵連接之 Fv（sdFv）及抗個體遺傳型（抗 Id）抗體、細胞內抗體或以上任一者之抗原結合片段。詳言之，抗體包括免疫球蛋白分子及免

疫球蛋白分子之免疫活性片段，亦即含有抗原結合部位之分子。免疫球蛋白分子可為任何類型（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 及 IgY）、種類（例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2）或亞類。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用於以包括以下之形式治療及診斷之方法：單株抗體、多特異性抗體、人類抗體、人類化抗體、駱駝化抗體、嵌合抗體、單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、單域抗體、Fab 片段、F(ab') 片段、二硫鍵連接之 Fv（sdFv）及抗個體遺傳型（抗 Id）抗體、細胞內抗體或以上任一者之抗原結合片段。詳言之，抗體包括免疫球蛋白分子及免疫球蛋白分子之免疫活性片段，亦即含有抗原結合部位之分子。免疫球蛋白分子可為任何類型（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 及 IgY）、種類（例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2）或亞類。

本文所提供之免疫特異性結合於 RSV F 蛋白的例示性抗 RSV 抗體或其抗原結合片段包括 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 及 69F6，其為本文別處詳細描述之 Fab 片段。本文所提供之例示性抗 RSV 抗體或其抗原結合片段亦包括含有以下之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段：30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之重鏈，其含有可變重鏈（V_H）域及恆定重鏈域 1（C_H1）；及/或 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之輕鏈，其含有可變輕鏈（V_L）域及恆定輕鏈域（C_L）。舉例而言，本文所提供之例示性抗 RSV 抗體或

其抗原結合片段包括含有以下之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段：具有 SEQ ID NO:396、398、400、402、404、452、454 或 456 所示之胺基酸序列的重鏈，及/或具有 SEQ ID NO:395、397、399、401、403、453、455 或 457 所示之胺基酸序列的輕鏈。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 396 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:395 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 398 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:397 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 400 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:399 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 402 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:401 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 404 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:403 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 452 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:453 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 454 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:455 所示之胺基酸序列的輕鏈之 Fab 片段。在一特定實例中，抗 RSV 抗體為含有具有 SEQ ID NO: 456 所示之胺基酸序列的重鏈及具有 SEQ ID NO:457 所示之胺基酸序列的

輕鏈之 Fab 片段。

本文所提供之抗體包括 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之全長抗體形式。本文所提供之抗體亦包括含有 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗原結合部位（例如 CDR）的全長抗體形式。本文所提供之全長抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有此項技術中已知之任何輕鏈及重鏈恆定區，諸如此項技術中已知之任何人類恆定區。舉例而言，本文所提供之全長抗體可含有輕鏈恆定區（C_L），即人類輕鏈 κ、人類輕鏈 λ。本文所提供之全長抗體可含有重鏈恆定區（C_H1-連接子-C_H2-C_H3），其為任何同型，且尤其為 IgG。恆定區可為亞類 IgG1 之恆定區（SEQ ID NO:356）、IgG2 之恆定區（SEQ ID NO:357）、IgG3 之恆定區（SEQ ID NO:358）或 IgG4 之恆定區（SEQ ID NO:359）。詳言之，本文所提供之任一抗體的全長抗體形式均含有 IgG 亞類 IgG1 之恆定區。

本文所提供之抗體包括免疫特異性結合 RSV F 蛋白之 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 及 69F6 的其他抗體片段形式。該等片段包括其任何抗原結合片段或含有 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之保留結合 RSV F 蛋白之能力的抗原結合片段之工程改造抗體。該等抗體包括例如嵌合抗體、單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、單域抗體、Fab 片段、F(ab')片段、二硫鍵連接之 Fv（sdFv）、抗個體遺傳型（抗 Id）抗體、細胞內抗體或以上任一者之抗原結合片段。在特定實例中，抗體為 Fab

30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6。

本文所提供之例示性抗 RSV 抗體或其抗原結合片段包括含有 V_H 域及/或可變輕鏈 V_L 域之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，該 V_H 域及/或可變輕鏈 V_L 域分別具有 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之 V_H 域及/或 V_L 域的胺基酸序列。舉例而言，抗體或其抗原結合片段可含有 V_H 域，其具有 SEQ ID NO: 398 或 402 之胺基酸 1-125、SEQ ID NO:396 之胺基酸 1-121、SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123、SEQ ID NO:400 或 452 之胺基酸 1-124、SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 或 SEQ ID NO:456 之胺基酸 1-118 所示之胺基酸序列；及/或 V_L 域，其具有 SEQ ID NO: 397、403 或 455 之胺基酸 1-107、SEQ ID NO:399 之胺基酸 1-108、SEQ ID NO:395 之胺基酸 1-110、SEQ ID NO:401 之胺基酸 1-113、SEQ ID NO:453 之胺基酸 1-111 或 SEQ ID NO:457 之胺基酸 1-109 所示之胺基酸序列。

本文所提供之例示性抗 RSV 抗體或其抗原結合片段包括含有 V_H 域及/或 V_L 域之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，該 V_H 域及/或 V_L 域分別具有與 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之 V_H 域及/或 V_L 域至少 80% 或約 80%一致的胺基酸序列。舉例而言，本文所提供之抗體或其抗原結合片段可含有 V_H 域，其具有與 SEQ ID NO: 398 或 402 之胺基酸 1-125、SEQ ID NO:396 之胺基酸 1-121、SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123、SEQ ID NO:400 或 452 之胺基酸 1-124、SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 或 SEQ

ID NO:456之胺基酸1-118所示之胺基酸序列80%一致的胺基酸序列；及/或 V_L 域，其具有SEQ ID NO: 397、403或455之胺基酸1-107、SEQ ID NO:399之胺基酸1-108、SEQ ID NO:395之胺基酸1-110、SEQ ID NO:401之胺基酸1-113、SEQ ID NO:453之胺基酸1-111或SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示之胺基酸序列。

在一些實例中，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段可含有 V_H 域，其具有與SEQ ID NO: 398或402之胺基酸1-125、SEQ ID NO:396之胺基酸1-121、SEQ ID NO:404之胺基酸1-123、SEQ ID NO:400或452之胺基酸1-124、SEQ ID NO:454之胺基酸1-133或SEQ ID NO:456之胺基酸1-118所示之胺基酸序列至少81%或約81%、至少82%或約82%、至少83%或約83%、至少84%或約84%、至少85%或約85%、至少86%或約86%、至少87%或約87%、至少88%或約88%、至少89%或約89%、至少90%或約90%、至少91%或約91%、至少92%或約92%、至少93%或約93%、至少94%或約94%、至少95%或約95%、至少96%或約96%、至少97%或約97%、至少98%或約98%或至少99%或約99%一致的胺基酸序列；及/或 V_L 域，其具有與SEQ ID NO: 397、403或455之胺基酸1-107、SEQ ID NO:399之胺基酸1-108、SEQ ID NO:395之胺基酸1-110、SEQ ID NO:401之胺基酸1-113、SEQ ID NO:453之胺基酸1-111或SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示之胺基酸序列至少81%或約81%、至少82%或約82%、至少83%或約83%、至少84%或

約 84%、至少 85%或約 85%、至少 86%或約 86%、至少 87%或約 87%、至少 88%或約 88%、至少 89%或約 89%、至少 90%或約 90%、至少 91%或約 91%、至少 92%或約 92%、至少 93%或約 93%、至少 94%或約 94%、至少 95%或約 95%、至少 96%或約 96%、至少 97%或約 97%、至少 98%或約 98%或至少 99%或約 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 396 之胺基酸 1-121 所示之胺基酸序列至少約 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 395 之胺基酸 1-110 所示之胺基酸序列至少約 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 398 之胺基酸 1-125 所示之胺基酸序列至少約 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且

其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 397 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列至少約 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 400 之胺基酸 1-124 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 399 之胺基酸 1-108 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 402 之胺基酸 1-125 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 401 之胺基酸 1-113

所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 404 之胺基酸 1-123 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 403 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 452 之胺基酸 1-124 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 453 之胺基酸 1-111 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、

84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 454 之胺基酸 1-133 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 455 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

因此，本文提供一種抗體或其抗原結合片段，其含有 V_H 域，該 V_H 域具有與 SEQ ID NO: 456 之胺基酸 1-118 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列；且其含有 V_L 域，該 V_L 域具有與 SEQ ID NO: 457 之胺基酸 1-109 所示之胺基酸序列至少 80%至 99%或約 80%至 99%一致，例如 90%至 99%或至少 95%一致，諸如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致的胺基酸序列。

亦提供含有一或多個選自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之 CDR 的 V_H 互補決定區(CDR)之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、435-441、458、464、470 或 482-484 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR1：GFTFSGHTIA (SEQ ID NO:405)、GGTFDTYTIS (SEQ ID NO:411)、GFSITDFGIH(SEQ ID NO:417)、GASISSDNHYWS (SEQ ID NO:423)、GFTLKNYEMN (SEQ ID NO:429)、SDNYYWT (SEQ ID NO:435)、GSNWWN (SEQ ID NO:436)、GHTIA (SEQ ID NO:437)、TYTIS (SEQ ID NO:438)、DFGIH (SEQ ID NO:439)、SDNHYWS (SEQ ID NO:440)、NYEMN (SEQ ID NO:429)、GVSINSNNYFWA (SEQ ID NO:458)、GDSFNDYFWT (SEQ ID NO:464)、GYSFTSYWIA (SEQ ID NO:470)、SNNYFWA (SEQ ID NO:482)、DYFWT (SEQ ID NO:483) 或 SYWIA (SEQ ID NO:484)。

在另一實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO: 406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR2：WVSTNNGNTEYAQKIQG (SEQ ID NO:406)、RIIPSLGETNYAHKLQG (SEQ ID NO:412)、

LISYNEVNIHYGESVRG（SEQ ID NO:418）、SIYYTGGTNYNPSLKS（SEQ ID NO:424）、YISSSGNVVKYVDSVQG（SEQ ID NO:430）、NIYYGGSTHYNASLQS（SEQ ID NO:459）、EISHSGSTNYSPSLKS（SEQ ID NO:465）或IIFPNDSDATYSPSFQG（SEQ ID NO:471）。

在另一實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO:407、413、419、425、431、460、466 或 472 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR3：EWLVMGGFAFDH（SEQ ID NO:407）、RITGPVDWVWDYGMDV（SEQ ID NO:413）、DVWEDSWLSLACFQE（SEQ ID NO:419）、GLFFITARPYWYFDL（SEQ ID NO:425）或GFSIDKYDSSVDEY（SEQ ID NO:431）、SESIFWDYYYGLDV（SEQ ID NO:460）、GVRSRPPPSYRGSGSPPYYHYGMDV（SEQ ID NO:466）或 QYYLGSFES（SEQ ID NO:472）。

在一特定實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:435 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:3 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:4 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:436 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:11 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ

ID NO:12 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:405 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:406 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:407 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:437 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:406 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:407 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:411 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:412 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:413 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:438 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:412 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:413 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:417 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:418 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:419 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:439 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:418 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:419 所示之胺

基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:423 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:424 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:425 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:440 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:424 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:425 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:429 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:430 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:431 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:441 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:430 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:431 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:458 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:459 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:460 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:482 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:459 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:460 所示之胺

基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:464 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:465 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:466 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:483 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:465 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:466 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:470 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:471 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:472 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:484 所示之胺基酸序列的 V_H CDR1、具有 SEQ ID NO:471 所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 及具有 SEQ ID NO:472 所示之胺基酸序列的 V_H CDR3。

亦提供含有一或多個選自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之 CDR 的 V_L 互補決定區(CDR)之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO:408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_L CDR1：GANNIGSQNV$_H$（SEQ ID

NO:408）、RASQNIKTYLN（SEQ ID NO:414）、RASQSISNWLA（SEQ ID NO:420）、RSSQSLLDSDDGNTYLD（SEQ ID NO:426）、RASQSISNFLN（SEQ ID NO:432）、TGTSSDVGGYNYVS（SEQ ID NO:461）、RASQNINTWLA（SEQ ID NO:467）或 QASDISNYLN（SEQ ID NO:473）。

在另一實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO:409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_L CDR2：DDRDRPS（SEQ ID NO:409）、AVSNLQS（SEQ ID NO:415）、KASNLED（SEQ ID NO:421）、TLSYRAS（SEQ ID NO:427）、AASSLQG（SEQ ID NO:433）、EVTKRPS（SEQ ID NO:462）、EISHSGSTNYSPSLKS（SEQ ID NO:465）或 IIFPNDSDATYSPSFQG（SEQ ID NO:471）。

在另一實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有具有以下胺基酸序列之 V_L CDR3：QVWDSSRDQAVI（SEQ ID NO:410）、QQSFSIPLT（SEQ ID NO:416）、QQYNSYSGLS（SEQ ID NO:422）、MQRMEFPFT（SEQ ID NO:428）、QQTYISLYT（SEQ ID NO:434）、SSYAGSRHVV（SEQ ID NO:463）、QQANSFPRT（SEQ ID NO:469）或 QQYDDLRGGFT（SEQ ID NO:475）。

在一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有

具有 SEQ ID NO:408 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:409 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:410 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:414 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:415 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:416 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:420 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:421 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:422 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。

在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:426 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:427 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:428 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:432 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:433 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:434 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:461 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:462 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:463 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:467 所示之胺基酸序列的 V_L

CDR1、具有 SEQ ID NO:468 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:469 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。在另一特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段含有具有 SEQ ID NO:473 所示之胺基酸序列的 V_L CDR1、具有 SEQ ID NO:474 所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 及具有 SEQ ID NO:475 所示之胺基酸序列的 V_L CDR3。

本文所提供之 CDR 的任何組合可選擇用於產生抗體或其抗原結合片段，其限制條件為抗體或抗原結合片段保留免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之能力。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有此項技術中已知之抗體構架區。例示性構架區包括分離之天然存在或共同構架區，包括人類構架區（參見例如 Chothia 等人 (1998) *J. Mol. Biol.* 278: 457-479)。在一些實例中，抗體構架區為人類抗體構架區。在一些實例中，抗體或抗原結合片段含有 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之構架區。

本文所提供之例示性分離之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段包括任何抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其與本文所提供之任一抗體免疫特異性結合於相同的呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白上之抗原決定基。在一實例中，本文提供一種與 30D8 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:396 所示之重鏈及 SEQ ID NO:395 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 104E5 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:398 所示之重鏈及 SEQ ID NO:397 所示之輕鏈的抗體。在另一

實例中，本文提供一種與 38F10 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:400 所示之重鏈及 SEQ ID NO:399 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 14G3 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:402 所示之重鏈及 SEQ ID NO:401 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 90D3 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:404 所示之重鏈及 SEQ ID NO:403 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 56E11 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:452 所示之重鏈及 SEQ ID NO:453 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 17C9 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:454 所示之重鏈及 SEQ ID NO:455 所示之輕鏈的抗體。在另一實例中，本文提供一種與 69F6 結合於相同的抗原決定基之抗體，其為含有 SEQ ID NO:456 所示之重鏈及 SEQ ID NO:457 所示之輕鏈的抗體。典型地，該等抗體含有可變重（V_H）鏈及可變輕（V_L）鏈或其抗原結合片段。

本文所提供之抗體或抗原結合片段對於 RSV F 蛋白抗原決定基之結合親和力常數（K_a）為至少 $1\times10^8\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^8\ M^{-1}$、至少 $2.5\times10^8\ M^{-1}$ 或約 $2.5\times10^8\ M^{-1}$、至少 $5\times10^8\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^8\ M^{-1}$、至少 $1\times10^9\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^9\ M^{-1}$、至少 $5\times10^9\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^9\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{10}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{10}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{10}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{10}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{11}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{11}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{11}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{11}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{12}\ M^{-1}$ 或約

$1\times10^{12}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{12}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{12}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{13}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{13}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{13}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{13}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{14}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{14}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{14}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{14}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{15}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{15}\ M^{-1}$ 或至少 $5\times10^{15}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{15}\ M^{-1}$。本文所提供之抗體可展現對於重組純化之 F 蛋白（諸如 SEQ ID NO:25 所示之 RSV A2 病毒株 F 蛋白的細胞外域）的結合親和力。本文所提供之抗體亦可展現對於天然 RSV F 蛋白（諸如藉由細胞中 RSV 之感染及表現所產生的蛋白）之結合親和力。本文所提供之抗體對於重組 F 蛋白相對於天然 RSV F 蛋白之結合親和力可相同或不同。舉例而言，實施例 5 展示 30D8 對於重組 F 蛋白之結合親和力高於對於天然 RSV F 蛋白之結合親和力。相比之下，無論 RSV F 蛋白為天然或重組 F 蛋白，sc5（參見例如美國專利公開案第 US2011/0076268 號及國際公開 PCT 申請案第 WO2011/020079 號）展現類似結合親和力。

在一些實例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段對於 RSV F 蛋白抗原決定基之解離常數（K_d）為小於 1×10^{-8} M 或約 1×10^{-8} M、小於 4×10^{-9} M 或約 4×10^{-9} M、小於 2×10^{-9} M 或約 2×10^{-9} M、小於 1×10^{-9} M 或約 1×10^{-9} M、小於 2×10^{-10} M 或約 2×10^{-10} M、小於 1×10^{-10} M 或約 1×10^{-10} M、小於 2×10^{-11} M 或約 2×10^{-11} M、小於 1×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M、小於 2×10^{-12} M 或約 2×10^{-12} M、小於 1×10^{-12} M 或約 1×10^{-12} M、小於 2×10^{-13} M 或約 2×10^{-13} M、小於 1×10^{-13} M 或約 1×10^{-13} M、小於 2×10^{-14} M 或約 2×10^{-14} M、小於 1×10^{-14} M

或約 1×10^{-14} M、小於 2×10^{-15} M 或約 2×10^{-15} M、小於 1×10^{-15} M 或約 1×10^{-15} M 或小於 2×10^{-16} M 或約 2×10^{-16} M。

在一些實例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段在試管內微量中和檢定中中和 RSV 之 EC_{50} 為小於 0.005 nM 或約 0.005 nM、小於 0.01 nM 或約 0.01 nM、小於 0.025 nM 或約 0.025 nM、小於 0.05 nM 或約 0.05 nM、小於 0.075 nM 或約 0.075 nM、小於 0.1 nM 或約 0.1 nM、小於 0.5 nM 或約 0.5 nM、小於 0.75 nM 或約 0.75 nM、小於 1 nM 或約 1 nM、小於 1.25 nM 或約 1.25 nM、小於 1.5 nM 或約 1.5 nM、小於 1.75 nM 或約 1.75 nM 或小於 2 nM 或約 2 nM。在特定實例中，本文所提供之分離之抗 RSV 抗體或抗原結合片段在試管內空斑減少檢定中中和 RSV 之 EC_{50} 為小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 2 nM 或約 2 nM；小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM；小於 0.01 nM 或約 0.01 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.05 nM 或約 0.05 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.05 nM 或約 0.05 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM；或小於 0.1 nM 或約 0.1 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM。

在一些實例中，在關於中和 RSV 之試管內微量中和檢定中，相對於各種抗 RSV 抗體，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段中和單株抗體逃避突變體（MARM）。在一特定實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段中和 MARM 之中和 EC_{50} 與產生 MARM 之親本 RSV 病毒

株的中和 EC_{50} 相同或大致與產生 MARM 之親本 RSV 病毒株的中和 EC_{50} 相同。若第一抗體可中和針對第二抗體所產生之 MARM，則吾人可推斷出抗體特異性結合於不同抗原決定基或與不同抗原決定基相互作用。

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段結合於不易受所產生之逃避突變體（MARM）形式之變異影響的抗原決定基。在一些實例中，在本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段存在下，在連續 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 輪或更多輪病毒複製後，RSV 無法產生逃避突變體。在一特定實例中，在本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段存在下，在連續 11、12、13、14、15 輪或更多輪病毒複製後，RSV 不產生逃避突變體。在另一特定實例中，RSV 無法逃避本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。舉例而言，實施例 11A 展示在 30D8 存在下在 12 輪病毒複製後，RSV 無法逃避。相比之下，在僅 7 輪病毒複製後，RSV 能夠逃避莫維珠單抗®。

在一些實例中，相對於在抗 RSV 抗體或其抗原結合片段不存在下 RSV 與其宿主細胞受體之結合，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段使 RSV 與其宿主細胞受體之結合抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、

至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在抗 RSV 抗體或其抗原結合片段不存在下之 RSV 複製，本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段使 RSV 複製抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

在一些實例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段之半衰期為 15 天或更多天、20 天或更多天、25 天或更多天、30 天或更多天、40 天或更多天、45 天或更多天、50 天或更多天、55 天或更多天、60 天或更多天、3 個月或更多個月、4 個月或更多個月或 5 個月或更多個月。增加本文所提供之抗體或其抗原結合片段的半衰期之方法為此項技術所已知。該等方法包括例如如本文別處所述之聚乙二醇化、糖基化及胺基酸取代。

a. 衍生物抗體

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用於產生衍生物抗體，諸如嵌合抗體或其他抗原結合片段，例如 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗

體、Fd及Fd'片段。一般，衍生自親本抗體之衍生物抗體或抗原結合片段保留親本抗體之結合特異性。抗體片段可藉由熟習此項技術者已知之任何技術來產生。舉例而言，Fab及$F(ab')_2$片段可藉由使用諸如木瓜蛋白酶（產生Fab片段）或胃蛋白酶（產生$F(ab')_2$片段）之酶蛋白水解裂解免疫球蛋白分子來產生。$F(ab')_2$片段含有可變區、輕鏈恆定區及重鏈之C_H1域。此外，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段亦可使用此項技術中已知之各種噬菌體呈現方法來產生。在一些實例中，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的抗原結合可變區可與此項技術中已知之一或多個恆定區重組融合以產生嵌合全長抗體、Fab、Fab'、$F(ab')_2$或其他抗原結合片段。由抗體片段產生全長抗體之例示性方法為此項技術所已知且在本文中提供。產生嵌合抗體之方法為此項技術所已知（參見例如Morrison (1985) *Science* 229:1202；Oi等人 (1986) *BioTechniques* 4:214；Gillies等人 (1989) *J. Immunol. Methods* 125:191-202；及美國專利第5,807,715號、第4,816,567號及第4,816,397號）。

包含來自本文所提供之抗RSV抗體的一或多個CDR及來自異源免疫球蛋白分子之構架區的嵌合抗體可使用此項技術中已知之各種技術來產生，包括例如CDR移植（EP 239,400；PCT公開案第WO 91/09967號；及美國專利第5,225,539號、第5,530,101號及第5,585,089號）、鑲飾（veneering）或重塑（resurfacing）（EP 592,106；EP 519,596；Padlan (1991) *Molecular Immunology* 28(4/5):489-498；

Studnicka 等人 (1994) *Protein Engineering* 7(6):805-814；及 Roguska 等人 (1994) *PNAS* 91:969-973）及鏈改組（美國專利第 5,565,332 號）。

在一些實例中，抗體含有 30D8 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 405-410 及 437 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 104E5 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 411-416 及 438 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 38F10 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 417-422 及 439 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 14G3 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 423-428 及 440 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 90D3 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 429-434 及 441 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 56E11 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 458-463 及 482 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 17C9 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 464-469 及 483 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。在一些實例中，抗體含有 69F6 之一或多個 CDR（例如 SEQ ID NO: 470-475 及 484 所示之一或多個 CDR）及異源構架區。構架區中之構架殘基可經來自 CDR 供體抗體之相應殘基取代以改變（諸如改良）抗原結合。此等構架取代藉由此項技術中熟知之方法鑑別，例如模擬 CDR 與構架殘基之相互作用以鑑別構架為對於抗原結合較為重要之殘基及模擬序列比

較以鑑別特定位置處之罕見構架殘基（參見例如美國專利第 5,585,089 號；及 Riechmann 等人 (1988) *Nature* 332:323）。

在一些實例中，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段對於 RSV F 蛋白抗原決定基之結合親和力常數（K_a）為至少 $1\times10^{8}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{8}\ M^{-1}$、至少 $2.5\times10^{8}\ M^{-1}$ 或約 $2.5\times10^{8}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{8}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{8}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{9}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{9}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{9}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{9}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{10}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{10}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{10}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{10}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{11}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{11}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{11}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{11}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{12}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{12}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{12}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{12}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{13}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{13}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{13}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{13}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{14}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{14}\ M^{-1}$、至少 $5\times10^{14}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{14}\ M^{-1}$、至少 $1\times10^{15}\ M^{-1}$ 或約 $1\times10^{15}\ M^{-1}$ 或至少 $5\times10^{15}\ M^{-1}$ 或約 $5\times10^{15}\ M^{-1}$。

在一些實例中，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段對於 RSV F 蛋白抗原決定基之解離常數（K_d）為小於 1×10^{-8} M 或約 1×10^{-8} M、小於 4×10^{-9} M 或約 4×10^{-9} M、小於 2×10^{-9} M 或約 2×10^{-9} M、小於 1×10^{-9} M 或約 1×10^{-9} M、小於 2×10^{-10} M 或約 2×10^{-10} M、小於 1×10^{-10} M 或約 1×10^{-10} M、小於 2×10^{-11} M 或約 2×10^{-11} M、小於 1×10^{-11} M 或約 1×10^{-11} M、小於 2×10^{-12} M 或約 2×10^{-12} M、小於 1×10^{-12} M 或約 1×10^{-12} M、小於 2×10^{-13} M 或約 2×10^{-13} M、小於 1×10^{-13} M 或約 1×10^{-13} M、小於 2×10^{-14} M 或約 2×10^{-14} M、小於 1×10^{-14} M

或約 1×10^{-14} M、小於 2×10^{-15} M 或約 2×10^{-15} M、小於 1×10^{-15} M 或約 1×10^{-15} M 或小於 2×10^{-16} M 或約 2×10^{-16} M。

在一些實例中，在關於中和 RSV 之試管內微量中和檢定中，相對於各種抗 RSV 抗體，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段中和單株抗體逃避突變體（MARM）。在一特定實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段中和 MARM 之中和 EC_{50} 與產生 MARM 之親本 RSV 病毒株的中和 EC_{50} 相同或大致與產生 MARM 之親本 RSV 病毒株的中和 EC_{50} 相同。

在一些實例中，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段結合於不易受所產生之逃避突變體形式之變異影響的抗原決定基。在一些實例中，在本文所提供之衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段存在下，在連續 8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 輪或更多輪病毒複製後，RSV 無法產生逃避突變體。在另一特定實例中，RSV 無法逃避本文所提供之衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。

在一些實例中，在關於中和 RSV 之試管內微量中和檢定中，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之 EC_{50} 為小於 0.005 nM 或約 0.005 nM、小於 0.01 nM 或約 0.01 nM、小於 0.025 nM 或約 0.025 nM、小於 0.05 nM 或約 0.05 nM、小於 0.075 nM 或約 0.075 nM、小於 0.1 nM 或約 0.1 nM、小於 0.5 nM 或約 0.5 nM、小於 0.75 nM 或約 0.75 nM、小於 1 nM 或約 1 nM、小於 1.25 nM 或約 1.25 nM、小於 1.5 nM 或約 1.5 nM、小於 1.75 nM 或約 1.75 nM 或小於 2 nM 或約 2 nM。

在特定實例中，衍生物抗 RSV 抗體或其抗原結合片段在試管內空斑減少檢定中中和 RSV 之 EC_{50} 為小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 2 nM 或約 2 nM；小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.005 nM 或約 0.005 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM；小於 0.01 nM 或約 0.01 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.05 nM 或約 0.05 nM 至小於 1 nM 或約 1 nM；小於 0.05 nM 或約 0.05 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM；或小於 0.1 nM 或約 0.1 nM 至小於 0.5 nM 或約 0.5 nM。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的任何衍生物均可用於治療性方案、防治性療法及/或診斷性技術中，諸如用於所提供之方法中。舉例而言，衍生物抗體或其抗原結合片段可用於結合於 RSV 以治療、預防及/或偵測 RSV 感染或減輕 RSV 感染之一或多種症狀。

i. 單鏈抗體

在特定實例中，抗 RSV 抗體為單鏈抗體。單鏈抗體可由本文所提供之任一抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的抗原結合域產生。使用重組技術產生單鏈抗體之方法為此項技術所已知，諸如以下文獻中所述之方法：例如 Marasco 等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:7889-7893，Whitlow 及 Filpula (1991) *Methods*, 2: 97-105；Bird 等人 (1988) *Science* 242:423-426；Pack 等人 (1993) *Bio/Technology* 11:1271-77；及美國專利第 4,946,778 號、第 5,840,300 號、第 5,667,988 號、第 5,658,727 號。

單鏈抗體可含有本文所提供之任何抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的輕鏈可變（V_L）域或其功能區及重鏈可變（V_H）域或其功能區。在一些實例中，單鏈抗體之 V_L 域或其功能區含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的互補決定區 1（CDR1）、互補決定區 2（CDR2）及/或互補決定區 3（CDR3）。在一些實例中，單鏈抗體之 V_H 域或其功能區含有本文所提供之任何抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的互補決定區 1（CDR1）、互補決定區 2（CDR2）及互補決定區 3（CDR3）。在一些實例中，單鏈抗體進一步含有肽連接子。在該等實例中，肽連接子可位於輕鏈可變域（V_L）與重鏈可變域（V_H）之間。

單鏈抗體可在抗體之一或多個域之間含有肽間隔子或連接子。舉例而言，抗體之輕鏈可變域（V_L）可經由可撓性連接肽偶合於重鏈可變域（V_H）。各種肽連接子為此項技術所熟知且可用於所提供之方法中。肽連接子可包括一系列甘胺酸殘基（Gly）或絲胺酸（Ser）殘基。例示性多肽連接子為具有胺基酸序列$(Gly\text{-}Ser)_n$、$(Gly_mSer)_n$ 或 $(Ser_mGly)_n$ 之肽，其中 m 為 1 至 6、一般為 1 至 4 且典型地為 2 至 4，且 n 為 1 至 30 或 1 至 10 且典型地為 1 至 4，一些麩胺酸（Glu）或離胺酸（Lys）殘基分散於序列中以增加溶解性（參見例如國際 PCT 申請案第 WO 96/06641 號，該案提供用於結合物中之例示性連接子）。例示性肽連接子包括（但不限於）具有以下序列之肽：GGSSRSSSSGGGGSGGGG（SEQ ID NO: 267）、GSGRSGGGGSGGGGS（SEQ ID NO: 268）、

EGKSSGSGSESKST（SEQ ID NO: 269）、EGKSSGSGSESKSTQ（SEQ ID NO: 270）、EGKSSGSGSESKVD（SEQ ID NO: 271）、GSTSGSGKSSEGKG（SEQ ID NO: 272）、KESGSVSSEQLAQFRSLD（SEQ ID NO: 273）及ESGSVSSEELAFRSLD（SEQ ID NO: 274）。一般，連接肽之長度為約 1-50 個胺基酸。本文中所使用之連接子亦可增加細胞內可用性、血清穩定性、特異性及溶解性或使得可撓性增加或緩解位阻。連接部分例如描述於 Huston 等人 (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5879-5883、Whitlow 等人 (1993) *Protein Engineering* 6:989-995 及 Newton 等人, (1996) *Biochemistry* 35:545-553 中。其他適合之肽連接子包括美國專利第 4,751,180 號或第 4,935,233 號中所述之任一肽連接子，該案以引用的方式併入本文中。

ii. 抗個體遺傳型抗體

可利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，使用熟習此項技術者熟知之技術產生抗個體遺傳型抗體，其「模擬」抗體免疫特異性結合之 RSV F 蛋白抗原（參見例如 Greenspan 及 Bona (1989) *FASEB J.* 7(5):437-444；及 Nissinoff (1991) *J. Immunol.* 147(8):2429-2438）。舉例而言，如此項技術中熟知之檢定所測定，結合於 RSV 之宿主細胞受體且競爭性地抑制 RSV 與其宿主細胞受體結合的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用於產生抗個體遺傳型，其「模擬」RSV 抗原且結合於 RSV 受體，亦即

與病毒競爭結合於宿主細胞，由此降低宿主細胞之病毒感染率。在一些實例中，抗-抗個體遺傳型可藉由熟練技術人員熟知之技術產生。抗-抗個體遺傳型模擬抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之結合域且因此結合於 RSV 及中和 RSV。

iii. 多特異性抗體及抗體多聚化

兩種或更多種本文所提供之抗體或其抗原結合片段可經工程改造以形成多價衍生物抗體或多聚體，諸如二價、三價、四價、五價、六價、七價或更高價數（亦即含有 2、3、4、5、6、7 個或更多個抗原結合部位）衍生物抗體。該等多價衍生物抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或更多特異性的。在一些實例中，多價衍生物抗體為單特異性的，含有免疫特異性結合於相同抗原決定基之兩個或更多個抗原結合域。在一些實例中，多價衍生物抗體為多特異性的，含有免疫特異性結合於兩個或更多個不同抗原決定基之兩個或更多個抗原結合域。在一些特定實例中，多價衍生物抗體為二價抗體，含有兩個抗原結合域。該等二價抗體可為同型二價或異型二價抗體，其分別免疫特異性結合於相同或不同抗原決定基。

在一些實例中，多特異性抗體可免疫特異性結合於 RSV 之兩個或更多個不同抗原決定基。工程改造多特異性抗體之技術為此項技術所已知，且包括例如經由共價、非共價或化學連接來連接兩個或更多個抗原結合片段。在一些情況下，多價衍生物抗體可藉由二聚化兩種或更多種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段來形成。兩種抗 RSV 抗體或抗原結

合片段之間的多聚化可為自發的，或可由於兩個或更多個多肽之被迫連接而發生。在一實例中，抗 RSV 抗體之多聚體可由不同抗 RSV 抗體上之半胱胺酸殘基之間形成的二硫鍵連接。在另一實例中，多價衍生物抗體可包括經由共價或非共價相互作用連接於肽部分之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，該等肽部分與抗體或其抗原結合片段融合。該等肽可為肽連接子（間隔子），或具有促進多聚化之性質的肽。在一些實例中，多價衍生物抗體可經由化學連接（例如藉由使用異雙功能連接劑）在兩種抗體之間形成。

任何多特異性及/或多價衍生物抗體均可由本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段產生，其限制條件為該抗體為生物相容性的（例如投予動物，包括人類）且維持其活性，諸如結合於 RSV 之一或多個抗原決定基及/或中和 RSV。對於本文所提供之多特異性及多價衍生物抗體，衍生物抗體至少對於由 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 識別之抗原決定基具有免疫特異性。本文所提供之多特異性及多價衍生物抗體亦可對於由 58c5 或 sc5 識別之抗原決定基具有免疫特異性。

在一些實例中，多特異性及/或多價抗體含有 V_H CDR1，其具有 SEQ ID NO:2、10、405、411、417、423、429、435-441、458、464、470 或 482-484 所示之胺基酸序列；V_H CDR2，其具有 SEQ ID NO:3、11、406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示之胺基酸序列；V_H CDR3，其具有 SEQ ID NO:4、12、407、413、419、425、431、460、

466 或 472 所示之胺基酸序列；V_L CDR1，其具有 SEQ ID NO:6、14、408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示之胺基酸序列；V_L CDR2，其具有 SEQ ID NO:7、15、409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示之胺基酸序列；V_L CDR3，其具有 SEQ ID NO:8、16、410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示之胺基酸序列，或其任何組合。

在一些實例中，可產生免疫特異性結合於 RSV F 蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 1527、1627 或 485 所示之胺基酸序列的 RSV F 蛋白）之兩個或更多個抗原決定基的多特異性抗體。舉例而言，多特異性抗體可免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之 A、B 或 C 抗原性區域中的兩個或更多個不同抗原決定基。在一些實例中，可產生免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之抗原決定基及另一 RSV 抗原決定基的多特異性抗體。舉例而言，多特異性抗體可免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之抗原決定基及另一 RSV 表面醣蛋白之抗原決定基。在一些實例中，多特異性抗體可免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之抗原決定基及選自以下之 RSV 蛋白之抗原決定基：RSV 附著蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 275 所示之胺基酸序列）、RSV RNA 聚合酶 β 次單元大結構蛋白（L 蛋白）（例如具有 SEQ ID NO: 276 所示之胺基酸序列）、RSV 核鞘蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 277 所示之胺基酸序列）、RSV 核蛋白（N）（例如具有 SEQ ID NO: 278 所示之胺基酸序列）、RSV 磷蛋白 P（例如具有 SEQ ID NO: 279 所示之胺基酸序列）、RSV

基質蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 280 所示之胺基酸序列）、RSV 小疏水性（SH）蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 281 所示之胺基酸序列）、RSV RNA 依賴性聚合酶、RSV G 蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 282 所示之胺基酸序列）或以上任一者之對偶基因變異體。在一些實例中，多特異性抗體可免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之抗原決定基及 RSV G 蛋白之抗原決定基。

在一些實例中，多特異性抗體含有衍生自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗 RSV 抗原結合片段及衍生自另一抗 RSV 抗體之抗 RSV 抗原結合片段。舉例而言，其他抗 RSV 抗體可為衍生自 58c5 或 sc5 之抗體或抗原結合片段。在一些實例中，多特異性抗體含有衍生自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗 RSV 抗原結合片段及衍生自選自帕利珠單抗（SYNAGIS®）及其衍生物之抗 RSV 抗體的抗 RSV 抗原結合片段，該等帕利珠單抗衍生物諸如（但不限於）莫維珠單抗（NUMAX®）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S（參見例如美國專利第 5,824,307 號及第 6,818,216 號）。在一些實例中，多特異性抗體含有衍生自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗 RSV 抗原結合片段及衍生自人類抗 RSV 抗體之抗 RSV 抗原結合片段，該人

類抗 RSV 抗體諸如（但不限於）rsv6、rsv11、rsv13、rsv19（亦即 Fab 19）、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1 及 RF-2（參見例如美國專利第 6,685,942 號及第 5,811,524 號）。在一些實例中，多特異性抗體含有衍生自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗 RSV 抗原結合片段及衍生自抗 RSV 小鼠單株抗體之抗 RSV 抗原結合片段，該抗 RSV 小鼠單株抗體諸如（但不限於）MAb 1153、1142、1200、1214、1237、1129、1121、1107、1112、1269、1269、1243（Beeler 等人 (1989) *J. Virology* 63(7):2841-2950）、MAb151（Mufson 等人 (1987) *J. Clin. Microbiol.* 25:1635-1539）、MAb 43-1 及 13-1（Fernie 等人 (1982) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 171:266-271）、MAb 1436C、1302A、1308F 及 1331H（Anderson 等人 (1984) *J. Clin. Microbiol.* 19:934-936）及其人類化衍生物。可用於產生含有衍生自 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗 RSV 抗原結合片段的多特異性抗體之其他例示性抗體或其抗原結合片段包括（但不限於）例如以下專利中所述之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段：美國專利第 6,413,771 號、第 5,840,298 號、第 5,811,524 號、第 6,656,467 號、第 6,537,809 號、第 7,364,742 號、第 7,070,786 號、第 5,955,364 號、第 7,488,477 號、第 6,818,216 號、第 5,824,307 號、第 7,364,737 號、第 6,685,942 號及第 5,762,905 號及美國專利公開案第 2007-0082002 號、第 2005-0175986 號、第 2004-0234528 號、第 2006-0198840 號、第 2009-0110684 號、

第 2006-0159695 號、第 2006-0013824 號、第 2005-0288491 號、第 2005-0019758 號、第 2008-0226630 號、第 2009-0137003 號及第 2009-0092609 號。以下表 2A 及表 2B 闡述抗 RSV 抗體重鏈（表 2A）及輕鏈（表 2B）之 SEQ ID NO。包括重鏈及輕鏈之全長序列，重鏈及輕鏈可變域之序列，及 CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、DRL2 及/或 CDRL3 之序列，如所指示。

表 2A.抗 RSV 抗體重鏈 SEQ ID NO					
	重鏈	可變域	CDR1	CDR2	CDR3
Synagis	103	104	105	106	107
AFFF	113	114	115		116
P1212	122	123	124	125	126
P12f4	131	132		133	
P11d4	137	138			139
Ale9	144	145			
A12a6	149	150		151	
A13c4	155	156		157	
A17d4	161	162		163	
A4B4	167	168			
A8c7	172	173			
IX-493L1FR	176	232			
M3H9	179				
Y10H6	185				
DG	186	187			188
AFFF (1)	190				
6H8	194				
L1-7E5	198				
L2-15B10	201				
A13a11	205	206			
A1h5	210				
A4B4 (1)	215				
A4B4L1	219				
A4B4-F25S	222				
H3-3F4	226	227			
A3e2	233	234		235	
A14a4	239	240			241
A16b4	246	247			
A17b5	252	253			
A17f5	257	258		259	
Rsv6/11/21/22	362		363	364	365

Rsv13/19H	366		367	368	369
Rsv23	362		363	364	365

表 2B.抗 RSV 抗體輕鏈 SEQ ID NO					
	輕鏈	可變域	CDR1	CDR2	CDR3
Synagis	108	109	110	111	112
AFFF	117	118	119	120	121
P1212	127	128	129	130	
P12f4	134	135		136	
P11d4	140	141	142	143	
Ale9	146	147		148	
A12a6	152	153	154		
A13c4	158	159		160	
A17d4	164	165	166		
A4B4	169	170		171	
A8c7	174	175			
IX-493L1FR	177	178			
M3H9	180	181		231	
Y10H6	183	184		185	
DG	189				
AFFF (1)	191	192			193
6H8	195	196		197	
L1-7E5	199	200			
L2-15B10	202	203		204	
A13a11	207	208		209	
A1h5	211	212	213	214	
A4B4 (1)	216	217		218	
A4B4L1	220	221			
A4B4-F25S	223	224		225	
H3-3F4	228	229			
A3e2	236	237		238	
A14a4	242	243	244	245	
A16b4	248	249	250	251	
A17b5	254	255		256	
A17f5	260	261		262	
A17h4	263	264	265	266	
Rsv6/11/21/22	370		371	372	373
Rsv13/19H	378		379	380	381
Rsv23	374		375	376	377

在一些實例中，多特異性抗體或抗原結合片段可免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之抗原決定基及另一異源多肽之抗原決定基或其他抗原性物質，例如固體支撐物質（參見

例如國際 PCT 公開案第 WO 93/17715 號、第 WO 92/08802 號、第 WO 91/00360 號及第 WO 92/05793 號；美國專利第 4,474,893 號、第 4,714,681 號、第 4,925,648 號、第 5,573,920 號及第 5,601,819 號；Tutt 等人，(1991) *J. Immunol.* 147:60-69；及 Kostelny 等人，(1992) *J. Immunol.* 148:1547-1553)。

(1) 經由肽連接子多聚化

肽連接子可用於產生多價抗體，例如一種多聚化搭配物為本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的多聚體。在一實例中，肽連接子可與第一多肽之 C 端及第二多肽之 N 端融合。此結構可重複多次以使得至少一個（諸如 2、3、4 個或更多個）可溶性多肽在其各別末端經由肽連接子彼此連接。舉例而言，多聚體多肽可具有序列 Z_1-X-Z_2，其中 Z_1 及 Z_2 各為抗 RSV 抗原結合片段（例如抗 RSV 單鏈抗體；參見例如美國專利第 6,759,518 號，其描述單鏈抗體之多聚化）之序列且其中 X 為肽連接子之序列。在一些情況下，Z_1 及/或 Z_2 為本文所提供之抗 RSV 抗原結合片段。在另一實例中，Z_1 及 Z_2 為不同抗 RSV 抗原結合片段，其中至少 Z_1 或 Z_2 衍生自本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段。在一些實例中，多聚體多肽具有 Z_1-X-Z_2-$(X\text{-}Z)_n$ 序列，其中「n」為任何整數，亦即一般為 1 或 2。典型地，肽連接子之長度足以使得每一抗 RSV 抗原結合片段結合其各別抗原決定基而不會干擾抗體之結合特異性。

(2) 經由異雙功能連接劑多聚化

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可直接或間接連接於另一抗 RSV 抗體或抗原結合片段以形成多價抗體。舉例而言，兩個或更多個抗 RSV 抗體或抗原結合片段之連接可藉由化學連接來達成，或藉由異雙功能連接劑，諸如此項技術中已知或本文所提供之任何連接劑來促進。

用於形成胺基與巯基之間的共價鍵且將巯基引入蛋白質中之多種異雙功能交聯劑為熟習此項技術者所已知（參見例如 PIERCE CATALOG, ImmunoTechnology Catalog & Handbook, 1992-1993，其描述該等試劑之製備及用途並提供該等試劑之商業來源；亦參見例如 Cumber 等人, (1992) *Bioconjugate Chem.* 3:397-401；Thorpe 等人, (1987) *Cancer Res.* 47:5924-5931; Gordon 等人, (1987) *Proc. Natl. Acad Sci.* 84:308-312；Walden 等人, (1986) *J. Mol. Cell Immunol.* 2:191-197; Carlsson 等人, (1978) *Biochem. J.* 173: 723-737；Mahan 等人, (1987) *Anal. Biochem.* 162:163-170；Wawryznaczak 等人, (1992) *Br. J. Cancer* 66:361-366; Fattom 等人, (1992) *Infection & Immun.* 60:584-589)。此等試劑可用於形成兩個抗體之間或每一抗體與連接子之間的共價鍵。例示性試劑包括（但不限於）：3-(2-吡啶基二硫基)丙酸 N-丁二醯亞胺酯（SPDP；二硫化物連接劑）；6-[3-(2-吡啶基二硫基)-丙醯胺基]己酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-LC-SPDP）；丁二醯亞胺基氧基羰基-α-甲基苯甲基硫代硫酸鹽（SMBT，受阻二硫酸鹽連接劑）；6-[3-(2-吡啶基二硫基)丙醯胺基]-己酸丁二醯亞胺酯（LC-SPDP）；4-(N-

順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-SMCC）；3-(2-吡啶基二硫基)丁酸丁二醯亞胺酯（SPDB；受阻二硫鍵連接劑）；2-(7-疊氮基-4-甲基香豆素-3-乙醯胺)乙基-1,3'-二硫基丙酸磺酸基丁二醯亞胺酯（SAED)；7-疊氮基-4-甲基香豆素-3-乙酸磺酸基丁二醯亞胺酯（SAMCA）；6-[α-甲基-α-(2-吡啶基二硫基)甲苯醯胺基]-己酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-LC-SMPT)；1,4-二-[3'-(2'-吡啶基二硫基)丙醯胺基]丁烷（DPDPB)；4-丁二醯亞胺基氧基羰基-α-甲基-α-(2-吡啶基硫基)甲苯（SMPT，受阻二硫酸鹽連接劑）；6-[α-甲基-α-(2-吡啶基二硫基)甲苯醯胺基]己酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-LC-SMPT)；間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基-丁二醯亞胺酯（MBS)；間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基磺酸基-丁二醯亞胺酯（sulfo-MBS)；(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸 N-丁二醯亞胺酯（SIAB；硫醚連接劑)；(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-SIAB)；4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸丁二醯亞胺酯（SMPB)；4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸磺酸基丁二醯亞胺酯（sulfo-SMPB)；及疊氮基苯甲醯基醯肼（ABH)。在一些實例中，連接劑可與肽連接子，諸如增加可撓性或溶解性之肽連接子或提供或消除位阻之肽連接子組合使用。可使用熟習此項技術者已知用於使多肽分子連接於另一分子之任何其他連接劑。

（3）多肽多聚化域

兩個或更多個抗原結合片段相互作用以形成多價及/或

多特異性衍生物抗體可藉由其直接或間接連接於自身能夠相互作用形成穩定結構之任何部分或其他多肽來促進。舉例而言，各別所編碼之多肽鏈可藉由多聚化連接，藉此多肽之多聚化由多聚化域介導。典型地，多聚化域使得第一嵌合多肽與第二嵌合多肽之間形成穩定蛋白質-蛋白質相互作用。嵌合多肽包括例如抗體或其抗原結合片段之一個鏈（例如可變重鏈域或可變輕鏈域）與多聚化域連接（直接或間接）。典型地，多聚化域連接於抗體或其抗原結合片段之重鏈域。該等嵌合多肽可使用使編碼抗體鏈之核酸與編碼多聚化域之核酸融合的重組技術以融合蛋白形式產生。

對於本文所提供之多價及/或多特異性衍生物抗體，至少一種多聚化搭配物為直接或間接連接於多聚化域之抗RSV 抗體或其抗原結合片段。同多聚或雜多聚多肽可由各別嵌合多肽之共表現產生。第一及第二嵌合多肽可相同或不同。

一般，多聚化域包括能夠與另一多肽形成穩定蛋白質-蛋白質相互作用之任何多肽。多聚化域可例如經由免疫球蛋白序列（例如 Fc 域）、白胺酸拉鏈、疏水性區、親水性區或形成同多聚體或雜多聚體之嵌合分子之間的分子間二硫鍵之自由巰基相互作用。另外，多聚化域可包括胺基酸序列，其包含與包含孔洞或凹穴之胺基酸序列互補之隆凸，諸如在例如美國專利第 5,731,168 號中所述。該多聚化區可經工程改造以使得空間相互作用不僅促進穩定相互作用，而且另外促進相對於均二聚體由嵌合單體之混合物形

成雜二聚體。

在一些實例中，多價及/或多特異性抗體藉由兩個抗 RSV 抗原結合片段經由多聚化域連接而產生。在該等實例中，至少一個抗原結合片段衍生自本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，例如 58c5、sc5、30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6。

抗原結合多肽（例如抗 RSV 抗原結合片段）可與多聚化域結合以形成嵌合多肽。對於含有多於一個鏈（例如可變重鏈域及可變輕鏈域）之抗 RSV 抗原結合片段，多聚化域可與一個鏈（典型地為重鏈）結合。抗原結合片段典型地經由其 N 端或 C 端連接於多聚化域之 N 端或 C 端。典型地，多聚化域與抗原結合片段之 C 端（例如單鏈抗體之 C 端或抗原結合片段之一個鏈的 C 端）結合。該連接可為直接連接或經由連接劑間接連接。又，嵌合多肽可為融合蛋白或可藉由化學連接來形成，諸如經由共價或非共價相互作用。舉例而言，當製備含有多聚化域之嵌合多肽時，編碼抗 RSV 抗原結合片段之全部或部分的核酸可直接或間接或視情況經由連接域可操作地連接於編碼多聚化域序列之核酸。典型地，構築體編碼抗 RSV 抗原結合片段之 C 端（或抗原結合片段之單鏈）連接於多聚化域之 N 端的嵌合蛋白。

本文所提供之多價抗體含有藉由使兩個相同或不同抗 RSV 抗原結合片段直接或間接連接於多聚化域所產生之兩個嵌合蛋白。在一些實例中，當多聚化域為多肽時，編碼抗 RSV 抗原結合片段（或抗原結合片段之單鏈）多聚化域

嵌合多肽之基因融合物插入適當表現載體中。所得抗 RSV 抗原結合片段-多聚化域嵌合蛋白可在經重組表現載體轉型之宿主細胞中表現，且組裝成多聚體，其中多聚化域相互作用以形成多價抗體。多聚化域化學連接於抗 RSV 抗原結合片段亦可使用如上文所論述之異雙功能連接劑實現。在一些實例中，多價抗體為衍生自結合於不同抗原決定基之兩個或更多個抗 RSV 抗原結合片段的多特異性抗體。

所得嵌合多肽及由其形成之多價抗體可藉由此項技術中已知之任何適合方法，例如藉由蛋白 A 或蛋白 G 管柱親和層析來純化。當編碼不同抗 RSV 抗原結合嵌合多肽之兩個核酸分子轉移至細胞中時，將形成均二聚體及雜二聚體。表現條件可經調整以使得相對於均二聚體形成有利於雜二聚體形成。

（a）免疫球蛋白域

多聚化域包括包含能夠與另一胺基酸序列之多聚化域反應形成分子間二硫鍵之自由巰基部分的多聚化域。舉例而言，多聚化域可包括免疫球蛋白分子之一部分，諸如來自 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgD、IgM 及 IgE 之一部分。一般，免疫球蛋白中選擇用作多聚化域之部分為恆定區（Fc）。製備含有多肽與抗體衍生之多肽的各種部分（包括 Fc 域）融合之融合蛋白已予以描述（參見例如 Ashkenazi 等人 (1991) *PNAS* 88: 10535；Byrn 等人 (1990) *Nature*, 344:677；及 Hollenbaugh 及 Aruffo, (1992)「Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins,」 *Current Protocols in*

Immunology, 增刊 4, 第 10.19.1-10.19.11 頁）。

在人類中，存在基於重鏈分類之五種抗體同型，稱為δ、γ、μ、α及ε，分別產生IgD、IgG、IgM、IgA及IgE種類抗體。IgA及IgG種類含有亞類IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。免疫球蛋白重鏈之間的序列差異引起各種同型，其例如在恆定（C）域之數目、鉸鏈區之存在及鏈間二硫鍵之數目及位置方面不同。舉例而言，IgM及IgE重鏈含有額外C域（C4），其替代鉸鏈區。IgG、IgD及IgA之Fc區經由其Cγ3、Cδ3及Cα3域彼此配對，而IgM及IgE之Fc區經由其Cμ4及Cε4域二聚化。IgM及IgA形成分別具有十個及四個抗原結合部位之多價結構。

本文所提供之抗原結合嵌合多肽包括全長免疫球蛋白多肽（亦即包括全長免疫球蛋白之所有域）。在一些實例中，抗原結合嵌合多肽小於全長（例如嵌合多肽可含有抗原結合域及一或多個用於多聚化之免疫球蛋白域，其中該嵌合多肽不為全長免疫球蛋白）。在一些實例中，抗RSV抗原結合嵌合多肽組裝成單價或異型多價或同型多價抗體，諸如二價、三價、四價、五價、六價、七價或更高價數抗體。不同結構之鏈或基本單元（例如一或多個異源恆定區或恆定域）可用於組裝單價及異型多價及同型多價抗體。抗RSV抗原結合嵌合多肽可容易由經適當核酸分子轉型之哺乳動物細胞產生及分泌。在一些實例中，一種或更多種核酸融合分子可轉移至宿主細胞中以產生多價抗體，其中該多價抗體之抗RSV抗原結合部分相同或不同。典型地，

多價抗體之至少一個抗 RSV 抗原結合部分衍生自本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，例如 58c5、sc5、30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6。

（i） Fc 域

可用於產生含有本文所提供之抗 RSV 抗原結合片段的多價及/或多特異性抗體之例示性多聚化域包括衍生自所選免疫球蛋白分子之重鏈恆定區或恆定域的多肽。用於人類 IgG 亞型之例示性重鏈恆定區序列如 SEQ ID NO:356（IgG1）、SEQ ID NO:357（IgG2）、SEQ ID NO:358（IgG3）及 SEQ ID NO:359（IgG4）所示。舉例而言，對於 SEQ ID NO:356 所示之例示性重鏈恆定區，C_H1 域對應於胺基酸 1-103，鉸鏈區對應於胺基酸 104-119，C_H2 域對應於胺基酸 120-223，且 C_H3 域對應於胺基酸 224-330。

在一實例中，免疫球蛋白多肽嵌合蛋白可包括免疫球蛋白多肽之 Fc 區。典型地，該融合物至少保留免疫球蛋白重鏈之恆定區的功能活性鉸鏈、C_H2 及 C_H3 域。舉例而言，IgG1 之全長 Fc 序列包括 SEQ ID NO:356 所示之序列的胺基酸 104-330。hIgG1 之例示性 Fc 序列如 SEQ ID NO:360 所示，且含有對應於 SEQ ID NO:356 之胺基酸 104-119 的鉸鏈序列，且 C_H2 及 C_H3 域之完整序列如 SEQ ID NO:356 所示。另一例示性 Fc 多肽如 PCT 申請案 WO 93/10151 中所述，且為自人類 IgG1 抗體（SEQ ID NO:361）之 N 端鉸鏈區延伸至 Fc 區之天然 C 端的單鏈多肽。進行連接之準確部位並不關鍵：特定部位為此項技術所熟知且可經選擇以最佳化抗

RSV 抗原結合嵌合多肽之生物活性、分泌或結合特徵。舉例而言，其他例示性 Fc 多肽序列起始於 SEQ ID NO:356 所示之序列的胺基酸 C109 或 P113（參見例如 US 2006 0024298）。

除 hIgG1 Fc 外，其他 Fc 區亦可包括在本文所提供之抗 RSV 抗原結合嵌合多肽中。舉例而言，Fc 融合物可含有實質上由屬於任一抗體種類之免疫球蛋白基因編碼之免疫球蛋白序列，該等抗體包括（但不限於）IgG（包括人類亞類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4）、IgA（包括人類亞類 IgA1 及 IgA2）、IgD、IgE 及 IgM 種類之抗體。

在一些實例中，Fc 域可基於該域之功能性質進行選擇，例如 Fc 域在介導免疫反應中之效應功能。舉例而言，當欲使由 Fc/FcγR 相互作用介導之效應功能最小時，可使用與 IgG 同型形成之融合物，其不佳地募集補體或效應細胞，例如 IgG2 或 IgG4 之 Fc。

經修飾 Fc 域亦涵蓋於本文中以用於與抗 RSV 抗原結合片段形成之嵌合體中，關於例示性修飾，參見例如美國專利第 7,217,797 號；及美國專利公開案第 2006/0198840 號、第 2006/0024298 號及第 2008/0287657 號；及國際專利公開案第 WO 2005/063816 號。Fc 域之例示性胺基酸修飾亦在本文別處提供。

典型地，二價抗體為藉由使兩個相同或不同抗 RSV 抗原結合片段直接或間接連接於 Fc 多肽所產生之兩個嵌合蛋白的二聚體。在一些實例中，編碼嵌合蛋白之基因融合物

插入適當表現載體中。所得嵌合蛋白可在經重組表現載體轉型之宿主細胞中表現且進行組裝，其中在 Fc 部分之間形成鏈間二硫鍵以得到二價抗 RSV 抗體。典型地，宿主細胞及表現系統為允許嵌合蛋白糖基化之哺乳動物表現系統。含有 Fc 部分及由其形成之多價抗體的所得嵌合多肽可容易藉由蛋白 A 或蛋白 G 管柱親和層析來純化。當編碼不同抗 RSV 嵌合多肽之兩個核酸轉移至細胞中時，雜二聚體之形成必須以生物化學方法達成，因為帶有 Fc 域之抗 RSV 嵌合分子亦將以二硫鍵連接之均二聚體形式表現。因此，均二聚體可在有利於破壞鏈間二硫鍵但不影響鏈內二硫鍵之條件下還原。典型地，具有不同細胞外部分之嵌合單體以等莫耳量混合且經氧化以形成均二聚體與雜二聚體之混合物。藉由層析技術分離此混合物之組分。

或者，可藉由遺傳工程改造及表現含有抗 RSV 抗原結合片段、隨後為 hIgG 之 Fc 域、隨後為 c-jun 或 c-fos 白胺酸拉鏈之抗 RSV 抗原結合融合分子來偏向雜二聚體之形成。因為白胺酸拉鏈主要形成雜二聚體，所以需要時其可用於驅動雜二聚體之形成。含有 Fc 區之抗 RSV 嵌合多肽亦可經工程改造成包括具有金屬螯合物或其他抗原決定基之標籤。經標記域可用於藉由金屬-螯合物層析及/或藉由抗體快速純化，以偵測生物檢定中之西方墨點（western blots）、免疫沈澱或活性耗竭/阻斷。

D.抗 RSV 抗體之其他修飾

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可另外經

修飾。抗 RSV 抗體或抗原結合片段之修飾可改良抗體之一或多種性質，包括（但不限於）降低抗體或抗原結合片段之免疫原性，改良抗體或抗原結合片段之半衰期（諸如降低對蛋白水解之易感性及/或降低對氧化之易感性），及改變或改良抗體或其抗原結合片段之結合性質。例示性修飾包括（但不限於）抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之初級胺基酸序列的修飾及抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之轉譯後修飾變化。例示性轉譯後修飾包括例如糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、用保護基/阻隔基衍生化、蛋白水解裂解、連接於細胞配位體或其他蛋白質。其他例示性修飾包括使一或多種異源肽連接於抗 RSV 抗體或抗原結合片段以改變或改良抗體或其抗原結合片段之一或多種性質。

一般，修飾不會導致抗體或其抗原結合片段之免疫原性增加或顯著不利地影響抗體或其抗原結合片段與 RSV 之結合。評估經修飾之抗體或其抗原結合片段與 RSV F 蛋白之結合的方法提供於本文中且為此項技術所已知。舉例而言，可藉由諸如（但不限於）ELISA、表面電漿子共振（SPR）之方法或經由試管內微量中和檢定來檢定經修飾之抗體或其抗原結合片段與 RSV F 蛋白之結合。

本文提供改良任何所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之半衰期的方法。增加本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的半衰期可增加抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之治療效用且允許不太頻繁地投予抗體或其抗原結合片

段以防治及/或治療，諸如預防或治療 RSV 感染，預防、治療及/或減輕 RSV 感染之一或多種症狀，或縮短 RSV 感染之持續時間。

本文所產生之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的修飾可包括來自親本抗體之自然突變或人類操作之一或多個胺基酸取代、缺失或添加。修飾多肽（諸如抗體）之方法為此項技術所已知且可用於修飾本文所提供之任何抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之藥物動力學性質可藉由熟習此項技術者已知之技術經由 Fc 修飾而增強。可使用熟習此項技術者已知之標準技術在編碼本文所提供之抗體或抗原結合片段的核苷酸分子中引入突變以產生具有一或多個胺基酸取代之多肽。引入突變之例示性技術包括（但不限於）定點突變誘發及 PCR 介導性突變誘發。

本文所提供之抗 RSV 抗體及其抗原結合片段可藉由連接異源肽以促進純化來修飾。一般，該等肽表現為含有抗體在抗體或其抗原結合片段之 C 端或 N 端與肽融合之融合蛋白。常用於純化之例示性肽包括（但不限於）六組胺酸肽、血球凝集素（HA）肽及 flag 標籤肽（參見例如 Wilson 等人 (1984) *Cell* 37:767；Witzgall 等人 (1994) *Anal Biochem* 223:2, 291-8）。融合不一定需要為直接融合，而可經由連接肽進行。在一些實例中，連接肽含有蛋白酶裂解部位，其允許在藉由用特異性識別蛋白酶裂解部位之蛋白酶裂解而純化後移除純化肽。

本文所提供之抗 RSV 抗體及其抗原結合片段亦可藉由在試管內或活體內使以抗體或抗原結合片段為目標之異源多肽連接於特定細胞類型（例如呼吸道上皮細胞）來修飾。在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由使抗體或其抗原結合片段與對於特定細胞表面受體或其他多肽具有特異性且與特異性細胞受體相互作用之抗體融合或結合而以特定細胞類型為目標。

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由使抗體或其抗原結合片段與結合於細胞表面醣蛋白之肽（諸如蛋白質轉導域（例如 TAT 肽））融合或結合而以目標細胞表面為目標及/或由目標細胞吸收。例示性蛋白質轉導域包括（但不限於）衍生自蛋白質之 PTD，諸如人類免疫缺乏病毒 1（HIV-1）TAT（Ruben 等人 (1989) *J. Virol.* 63:1-8；例如 SEQ ID NO: 326-337，例如 GRKKRRQRRR（TAT 48-57）SEQ ID NO:330））、疱疹病毒被膜蛋白 VP22（Elliott 及 O'Hare (1997) *Cell* 88:223-233；例如 SEQ ID NO: 342）、黑腹果蠅（*Drosophila melanogaster*）觸角蛋白（Antennapedia，Antp）之同源異型蛋白（穿透肽（Penetratin）PTD；Derossi 等人 (1996) *J. Biol. Chem.* 271:18188-18193；例如 SEQ ID NO: 311-314）、protegrin 1（PG-1）抗微生物肽 SynB（例如 SynB1、SynB3 及 Syn B4；Kokryakov 等人 (1993) *FEBS Lett.* 327:231-236；分別例如 SEQ ID NO: 323-325）及基本纖維母細胞生長因子（Jans (1994) *FASEB J.* 8:841-847；例如 SEQ ID NO: 307）。PTD

亦包括合成 PTD，諸如（但不限於）聚精胺酸肽（Futaki 等人 (2003) *J. Mol. Recognit.* 16:260-264；Suzuki 等人 (2001) *J. Biol. Chem.* 276:5836-5840；例如 SEQ ID NO: 315-316）、細胞穿透肽（transportan）（Pooga 等人 (1988) *FASEB J.* 12:67-77；Pooga 等人 (2001) *FASEB J.* 15:1451-1453；例如 SEQ ID NO: 338-341）、MAP（Oehlke 等人 (1998) *Biochim. Biophys. Acta.* 1414:127-139；例如 SEQ ID NO: 305）、KALA（Wyman 等人 (1997) *Biochemistry* 36:3008-3017；例如 SEQ ID NO: 303）及其他陽離子性肽，例如各種 β-陽離子性肽（Akkarawongsa 等人 (2008) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 52(6):2120-2129）。

本文所提供之抗 RSV 抗體及其抗原結合片段可藉由使診斷性及/或治療性部分連接於抗體或其抗原結合片段來修飾。本文所提供之抗 RSV 抗體及其抗原結合片段可藉由使任何類型之分子（諸如診斷性或治療性分子）共價連接於抗體或其抗原結合片段以使得共價連接不會防止抗體或其抗原結合片段結合於其相應抗原決定基來修飾。舉例而言，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可另外藉由共價連接分子以使得該共價連接不會防止抗體或其抗原結合片段結合於 RSV 來修飾。在一些實例中，抗體或其抗原結合片段可在 N 端或 C 端與異源多肽重組融合或與異源多肽或其他組成物以化學方法結合，包括共價及非共價結合。舉例而言，異源多肽或組成物可為診斷性多肽或其他診斷性部分或治療性多肽或其他治療性部分。例示性診斷

性及治療性部分包括（但不限於）藥物、放射性核苷酸、毒素、螢光分子（參見例如國際 PCT 公開案第 WO 92/08495 號；第 WO 91/14438 號；第 WO 89/12624 號；美國專利第 5,314,995 號；及第 EP 396,387 號）。診斷性多肽或診斷性部分可例如用作供活體內或試管內偵測之標記。治療性多肽或治療性部分可例如用於病毒感染（諸如 RSV 感染）之療法或用於治療病毒感染之一或多種症狀。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的其他融合蛋白可經由基因改組、基元改組、外顯子改組及/或密碼子改組（共同稱為「DNA 改組」）之技術來產生。DNA 改組可用於改變本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的活性，例如產生具有較高親和力及較低解離速率之抗體或其抗原結合片段（一般參見美國專利第 5,605,793 號；第 5,811,238 號；第 5,830,721 號；第 5,834,252 號；及第 5,837,458 號，及 Patten 等人 (1997) *Curr. Opinion Biotechnol.* 8:724-33；Harayama (1998) *Trends Biotechnol.* 16(2):76-82；Hansson 等人，(1999) *J. Mol. Biol.* 287:265-76；及 Lorenzo 及 Blasco (1998) *Biotechniques* 24(2):308-13）。

所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段亦可連接於固體支撐物，其適用於目標抗原之免疫檢定或純化。例示性固體支撐物包括（但不限於）玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸（nylon）、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

1. 降低免疫原性之修飾

在一些實例中，本文所提供之抗體或其抗原結合片段可另外經修飾以降低在個體（諸如人類個體）中之免疫原性。舉例而言，抗體或其抗原結合片段中之一或多個胺基酸可經修飾以改變潛在用於人類 T 細胞之抗原決定基，以便當曝露於個體之免疫系統時消除或降低抗體或其抗原結合片段之免疫原性。例示性修飾包括一或多個胺基酸之代、缺失及插入，其消除或降低抗體或其抗原結合片段之免疫原性。一般，該等修飾不會改變抗體或其抗原結合片段對於其各別抗原之結合特異性。降低抗體或其抗原結合片段之免疫原性可改良抗體或其抗原結合片段之一或多種性質，例如改良抗體或其抗原結合片段之治療功效及/或增加抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期。

2. Fc 修飾

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可含有野生型或經修飾之 Fc 區。如本文別處所述，Fc 區可連接於本文所提供之抗 RSV 抗原結合片段，例如 58c5、sc5、30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6，或衍生自 58c5、sc5、30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗原結合片段。在一些實例中，Fc 區可經修飾以改變 Fc 多肽之一或多種性質。舉例而言，與野生型免疫球蛋白重鏈之 Fc 區的效應功能相比，Fc 區可經修飾以改變（亦即或多或少）效應功能。抗體之 Fc 區與許多 Fc 受體及配位體相互作用，從而賦予稱為效應功能之一系列重要功能性能力。Fc 效應功能包括例如 Fc 受體結合、補體

固定及T細胞耗竭活性（參見例如美國專利第6,136,310號）。檢定T細胞耗竭活性、Fc效應功能及抗體穩定性之方法為此項技術所已知。舉例而言，IgG分子之Fc區與FcγR相互作用。此等受體在各種免疫細胞中表現，包括例如單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、樹突狀細胞、嗜伊紅血球、肥大細胞、血小板、B細胞、大顆粒淋巴細胞、郎格罕氏細胞（Langerhans' cell）、自然殺手（NK）細胞及γδ T細胞。Fc/FcγR複合物之形成可將此等效應細胞募集於所結合抗原之部位，典型地在細胞內引起信號傳導事件及引起重要的後續免疫反應，諸如釋放炎症介體、B細胞活化、內攝作用、吞噬作用及細胞毒性侵襲。介導細胞毒性及吞噬細胞效應功能之能力為抗體破壞目標細胞之潛在機制。由表現FcγR之細胞毒性細胞識別及溶解目標細胞上所結合之抗體被稱為抗體依賴性細胞介導性細胞毒性（antibody dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）。針對各種抗體同型之其他Fc受體包括FcεR(IgE)、FcαR(IgA)及FcμR(IgM)。

因此，經修飾之Fc域可具有改變之親和力，包括（但不限於）對於Fc受體之親和力增加或較低或對於Fc受體無親和力。舉例而言，不同IgG亞類對於FcγR具有不同親和力，其中與IgG2及IgG4相比，IgG1及IgG3典型地實質上較佳地結合於受體。另外，不同FcγR介導不同效應功能。FcγR1、FcγRIIa/c及FcγRIIIa為免疫複合物引發之活化的正調節因子，其特徵為具有含基於免疫受體酪胺酸之活化

基元（immunoreceptor tyrosine-based activation motif，ITAM）之細胞內域。然而，FcγRIIb具有基於免疫受體酪胺酸之抑制基元（immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif，ITIM）且因此具有抑制性。因此，改變Fc區對於受體之親和力可調節由Fc域誘導之效應功能。

在一實例中，使用之Fc區經修飾以最佳化地結合於特定FcγR以較佳地介導效應功能（例如抗體依賴性細胞毒性，ADCC）。該等經修飾之Fc區可在一或多個胺基酸殘基（根據Kabat編號方案，Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services）處含有修飾，包括（但不限於）胺基酸位置249、252、259、262、268、271、273、277、280、281、285、287、296、300、317、323、343、345、346、349、351、352、353及424。舉例而言，可進行對應於以下之Fc區修飾：SEQ ID NO:356所示之例示性IgG1序列之G119S、G119A、S122D、S122E、S122N、S122Q、S122T、K129H、K129Y、D132Y、R138Y、E141Y、T143H、V147I、S150E、H151D、E155Y、E155I、E155H、K157E、G164D、E166L、E166H、S181A、S181D、S187T、S207G、S307I、K209T、 K209E、K209D、A210D、A213Y、A213L、A213I、I215D、I215E、I215N、I215Q、E216Y、E216A、K217T、K217F、K217A及P279L中的任一者或多者，或其組合。含有此等突變之經修飾Fc可增強與FcR，例如活化受體FcγIIIa之結合，及/或可減少與抑制性受體FcγRIIb之

結合（參見例如 US2006/0024298）。經修飾以增加與 FcR 之結合的 Fc 區可更有效地促進患者體內病毒（例如 RSV）感染細胞之破壞。

在一些實例中，本文所提供之抗體或抗原結合片段可另外經修飾以改良抗體或其抗原結合片段與 FcRn 受體之相互作用以增加抗體或其抗原結合片段之活體內半衰期及藥物動力學（參見例如美國專利第 7,217,797 號、美國專利公開案第 2006/0198840 號及第 2008/0287657 號）。FcRn 為新生兒 FcR，其結合可使內攝之抗體或其抗原結合片段自內體再循環回到血流中。此過程結合由於全長分子之大尺寸而阻止腎臟過濾，可產生範圍為一至三週之有利的抗體血清半衰期。Fc 與 FcRn 之結合亦在抗體轉運中起作用。

Fc 區之例示性修飾包括（但不限於）美國專利第 7,217,797 號、美國專利公開案第 2006/0198840 號、第 2006/0024298 號及第 2008/0287657 號及國際專利公開案第 WO 2005/063816 號中所述之 Fc 突變，諸如 Fc 重鏈恆定區之 C_H2 域中之胺基酸殘基（Kabat 編號，Kabat 等人 (1991)）251-256、285-90、308-314 及/或 C_H3 域中之胺基酸殘基 385-389 及 428-436 中的一或多者處之突變，其中相對於未經修飾之抗體或其抗原結合片段，該修飾改變 Fc 受體結合親和力及/或血清半衰期。在一些實例中，IgG 恆定域在 Fc 區中於 IgG 重鏈恆定區之 C_H2 域中之胺基酸位置 250、251、252、254、255、256、263、308、309、311、312 及 314 及/或 C_H3 域中之胺基酸位置 385、386、387、389、428、433、

434、436 及 459 中的一或多者處經修飾。在 SEQ ID NO:356 所示之例示性 IgG1 序列中，該等修飾對應於 C_H2 域中之胺基酸 Gly120、Pro121、Ser122、Phe124、Leu125、Phe126、Thr133、Pro174、Arg175、Glu177、Gln178 及 Asn180 及 C_H3 域中之胺基酸 Gln245、Val246、Ser247、Thr249、Ser283、Gly285、Ser286、Phe288 及 Met311。在一些實例中，該修飾位於一或多個表面曝露之殘基處，且該修飾為經電荷、極性或疏水性與欲取代之殘基類似之殘基取代。

在特定實例中，Fc 重鏈恆定區在胺基酸位置 251、252、254、255 及 256（Kabat 編號）中之一或多者處經修飾，其中位置 251 經 Leu 或 Arg 取代，位置 252 經 Tyr、Phe、Ser、Trp 或 Thr 取代，位置 254 經 Thr 或 Ser 取代，位置 255 經 Leu、Gly、Ile 或 Arg 取代，及/或位置 256 經 Ser、Arg、Gln、Glu、Asp、Ala、Asp 或 Thr 取代。在一些實例中，Fc 重鏈恆定區在胺基酸位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處經修飾，其中位置 308 經 Thr 或 Ile 取代，位置 309 經 Pro 取代，位置 311 經絲胺酸或 Glu 取代，位置 312 經 Asp 取代，及/或位置 314 經 Leu 取代。在一些實例中，Fc 重鏈恆定區在胺基酸位置 428、433、434 及 436 中之一或多者處經修飾，其中位置 428 經 Met、Thr、Leu、Phe 或 Ser 取代，位置 433 經 Lys、Arg、Ser、Ile、Pro、Gln 或 His 取代，位置 434 經 Phe、Tyr 或 His 取代，及/或位置 436 經 His、Asn、Asp、Thr、Lys、Met 或 Thr 取代。在一些實例中，Fc 重鏈恆定區在胺基酸位置 263 及 459 中之一或多者

處經修飾，其中位置 263 經 Gln 或 Glu 取代及/或位置 459 經 Leu 或 Phe 取代。

在一些實例中，Fc 重鏈恆定區可經修飾以增強與補體蛋白 C1q 之結合。除與 FcR 相互作用外，Fc 亦與補體蛋白 C1q 相互作用以介導補體依賴性細胞毒性（complement dependent cytotoxicity，CDC）。C1q 與絲胺酸蛋白酶 C1r 及 C1s 形成複合物以形成 C1 複合物。C1q 能夠結合六個抗體，但結合於兩個 IgG 足以活化補體級聯反應。類似於 Fc 與 FcR 之相互作用，不同 IgG 亞類對於 C1q 具有不同親和力，其中 IgG1 及 IgG3 之結合典型地實質上優於 IgG2 及 IgG4。因此，增加與 C1q 之結合的經修飾之 Fc 可介導增強之 CDC，且可增強病毒（例如 RSV）感染細胞之破壞。Fc 區中增加與 C1q 之結合之例示性修飾包括（但不限於）位置 345 及 353（Kabat 編號）處之胺基酸修飾。在 SEQ ID NO:356 所示之例示性 IgG1 序列中，例示性修飾包括對應於 K209W、K209Y 及 E216S 之修飾。

在另一實例中，具有取代以降低或除去與 FcγR 之結合的各種 Fc 突變體亦為已知的。該等突變蛋白適用於需要減少或消除由 Fc 介導之效應功能的情況。通常的情況是需要拮抗作用，而非殺死帶有目標抗原之細胞。例示性該 Fc 為美國專利第 5,457,035 號中所述之 Fc 突變蛋白，其在胺基酸位置 248、249 及 251（Kabat 編號）處經修飾。在 SEQ ID NO:356 所示之例示性 IgG1 序列中，胺基酸 117 由 Leu 修飾為 Ala，胺基酸 118 由 Leu 修飾為 Glu，且胺基酸 120 由

Gly 修飾為 Ala。可在任何 Fc 序列（例如例示性 Fc 序列）中產生類似突變。此突變蛋白展現對於 Fc 受體之親和力降低。

本文所提供之抗體或其抗原結合片段可經工程改造以含有經修飾之 Fc 區。舉例而言，使多肽與抗體之恆定區融合或結合（亦即製備 Fc 融合蛋白）之方法為此項技術所已知且描述於例如以下中：美國專利第 5,336,603 號、第 5,622,929 號、第 5,359,046 號、第 5,349,053 號、第 5,447,851 號、第 5,723,125 號、第 5,783,181 號、第 5,908,626 號、第 5,844,095 號及第 5,112,946 號；EP 307,434；EP 367,166；EP 394,827；PCT 公開案 WO 91/06570、WO 96/04388、WO 96/22024、WO 97/34631 及 WO 99/04813；Ashkenazi 等人 (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10535-10539；Traunecker 等人 (1988) Nature 331:84-86；Zheng 等人 (1995) *J. Immunol.* 154:5590-5600；及 Vil 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:11337-11341 (1992)，並描述於本文別處。在一些實例中，具有一或多個修飾且增加 FcRn 結合親和力及/或改良半衰期之經修飾之 Fc 區可與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段融合。

3. 聚乙二醇化

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與諸如高分子量聚乙二醇（PEG）之聚合物分子結合以增加半衰期及/或改良其藥物動力學特徵。可藉由熟習此項技術者已知之技術進行結合。已顯示治療性抗體與 PEG 之結合可增強

藥效，同時不會干擾功能（參見例如 Deckert 等人，*Int. J. Cancer* 87: 382-390, 2000；Knight 等人，*Platelets* 15: 409-418, 2004；Leong 等人，*Cytokine* 16: 106-119, 2001；及 Yang 等人，*Protein Eng.* 16: 761-770, 2003）。PEG 可經或不經多功能連接子經由 PEG 與抗體或抗原結合片段之 N 端或 C 端之部位特異性結合或經由離胺酸殘基上存在之 ϵ-胺基而連接於抗體或抗原結合片段。可使用引起生物活性極小損失之直鏈或分支聚合物衍生化。結合程度可藉由 SDS-PAGE 及質譜法來監測以確保 PEG 分子與抗體之適當結合。未反應之 PEG 可藉由例如尺寸排除或離子交換層析而與抗體-PEG 結合物分離。可使用熟習此項技術者已知之方法（例如藉由本文所述之免疫檢定）測試 PEG 衍生之抗體或其抗原結合片段的與 RSV 抗原之結合活性以及活體內功效。

4. 可偵測部分之結合

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體及抗體片段可另外藉由與可偵測部分結合來修飾。可偵測部分可直接或間接偵測。視所選可偵測部分而定，可偵測部分可活體內及/或試管內偵測。可偵測部分可例如用於偵測 RSV 曝露或 RSV 定位之診斷方法或測定抗 RSV 抗體或其抗原結合片段對於 RSV 之結合親和力的結合檢定中。可偵測部分亦可用於製備抗 RSV 抗體之方法中，例如抗體或其抗原結合片段之純化。典型地，可偵測部分經選擇以使得可偵測部分之結合不會干擾抗體或其抗原結合片段與目標抗原決定基

之結合。一般，可偵測部分之選擇視所需敏感性、與化合物結合之容易性、穩定性要求、可用儀器及處理規定而定。熟習此項技術者熟悉標記且可鑑別適合於所用檢定且與該檢定相容之可偵測標記。用可偵測部分標記抗體之方法為此項技術所已知且包括例如重組及化學方法。

可偵測部分可為具有可偵測物理或化學性質之任何物質。該等可偵測標記在免疫檢定領域中發展良好且一般而言，適用於該等方法中之任一標記均可應用於所提供之方法中。因此，標記為可藉由光譜學、光化學、生物化學、免疫化學、電學、光學或化學方法偵測之任何組成物。適用標記包括（但不限於）螢光染料（例如異硫氰酸螢光素、德克薩斯紅（Texas red）、若丹明（rhodamine）及其類似物）、放射性標記（例如 ^{3}H、^{125}I、^{35}S、^{14}C 或 ^{32}P）、尤其 γ 及正電子發射放射性同位素（例如 ^{157}Gd、^{55}Mn、^{162}Dy、^{52}Cr 及 ^{56}Fe）、金屬離子（例如 ^{111}In、^{97}Ru、^{67}Ga、^{68}Ga、^{72}As、^{89}Zr 及 ^{201}Tl）、酶（例如辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶及 ELISA 中常用之其他酶）、電子轉移劑（例如包括金屬結合蛋白及化合物）、發光及化學發光標記（例如螢光素及 2,3-二氫呔咿二酮，例如魯米諾（luminol））、磁性珠粒（例如 DYNABEADS™）及比色標記（諸如膠態金或有色玻璃或塑膠珠粒（例如聚苯乙烯、聚丙烯、乳膠等））。關於可使用之各種標記或信號產生系統的評述，參見例如美國專利第 4,391,904 號。

5. 治療性部分之結合

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體及抗原結合片段可另外藉由與治療性部分結合來修飾。例示性治療性部分包括（但不限於）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 α-發射體）。例示性細胞毒素或細胞毒性劑包括（但不限於）對細胞有害之任何藥劑，諸如（但不限於）紫衫醇（paclitaxol）、細胞遲緩素 B（cytochalasin B）、短桿菌肽 D（gramicidin D）、溴化乙錠（ethidium bromide）、吐根素（emetine）、絲裂黴素（mitomycin）、依託泊苷（etoposide）、特諾波賽（tenoposide）、長春新鹼（vincristine）、長春鹼（vinblastine）、秋水仙鹼（colchicin）、阿黴素（doxorubicin）、道諾黴素（daunorubicin）、二羥基炭疽菌素二酮（dihydroxy anthracin dione）、米托蒽醌（mitoxantrone）、米拉黴素（mithramycin）、放線菌素 D（actinomycin D）、1-去氫睪固酮（dehydrotestosterone）、糖皮質素（glucocorticoid）、普魯卡因（procaine）、丁卡因（tetracaine）、利多卡因（lidocaine）、普萘洛爾（propranolol）及嘌呤黴素及其類似物或同系物。例示性治療劑包括（但不限於）抗代謝物（例如甲胺喋呤（methotrexate）、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷（cytarabine）、5-氟尿嘧啶達卡巴啡（decarbazine））、烷基化劑（例如氮芥（mechlorethamine）、噻替哌（thioepa）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、美法侖（melphalan）、卡莫司汀（carmustine）（BSNU）及洛莫司汀（lomustine）（CCNU）、環磷醯胺（cyclothosphamide）、白消安（busulfan）、二溴

甘露糖醇、鏈脲菌素（streptozotocin）、絲裂黴素C（mitomycin C）及順-二氯二胺鉑(II)（DDP）順鉑（cisplatin））、蒽環黴素（anthracyclines）（例如道諾黴素（以前為柔紅黴素（daunomycin））及阿黴素）、抗生素（例如更生黴素（dactinomycin）（以前為放線菌素）、博萊黴素（bleomycin）、米拉黴素（mithramycin）及胺茴黴素（anthramycin）（AMC））、抗有絲分裂劑（例如長春新鹼及長春鹼）及抗病毒藥，諸如（但不限於）核苷類似物，諸如齊多夫定（zidovudine）、阿昔洛韋（acyclovir）、更昔洛韋（gangcyclovir）、阿糖腺苷（vidarabine）、碘苷（idoxuridine）、曲氟尿苷（trifluridine）及病毒唑（ribavirin）；膦甲酸（foscamet）、金剛胺（amantadine）、金剛乙胺（rimantadine）、沙奎那韋（saquinavir）、茚地那韋（indinavir）、利托那韋（ritonavir）及α-干擾素。

在一些實例中，本文所提供之抗RSV抗體及抗原結合片段可另外藉由與為治療性多肽之治療性部分結合來修飾。例示性治療性多肽包括（但不限於）毒素，諸如相思豆毒素（abrin）、蓖麻毒素A（ricin A）、綠膿桿菌外毒素（pseudomonas exotoxin）或白喉毒素（diphtheria toxin）；或免疫刺激劑，諸如細胞激素，諸如（但不限於）干擾素（例如IFN-α、β、γ、ω）、淋巴因子、造血生長因子（例如GM-CSF（粒細胞巨噬細胞群落刺激因子）、介白素-2（IL-2）、介白素-3（IL-3）、介白素-4（IL-4）、介白素-7（IL-7）、介白素-10（IL-10）、介白素-12（IL-12）、介白素-14（IL-14））

及腫瘤壞死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）。

6. 改良結合特異性之修飾

所提供之抗 RSV 抗體及抗體片段之結合特異性可藉由諸如噬菌體呈現之技術來改變或改良。噬菌體呈現方法一般涉及使用絲狀噬菌體（噬菌粒）表面表現載體系統來選殖及表現文庫之抗體種類。產生組合性文庫之各種噬菌粒選殖系統已由其他文獻描述。參見例如如以下文獻所述之在噬菌粒上製備組合性抗體文庫：Kang 等人，(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88:4363-4366；Barbas 等人，(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88:7978-7982；Zebedee 等人，(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89:3175-3179；Kang 等人，(1991) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88:11120-11123；Barbas 等人，(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89:4457-4461；及 Gram 等人，(1992) *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 89:3576-3580，該等文獻以引用的方式併入本文中。

在特定實例中，編碼 V_H 及 V_L 域之 DNA 序列由動物 cDNA 文庫（例如人類或鼠類淋巴組織 cDNA 文庫）擴增。編碼 V_H 及 V_L 域之 DNA 藉由 PCR 與 scFv 連接子一起重組且選殖至噬菌粒載體（例如 p CANTAB 6 或 pComb 3 HSS）中。載體電穿孔至大腸桿菌中且該大腸桿菌感染輔助噬菌體。此等方法中所用之噬菌體典型地為絲狀噬菌體，包括 fd 及 M13，且 V_H 及 V_L 域通常與噬菌體基因 III 或基因 VIII 重組融合。表現結合於 RSV 抗原（例如 RSV F 蛋白）之抗原結合域的噬菌體可用抗原選擇或鑑別，例如使用經標記

抗原或結合或捕捉於固體表面或珠粒上之抗原。可用於藉由噬菌體呈現製備抗體之噬菌體呈現方法的實例包括例如以下文獻中所揭示之方法：Brinkman 等人 (1995) *J. Immunol. Methods* 182:41-50; Ames 等人 (1995) *J. Immunol. Methods* 184:177-186；Kettleborough 等人 (1994) *Eur. J. Immunol.* 24:952-958；Persic 等人 (1997) *Gene* 187:9-18；Burton 等人 (1994) *Advances in Immunology* 57:191-280；PCT 公開案第 WO 90/02809 號、第 WO 91/10737 號、第 WO 92/01047 號、第 WO 92/18619 號、第 WO 93/1 1236 號、第 WO 95/15982 號、第 WO 95/20401 號及第 WO97/13844 號；及美國專利第 5,698,426 號、第 5,223,409 號、第 5,403,484 號、第 5,580,717 號、第 5,427,908 號、第 5,750,753 號、第 5,821,047 號、第 5,571,698 號、第 5,427,908 號、第 5,516,637 號、第 5,780,225 號、第 5,658,727 號、第 5,733,743 號及第 5,969,108 號；其中每一者以全文引用的方式併入本文中。

如以上參考文獻中所述，在噬菌體選擇後，來自噬菌體之抗體編碼區可經分離且用於產生完整抗體，包括人類抗體，或任何其他所需抗原結合片段，且在任何所需宿主中表現，包括哺乳動物細胞、昆蟲細胞、植物細胞、酵母及細菌，例如如本文所述之宿主。重組產生 Fab、Fab'及 $F(ab')_2$ 片段之技術亦可使用此項技術中已知之方法來利用，諸如以下所揭示之方法：PCT 公開案第 WO 92/22324 號；Mullinax 等人 (1992) *BioTechniques* 12(6):864-869；Sawai 等人 (1995) *AJRI* 34:26-34；及 Better 等人 (1988)

Science 240: 1041-1043。

所得噬菌粒文庫可經操作以增加及/或改變抗體或抗原結合片段之免疫特異性以產生及隨後鑑別具有改良性質（諸如與目標抗原之結合增加）之其他抗體。舉例而言，重鏈與輕鏈編碼 DNA 中之任一者或兩者可在免疫球蛋白多肽之可變區的互補決定區（CDR）中加以誘變，且隨後針對所需免疫反應及中和能力進行篩選。可接著在本文所述之一或多種檢定中篩選所得抗體以測定中和能力。

對於一些用途，包括抗體在人類中之活體內用途及試管內偵測檢定，使用人類或嵌合抗體。治療性處理人類個體尤其需要完全人類抗體。人類抗體可藉由此項技術中已知之各種方法來製備，包括使用衍生自人類免疫球蛋白序列或與人類免疫球蛋白序列同源之合成序列的抗體文庫之上述噬菌體呈現方法。參見美國專利第 4,444,887 號及第 4,716,111 號；及 PCT 公開案第 WO 98/46645 號、第 WO 98/50433 號、第 WO 98/24893 號、第 WO98/16654 號、第 WO 96/34096 號、第 WO 96/33735 號及第 WO 91/10741 號；其中每一者以全文引用的方式併入本文中。

E.分離抗 RSV 抗體之方法

抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由此項技術中熟知之各種技術鑑別及分離，包括（但不限於）鼠類融合瘤（參見例如 Olsson 及 Kaplan (1980) *Proc Natl Acad Sci USA* 77:5429-5431；該等抗體可如本文別處所述進行人類化以用於人類）、表現人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠（參見

例如 Kellerman 及 Green (2000) *Curr. Opin Biotechnol.* 13:593-597)、噬菌體呈現（參見例如 Mancini (2004) *New Microbiol.* 27:315-28）及自成熟人類免疫細胞（諸如 B 細胞）分離（參見例如 Banchereau 及 Rousset (1992) *Adv Immunol.* 52: 125-262，Crotty 及 Ahmed (2004) *Semin Immunol.* 16: 197-203，Carsetti (2004) *Methods Mol Biol.* 271: 25-35，McHeyzer-Williams 及 McHeyzer-Williams (2005) *Annu Rev Immunol.* 23:487-513）。在本文所提供之例示性方法中，自人類 B 細胞鑑別及分離本文所提供之人類抗 RSV 抗體及其抗原結合片段。

假設難以自人類抗體分泌細胞獲得穩定融合瘤，廣泛用於產生及分離人類抗體分泌細胞之例示性方法為用埃-巴二氏病毒（Epstein Barr Virus，EBV）使人類 B 細胞永生化，其亦已知誘導多株 B 細胞活化及增殖（參見例如 Sugimoto 等人 (2004) *Cancer Res.* 64:3361-3364；Bishop 及 Busch (2002) *Microbes Infect.* 4:853-857）。抗體分泌細胞已例如藉由人類 B 細胞之 EBV 永生化產生，諸如來自患者或可能曝露於抗原之其他個體或使用經標記抗原預選之健康個體的周邊血液、淋巴結、脾、扁桃體或胸膜液（參見例如 Casali 等人 (1986) *Science* 234:476-9，Yamaguchi 等人 (1987) *Proc Natl Acad Sci USA* 84:2416-2420，Posner 等人 (1991) *J Immunol.* 146:4325-4332，Raff 等人 (1988) *J Exp Med.* 168:905-917，Steenbakkers 等人 (1993) *Hum Antibod Hybrid.* 4:166-173，Steenbakkers 等人 (1994) *Mol Biol Rep.*

19:125-134，Evans 等人 (1988) *J Immunol* 140:941-943，及 Wallis R 等人 (1989) *J Clin Invest* 84:214-219)。

由於感染 EBV 之人類 B 細胞的低可轉型率、低可選殖率及固有不穩定性及異質性（Chan 等人 (1986) *J Immunol* 136:106- 112，及 James 及 Bell (1987) *J Immunol Methods.* 100:5-40)，可使用已知技術，諸如細胞融合，例如使用骨髓瘤細胞系（參見例如 Bron 等人 (1984) *PNAS* 81:3214-3217；Yamaguchi 等人 (1987) *Proc Natl Aacd Sci USA* 84:2416-2420；Posner 等人 (1991) *J Immunol.* 146:4325-4332，Niedbala 及 Stott (1998) *Hybridoma* 17:299-304；Li 等人 (2006) *Proc Natl Aacd Sci USA* 103:3557-62)。改良 EBV 永生化之其他技術包括例如在單一過程中用致癌病毒永生化、用致癌基因轉型、微電融合及小鼠-人類雜融合（參見例如美國專利第 4,997,764 號；Steenbakkers 等人 (1993) *Hum Antibod Hybrid.* 4:166-173；Dessain 等人 (2004) *J Immunol Methods.* 291:109-22)。人類單株抗體可自在抗原存在或不存在下且藉由組合如此項技術中所述之各種細胞培養操作而活化及永生化之 B 細胞分離（參見例如 Borrebaeck 等人 (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 3995-3999，Davenport 等人 (1992) *FEMS Microbiol Immunol.* 4:335-343，Laroche-Traineau 等人 (1994) *Hum Antib Hybrid.* 5:165-177，Morgenthaler 等人 (1996) *J. Clin Endocrinology.* 81:3155-3161，Niedbala 及 Kurpisz (1993) *Immunol Lett.* 35:93-100，Mulder 等人 (1993) *Hum Immunol.*

36:186-192，Hur 等人 (2005) *Cell Prolif.* 38:35-45，Traggiai 等人 (2004) *Nat Med* 10:871-875，Tsuchiyama 等人 (1997) *Hum Antibodies* 8:43-47；及 PCT 公開案第 WO 91109115 號、第 WO 041076677 號、第 WO 88101642 號、第 WO 90102795 號、第 WO 96140252 號及第 WO 02146233 號）。

自成熟 B 細胞分離人類抗體之方法一般涉及分離成熟 B 細胞群體及篩選由 B 細胞表現之針對特定抗原的抗體。各種不同之抗體分泌細胞群體可自具有特定特徵之人類供體（例如未處理、接種疫苗、近年來或多或少受感染及血清陽性個體）及自 B 細胞存在且發揮其活性之不同組織（例如血液、扁桃體、脾、淋巴結）分離（Viau 及 Zouali (2005) *Clin Immunol.* 114:17-26）。在本文所提供之例示性方法中，本文所提供之抗 RSV 抗體可自周邊血液單核細胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）之樣品分離，該等細胞含有 B 細胞，自已曝露於 RSV 或具有曝露於 RSV 之高可能性的人類供體及/或自健康人類供體（諸如護理人員）分離。

自生物樣品分離 PBMC 後，可使用此項技術中所述之各種方法中的一者，基於表面上之細胞表面標記物及適當時其他蛋白質的表現，以及細胞之增殖活性、代謝及/或形態情況，特異性選擇抗體分泌細胞。詳言之，自人類樣品純化抗體分泌細胞之各種技術對於陽性或陰性選擇使用不同方法及條件。此等細胞更容易且更有效地藉由實體分離表現對於表現及分泌抗體之細胞（例如人類 B 細胞）具有

特異性的細胞表面標記物之細胞來選擇。特定方案為已知的且可見於文獻中(參見例如 Callard 及 Kotowicz「Human B-cell responses to cytokines」 Cytokine Cell Biology: A practical Approach. Balkwill F. (編) Oxford University Press, 2000, 17-31)。

特異性免疫細胞(B 細胞)之選擇典型地使用特異性結合於 B 細胞特異性細胞表面蛋白且可連接於固體支撐物(例如微珠或塑膠板)或經可使用螢光活化細胞分選(fluorescence-activated cell sorting，FACS)偵測之螢光染料標記的抗體進行。舉例而言，已基於對於結合 CD19、CD27 及/或 CD22 微珠之支撐物(諸如微珠)的親和力，或針對在 EBV 永生化之前缺乏對於對特定同型具有特異性之抗體的結合親和力來選擇人類 B 細胞(參見例如 Li 等人 (1995) *Biochem Biophys Res Commun* 207:985-993，Bernasconi 等人 (2003) *Blood* 101:4500-4504，及 Traggiai 等人 (2004) *Nat Med* 10:871-875)。用於純化之細胞標記物的選擇可影響永生化過程之效率，例如歸因於由選擇過程引發且可改變細胞生長及存活力之細胞內信號。舉例而言，CD22，控制與抗原識別及 B 細胞活化有關之信號轉導路徑的 B 細胞限制性跨膜蛋白，為用於初始 B 細胞選擇之例示性分子。因為 CD22 陽性群體含有表現具有不同同型及特異性之抗體的細胞，所以其他細胞表面標記物亦可用於在刺激階段之前或之後選擇細胞。

在一些實例中，除基於 CD22 之選擇外，抗體分泌細胞

之特定富集亦可藉由應用基於 CD27 之選擇來獲得。已知 CD27 為用於具有體細胞突變可變區基因之人類 B 細胞的標記物（Borst J 等人 (2005) *Curr Opin Immunol.* 17:275-281）。諸如 CD5、CD24、CD25、CD86、CD38、CD45、CD70 或 CD69 之其他標記物亦可用於耗竭或富集所需細胞群體。因此，視諸如供體曝露於抗原（例如 RSV 抗原）之經歷及抗體效價的因素而定，可選擇總的 CD22 富集 B 細胞或其他富集 B 細胞亞群（諸如 CD27 陽性 B 細胞）。

在細胞選擇後且在細胞永生化前，細胞群體可曝露於適當刺激劑。例示性刺激劑包括例如多株 B 細胞活化劑，諸如（但不限於）先天免疫反應之促效劑（例如 Toll 樣受體促效劑，諸如 CpG 寡核苷酸（Bernasconi 等人 (2003) *Blood* 101:4500-4504，Bernasconi 等人 (2002) *Science* 298:2199-2202，Bourke 等人 (2003) *Blood* 102:956-63；例如 CpG 核苷酸，例如 CpG2006、CpG2395 及 CpG2395，購自 Cell Sciences, Canton, MA））；及免疫調節分子，諸如細胞激素（例如已知具有免疫刺激活性之介白素，例如 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10 及 IL-13（參見 Callard 及 Kotowicz「Human B-cell responses to cytokines」 Cytokine Cell Biology: A practical Approach. Balkwill F (編) Oxford University Press, 2000, 17-31））；及 TNF 受體家族之細胞膜受體的促效劑，尤其活化 B 細胞中之 NF-κB 路徑及增殖的促效劑，諸如（但不限於）APRIL、BAFF、CD 40 配位體（CD40L）（參見例如 Schneider (2005) *Curr Opin Immunol.* 17:282-289，He 等

人 (2004) *J Immunol.* 172:3268-3279，Craxton 等人 (2003) *Blood* 101:4464-4471，及 Tangye 等人 (2003) *J Immunol.*170:261-269)。組合或依序使用 EBV 永生化與一或多種多株活化劑來刺激 B 細胞之例示性方法為此項技術所已知（參見例如 Traggiai 等人 (2004) *Nat Med* 10:871-875，Tsuchiyama 等人 (1997) *Hum Antibodies* 8:43-47，Imadome 等人 (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:7836-7840，及 PCT 公開案第 WO 07/068758 號、第 WO 04/76677 號、第 WO 91/09115 號及第 WO 94/24164 號）。在永生化階段之前，刺激劑之組合可同時或依序（例如在初始細胞選擇後立即添加第一刺激劑且在數小時或數日後添加第二刺激劑）添加至細胞培養基中。刺激劑可直接自稀釋之儲備溶液添加至細胞培養基中，或在經適當調配，例如使用可改良其攝取及免疫刺激活性之脂質體或其他化合物調配後添加（Gursel 等人 (2001) *J Immunol.* 167:3324-3328)。刺激劑亦可附著於固體基質（微珠或直接於細胞培養板上），此可使得有效移除該（等）試劑。細胞可用新鮮培養基洗滌一或多次且視情況維持於正常細胞培養基中（例如 1 至 6 天）以進一步稀釋及消除刺激劑之任何殘餘效應。刺激劑亦可藉由將特定化合物添加至細胞培養物中加以抑制。

可在刺激細胞後，基於所表現抗體之同型進一步選擇細胞，接著使該等經選擇且經刺激之細胞曝露於永生化劑（亦即，選擇在刺激階段與永生化階段之間）。基於同型之細胞選擇可藉由應用陽性（允許分離特定細胞）或陰性（允

許消除不當細胞）選擇方法來進行。舉例而言，經刺激之IgG陽性細胞群體可（藉由FACS或磁性細胞隔板）或藉由自細胞群體耗竭表現IgM之細胞且因此富集表現IgG之細胞來進行陽性選擇。使用螢光活化或磁性細胞隔板分離抗體分泌細胞之技術為文獻中已知（參見例如Li等人 (1995) *Biochem Biophys Res Commun* 207:985-993，Traggiai等人 (2004) *Nat Med* 10:871-875）。視抗體分泌細胞之來源及其最終用途而定，亦可耗竭（或富集）其他同型表現細胞，諸如IgD或IgA表現細胞。若需要該精確選擇（例如選擇表現IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體之人類B細胞），則可使用類似方法基於特定亞類分離細胞。

多種病毒永生化劑為此項技術所已知且可用於抗體分泌細胞以獲得永生化之抗體分泌細胞。感染及永生化抗體分泌細胞之病毒通常稱為嗜淋巴細胞病毒。例示性該等病毒為γ類疱疹病毒中所包括之病毒。此病毒家族之成員以物種特異性方式感染淋巴細胞，且與淋巴細胞增殖病症及數種惡性疾病之發展相關（Nicholas (2000) *J. Mol Pathol.* 53:222-237及Rickinson (2001) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 356:595-604）。在所提供方法中用作永生化劑之例示性病毒包括EBV（埃-巴二氏病毒，亦稱為疱疹病毒4）及HHV-8（人類疱疹病毒8，亦稱為KSHV，卡波西氏肉瘤相關疱疹病毒（Kaposi's Sarcoma associated Herpesvirus)），其可感染及永生化人類淋巴細胞。用於該等方法中之其他例示性病毒包括（但不限於）MHV-68（鼠類

疱疹病毒 68）、HVS（狨疱疹病毒，herpesvirus Samiri）、RRV（恆河猴細長病毒，Rhesus Rhadinovirus）、LCV（靈長類淋巴潛隱病毒，primate Lymphocryptovirus）、EHV-2（馬疱疹病毒 2，Equine Herpesvirus 2）HVA（蛛猴疱疹病毒，Herpesvirus Ateles）及 AHV-1（狷羚疱疹病毒 1，Alcelaphine Herpesvirus 1），其為具有一些在其間保守之常見基因特徵及在不同哺乳動物宿主細胞中具有類似病原性效應之其他致癌嗜淋巴細胞疱疹病毒。

含有來自用於永生化之病毒之特定病毒蛋白質的重組 DNA 構築體亦已用於永生化 B 細胞（參見 Damania (2004) *Nat Rev Microbiol.* 2:656-668 及 Kilger 等人 (1998) *EMBO J.* 17:1700-1709）。含有病毒基因之類似載體可以所提供之方法轉導至細胞中。製備該等構築體之方法為此項技術所熟知且包括例如使用反轉錄病毒系統或病毒樣粒子及封裝細胞系，其提供形成該等粒子之所有必需反式作用因子。

永生化階段可持續一小時至數小時，至多 2-4 天。永生化階段之長度可根據諸如細胞存活力及永生化效率之各種因素來調整。在一些實例中，用 EBV 永生化細胞持續約 4 小時至約 24 小時之時段。在一特定實例中，用 EBV 永生化細胞持續約 16 小時之時段。

B 細胞之 EBV 介導性永生化需要表現細胞表面受體 CD21，其被視為主要 EBV 受體。CD21 存在於大多數 B 細胞亞群上且藉由與 CD19 及 B 細胞抗原受體形成複合物來調節 B 細胞反應（Fearon 及 Carroll (2000) *Ann Rev Immun.*

18:393-422)。用 EBV 使細胞轉型之能力可藉由添加 B 細胞刺激劑來增強，但該等情形必須確保 CD21 維持於細胞表面上，從而允許以高效率進行 EBV 永生化。

在永生化階段後，永生化細胞可以低密度培養於餵養細胞層上。該餵養層可由經照射之非同種周邊血液細胞製劑、類淋巴母細胞或纖維母細胞系、臍血淋巴細胞或不同類型之胚細胞構成。具有該等性質之細胞系的實例為 EL4-B5，其為有效地支持 B 細胞生長及增殖之突變 EL4 胸腺瘤細胞系。其他例示性餵養細胞包括如本文別處所述之經照射之 B 細胞耗竭 PMBC 餵養細胞。生長促進劑，諸如用於刺激 B 細胞群體之生長促進劑，亦可用於維持永生化後之永生化 B 細胞群體。

永生化細胞群體可用於一系列應用，尤其與抗體分離、特性化及產生有關之應用。在一些實例中，編碼由細胞表現之抗體或該等抗體之片段的 DNA 文庫可使用常見重組技術由自龐大細胞群體分離之 DNA 構築。在如本文所述之一些實例中，永生化細胞可進一步經培養且分成數個抗體分泌細胞池。該等細胞池可例如培養於餵養細胞層上。

在一些實例中，選擇來自細胞池之細胞培養物上清液一或多輪，以鑑別表現具有特定抗原特異性之抗體（例如免疫特異性結合 RSV F 蛋白之抗體）的細胞。篩選抗體及量測結合特異性之例示性方法在本文別處描述且為此項技術所已知。一旦鑑別出特定抗體，則可使用熟知重組方法將編碼抗體或其抗原結合部分之 DNA 自細胞池分離。如本

文所述，自細胞池分離之 DNA 可接著進行表現（例如在原核或真核生物宿主細胞中）且再經篩選以鑑別表現所需抗體或其抗原結合片段之個別純系。表現及純化抗體之方法為熟習此項技術者所熟知且描述於 F 部分中。

在如本文所述之一些實例中，永生化細胞可為使用細胞分選儀（例如 FACS）使用經標記抗原分選之單細胞。在一特定實例中，表現抗 RSV 抗體之細胞可使用經 Alexa Fluor 647 標記以標記所需細胞之 RSV F 抗原來分離。分選後，編碼抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之 DNA 可接著使用熟知重組方法來分離。自細胞池分離之 DNA 可進行表現(例如在原核或真核生物宿主細胞中）以證實與 RSV 抗原之結合。

典型地，用於鑑別結合於特定抗原之個別抗體的篩選方法使得鑑別出該等抗體之抗原結合部分。為由抗原結合片段產生全長或其他衍生物抗體，可分離編碼 V_H 及/或 V_L 鏈或其抗原結合部分之核苷酸序列且分別將其選殖至表現 V_H 恆定區（例如人類 γ1 恆定區）、V_L 恆定區（例如人類 κ 或 λ 恆定區）之載體中。V_H 及 V_L 域亦可選殖至表現所選恆定區之載體中。接著使用熟習此項技術者已知之技術將重鏈轉化載體與輕鏈轉化載體共轉染至細胞系中以產生表現全長抗體（例如 IgG）之穩定或短暫細胞系。

F. 產生抗 RSV 抗體及其經修飾或變異形式之方法及編碼抗體之核酸

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由此

項技術中已知用於製備抗體之任何適合方法來產生，包括化學合成及重組表現技術。可使用宿主細胞與載體之各種組合來接受、維持、再現及擴增核酸（例如編碼諸如所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的抗體之核酸），且表現由該等核酸編碼之多肽。一般而言，宿主細胞及載體之選擇視是否需要在基因封裝（諸如噬菌體）上擴增、多肽表現及/或呈現而定。使宿主細胞轉型之方法眾所周知。可使用任何已知轉型方法（例如轉型、轉染、感染、電穿孔及音波穿孔）用核酸使宿主細胞轉型。產生抗體之程序為此項技術所熟知，該等抗體諸如單株抗體及抗體片段，諸如（但不限於）Fab 片段及單鏈抗體。

單株抗體可使用此項技術中已知之各種技術來製備，包括（但不限於）使用融合瘤、重組表現、噬菌體呈現技術或其組合。舉例而言，單株抗體可使用融合瘤技術產生，包括此項技術中已知及例如以下文獻中所教示之技術：Harlow 等人, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版 1988)；Hammerling, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 5630681 (Elsevier N.Y. 1981)。

多肽（諸如本文所述之任何多肽，包括本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段）可藉由熟習此項技術者已知之任何方法產生，包括活體內及試管內方法。所需多肽可在適合於產生所需量及形式之蛋白質（例如分析、投藥及治療所需之蛋白質）的任何生物體內表現。表現宿主包

括原核及真核生物，諸如大腸桿菌、酵母、植物、昆蟲細胞、哺乳動物細胞，包括人類細胞系及轉殖基因動物（例如兔、小鼠、大鼠及家畜，諸如（但不限於）山羊、綿羊及牛），包括在血清、乳汁及卵中產生。表現宿主可在其蛋白質產生含量以及存在於所表現蛋白質上之轉譯後修飾的類型方面不同。可基於諸如規章及安全考慮、生產成本及純化需要及方法之此等及其他因素來選擇表現宿主。

1. 核酸

本文提供編碼本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的分離之核酸分子。在一些實例中，分離之核酸分子編碼抗體 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6。在一些實例中，分離之核酸分子編碼 30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11、17C9 或 69F6 之抗體形式或其他抗原結合片段形式。

在一些實例中，本文所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 396、398、400、402、404、452、454 或 456 所示之胺基酸序列之重鏈的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子含有具有 SEQ ID NO: 443、445、447、449、451、477、479 或 481 所示之核苷酸序列的核酸。

在一些實例中，本文所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 395、397、399、401、403、453、455 或 457 所示之胺基酸序列之輕鏈的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子含有具有 SEQ

ID NO: 442、444、446、448、450、476、478 或 480 所示之核苷酸序列的核酸。

在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 405、411、417、423、429、435-441、458、464、470 或 482-484 所示之胺基酸序列之 V_H CDR1 的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 406、412、418、424、430、459、465 或 471 所示之胺基酸序列之 V_H CDR2 的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 407、413、419、425、431、460、466 或 472 所示之胺基酸序列之 V_H CDR3 的抗體或其抗原結合片段。

在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 408、414、420、426、432、461、467 或 473 所示之胺基酸序列之 V_L CDR1 的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO:、409、415、421、427、433、462、468 或 474 所示之胺基酸序列之 V_L CDR2 的抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之分離之核酸分子編碼含有具有 SEQ ID NO: 410、416、422、428、434、463、469 或 475 所示之胺基酸序列之 V_L CDR3 的抗體或其抗原結合片段。

編碼本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的核酸分子可使用熟知用於操作核酸分子之重組技術來製備（參見例如 Sambrook 等人 (1990) Molecular Cloning, A

Laboratory Manual, 第 2 版, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y.及 Ausubel 等人編 (1998) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY 中所述之技術)。在一些實例中，諸如（但不限於）重組 DNA 技術、定點突變誘發及聚合酶鏈反應（PCR）之方法可用於產生經修飾之抗體或其抗原結合片段，其具有不同胺基酸序列，例如形成胺基酸取代、缺失及/或插入。

在一些實例中，使用常規重組 DNA 技術將本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之一或多個 CDR 插入構架區中。構架區可選自天然存在或共同構架區，包括人類構架區（關於例示性構架區，參見例如 Chothia 等人 (1998) *J. Mol. Biol.* 278: 457-479)。一般，藉由組合構架區與 CDR 產生之聚核苷酸編碼維持親本抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之抗原結合特異性的抗體或其抗原結合片段。可對聚核苷酸作出改變以改良所編碼之抗體或其抗原結合片段的一或多種性質且該等改變在此項技術範圍內。在一些實例中，可對聚核苷酸作出一或多種修飾以在構架區中產生胺基酸取代，此例如改良抗體或其抗原結合片段與其抗原之結合。另外，該等方法可用於使參與鏈內二硫鍵之一或多個可變區半胱胺酸殘基出現胺基酸取代或缺失以產生缺乏一或多個鏈內二硫鍵之抗體分子。

2. 載體

本文提供含有編碼抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之一或多種核酸（編碼重鏈及輕鏈）的載體。一般，編碼抗體

重鏈之核酸選殖至載體中且編碼抗體輕鏈之核酸亦選殖至該載體中。該等基因可選殖至單一載體中以使其雙重表現，或選殖至各別載體中。必要時，載體亦可含有編碼其他恆定區或鉸鏈區以產生其他抗體形式之其他序列。

許多表現載體可購得且為熟習此項技術者所已知，並可用於多肽表現。表現載體之選擇將受宿主表現系統之選擇影響。該選擇完全在熟練技術人員之技術水準範圍內。一般而言，表現載體可包括轉錄啟動子及視情況存在之增強子、轉譯信號及轉錄與轉譯終止信號。用於穩定轉型之表現載體典型地具有允許選擇及維持經轉型細胞之可選擇標記物。在一些情況下，複製起點可用於在細胞內擴增一定複本數目之載體。

載體亦可含有可操作地連接於接合核酸分子之其他核苷酸序列，例如抗原決定基標籤，諸如用於定位之標籤（例如六 his 標籤或 myc 標籤），或用於純化之標籤（例如 GST 融合物），及用於導引蛋白質分泌及/或膜締合之序列。

抗體或其抗原結合片段之表現可由此項技術中已知之任何啟動子/增強子控制。適合之細菌啟動子為此項技術所熟知且在下文予以描述。其他適合於哺乳動物細胞、酵母細胞及昆蟲細胞之啟動子為此項技術所熟知且下文例示一些啟動子。用於直接表現異源核酸之啟動子的選擇視特定應用而定且在熟練技術人員之技術水準範圍內。可使用之啟動子包括（但不限於）含有 SV40 早期啟動子之真核表現載體（Bernoist 及 Chambon, (1981) *Nature 290*:304-310）、

勞斯肉瘤病毒（Rous sarcoma virus）之3'長末端重複序列中所含的啟動子（Yamamoto 等人 (1980) *Cell 22*:787-797）、疱疹胸苷激酶啟動子（Wagner 等人, (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:1441-1445）、金屬硫蛋白基因之調節序列（Brinster 等人, (1982) *Nature 296*:39-42）；原核表現載體，諸如 β-內醯胺酶啟動子（Jay 等人, (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78*:5543）或 tac 啟動子（DeBoer 等人, (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80*:21-25；亦參見「Useful Proteins from Recombinant Bacteria」: Scientific American *242*:79-94 (1980)）；含有胭脂鹼合成酶啟動子（Herrera-Estrella 等人, (1984) *Nature 303*:209-213）或花椰菜嵌紋病毒 35S RNA 啟動子（Gardner 等人, (1981) *Nucleic Acids Res. 9*:2871）及光合成酶二磷酸核酮糖羧酶之啟動子（Herrera-Estrella 等人, (1984) *Nature 310*:115-120）之植物表現載體；來自酵母及其他真菌之啟動子元件（諸如 Gal4 啟動子）、醇去氫酶啟動子、磷酸甘油激酶啟動子、鹼性磷酸酶啟動子及展現組織特異性且已用於轉殖基因動物中之以下動物轉錄控制區：彈性蛋白酶 I 基因控制區，其在胰臟腺泡細胞中具有活性（Swift 等人, (1984) *Cell 38*:639-646；Ornitz 等人, (1986) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50*:399-409；MacDonald, (1987) *Hepatology 7*:425-515）；胰島素基因控制區，其在胰臟 β 細胞中具有活性（Hanahan 等人, (1985) *Nature 315*:115-122）；免疫球蛋白基因控制區，其在淋巴樣細胞中具有活性（Grosschedl 等人, (1984) *Cell*

38:647-658；Adams 等人，(1985) *Nature 318*:533-538；Alexander 等人，(1987) *Mol. Cell Biol. 7*:1436-1444)；小鼠乳房腫瘤病毒控制區，其在睪丸、乳房、淋巴樣細胞及肥大細胞中具有活性（Leder 等人，(1986) *Cell 45*:485-495)；白蛋白基因控制區，其在肝臟中具有活性（Pinckert 等人，(1987) *Genes and Devel. 1*:268-276)；α胎蛋白基因控制區，其在肝臟中具有活性(Krumlauf 等人，(1985) *Mol. Cell. Biol. 5*:1639-403；Hammer 等人，(1987) *Science 235*:53-58)；α-1 抗胰蛋白酶基因控制區，其在肝臟中具有活性（Kelsey 等人，(1987) *Genes and Devel. 1*:161-171)；β球蛋白基因控制區，其在骨髓細胞中具有活性（Magram 等人，(1985) *Nature 315*:338-340；Kollias 等人，(1986) *Cell 46*:89-94)；髓鞘鹼性蛋白基因控制區，其在腦部寡樹突神經膠質細胞中具有活性（Readhead 等人，(1987) *Cell 48*:703-712)；肌凝蛋白輕鏈-2 基因控制區，其在骨骼肌中具有活性（Shani (1985) *Nature 314*:283-286)；及性腺釋素基因控制區，其在下視丘之激性腺素分泌細胞中具有活性（Mason 等人，(1986) *Science 234*:1372-1378)。

除啟動子外，表現載體典型地亦含有轉錄單元或表現卡匣，其含有在宿主細胞中表現抗體或其一部分所需之所有其他元件。典型表現卡匣含有可操作地連接於編碼抗體鏈之核酸序列之啟動子及有效聚腺苷酸化轉錄物所需之信號、核糖體結合部位及轉譯終止序列。卡匣之其他元件可包括增強子。另外，卡匣典型地含有位於結構基因下游之

轉錄終止區以使得有效終止。終止區可自與啟動子序列相同之基因獲得，或可自不同基因獲得。

一些表現系統具有提供基因擴增之標記物，諸如胸苷激酶及二氫葉酸還原酶。或者，不涉及基因擴增之高產率表現系統亦適合，諸如在昆蟲細胞中使用桿狀病毒載體，其具有在多角體蛋白啟動子或其他強桿狀病毒啟動子指導下編碼生殖系抗體鏈之核酸序列。

出於本文之目的，提供含有編碼抗 RSV 抗體之重鏈及/或輕鏈可變區之核苷酸序列的載體。在一些實例中，本文所提供之載體含有可操作地連接於編碼抗體可變區之核酸序列的編碼抗體恆定區之核苷酸序列。載體可包括針對 CH1、CH2、鉸鏈、CH3 或 CH4 及/或 CL 中之一者或全部的序列。一般，諸如為表現 Fab，載體含有針對 CH1 或 CL（κ 或 λ 輕鏈）之序列。恆定區或鉸鏈區之序列為熟習此項技術者所已知（參見例如美國公開申請案第 20080248028 號）且在本文中描述。

可使用熟習此項技術者已知用於將 DNA 片段插入載體中之任何方法來構築含有編碼本文所提供之抗體或其抗原結合片段之核酸的表現載體。此等方法可包括試管內重組 DNA 及合成技術及活體內重組（遺傳重組）。插入選殖載體中可例如藉由將 DNA 片段接合於具有互補黏性末端之選殖載體中來完成。若用於將 DNA 分段之互補限切位點不存在於選殖載體中，則 DNA 分子之末端可以酶方法進行修飾。或者，任何所需部位均可藉由將核苷酸序列（連接子）接

合於 DNA 末端上來產生；此等接合之連接子可含有編碼限制性核酸內切酶識別序列之特定化學合成核酸。

適用於產生本文所提供之抗體或抗原結合片段的例示性質體載體含有強啟動子，諸如 HCMV 即刻早期增強子/啟動子或 MHC 第 I 型啟動子；增強轉錄物加工之內含子，諸如 HCMV 即刻早期基因內含子 A；及聚腺苷酸化（polyA）信號，諸如晚期 SV40 polyA 信號。質體可為多順反子以使得能夠表現抗體之全長重鏈及輕鏈、單鏈 Fv 片段或其他免疫球蛋白片段。

3. 細胞表現系統

編碼本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的核酸可在適合之宿主中表現。提供含有載體及編碼本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之核酸的細胞。一般，可經工程改造以表現異源 DNA 且具有分泌性路徑之任何細胞類型均為適合的。表現宿主包括原核及真核生物，諸如細菌細胞（例如大腸桿菌）、酵母細胞、真菌細胞、古細菌（Archae）、植物細胞、昆蟲細胞及動物細胞（包括人類細胞）。表現宿主可在其蛋白質產生含量以及存在於所表現蛋白質上之轉譯後修飾的類型方面不同。此外，表現宿主之選擇通常與所用之載體及轉錄與轉譯元件的選擇有關。舉例而言，表現宿主之選擇通常（但不總是）視所用前驅序列之選擇而定。舉例而言，許多異源信號序列僅可在相同物種之宿主細胞中表現（亦即，昆蟲細胞信號序列最佳在昆蟲細胞中表現）。相比之下，其他信號序列可用於異源宿

主中，例如在酵母、昆蟲或哺乳動物宿主細胞中正常工作之人類血清白蛋白（hHSA）信號序列，及已證明在昆蟲及哺乳動物細胞中具有功能之組織血纖維蛋白溶酶原活化劑前/原序列（Tan 等人, (2002) *Protein Eng.* 15:337）。可基於諸如規章及安全考慮、生產成本及純化需要及方法之此等及其他因素來選擇表現宿主。因此，載體系統必須與所用宿主細胞相容。

在真核生物宿主中之表現可包括在以下中之表現：酵母，諸如釀酒酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）及甲醇酵母（*Pichia pastoris*）；昆蟲細胞，諸如果蠅（*Drosophila*）細胞及鱗翅目（*lepidopteran*）細胞；植物及植物細胞，諸如菸草、玉米、水稻、藻類及浮萍。用於表現之真核細胞亦包括哺乳動物細胞系，諸如中國倉鼠卵巢（Chinese hamster ovary，CHO）細胞或幼倉鼠腎（baby hamster kidney，BHK）細胞。真核生物表現宿主亦包括在轉殖基因動物中產生，例如包括在血清、乳汁及卵中產生。

重組分子可經由例如轉型、轉染、感染、電穿孔及音波穿孔而引入宿主細胞中，以使得產生基因序列之許多複本。一般，使用標準轉染方法產生表現大量抗體鏈之細菌、哺乳動物、酵母或昆蟲細胞系，接著使用標準技術加以純化（參見例如 Colley 等人 (1989) *J. Biol. Chem.*, 264:17619-17622；Guide to Protein Purification, Methods in Enzymology, 第 182 卷 (Deutscher 編), 1990）。根據標準技術進行真核細胞及原核細胞之轉型（參見例如 Morrison

(1977) *J. Bact.* 132:349-351；Clark-Curtiss 及 Curtiss (1983) *Methods in Enzymology*, 101, 347-362)。舉例而言，可使用將外來核苷酸序列引入宿主細胞中之任一熟知程序。此等程序包括使用磷酸鈣轉染、凝聚胺、原生質體融合、電穿孔、基因槍法、脂質體、顯微注射、血漿載體、病毒載體（例如桿狀病毒、痘瘡病毒、腺病毒及其他病毒）及將經選殖基因組 DNA、cDNA、質體 DNA、黏質體 DNA、合成 DNA 或其他外來遺傳物質引入宿主細胞中之任何其他熟知方法。

一般，出於本文之目的，用至少編碼抗 RSV 抗體之 V_H 鏈或重鏈的第一載體及至少編碼抗 RSV 抗體之 V_L 鏈或輕鏈的第二載體轉染宿主細胞。宿主細胞亦可用編碼重鏈與輕鏈或其一部分之單一載體轉染。

在一實例中，編碼抗體重鏈之核酸接合於第一表現載體中且編碼抗體輕鏈之核酸接合於第二表現載體中。表現載體可相同或不同，但一般其具有足夠相容性以允許其類似地表現蛋白質（重鏈及輕鏈）。第一及第二表現載體一般共轉染於宿主細胞中，典型地比率為 1:1。例示性載體包括（但不限於）pγ1HC 及 pκLC（Tiller 等人 (2008) Journal of Immunological Methods, 329:112-24)。其他表現載體包括 L 鏈表現載體 pAG4622 及重鏈表現載體 pAH4604(Coloma 等人 (1992) J Immunol. Methods, 152:89-104)。pAG4622 載體含有編碼人類 κ L 鏈之 C 區域的基因組序列及 gpt 可選擇標記物。pAH4604 載體含有 hisD 可選擇標記物及編碼人類

H 鏈 γ1 C 區域之序列。

在另一實例中，重鏈及輕鏈可選殖至具有用於重鏈與輕鏈之表現卡匣的單一載體中。在一實例中，編碼重鏈及輕鏈之基因可選殖至哺乳動物表現載體 pTT5（NRC Biotechnology Research）中。在另一實例中，編碼重鏈及輕鏈或其一部分之基因可選殖至 pCALM（SEQ ID NO:102）中。

為表現全長 Ig，編碼 V_H-C_H1-鉸鏈-C_H2-C_H3 之序列可選殖至第一表現載體中且編碼 V_L-C_L 域之序列可選殖至第二表現載體中。為產生 Fab，編碼 V_H-C_H1 之序列可選殖至第一表現載體中且編碼 V_L-C_L 域之序列可選殖至第二表現載體中。對於習知抗體，產生含輕鏈及 Fab 單體之重鏈對。

表現可在熟習此項技術者已知之任何細胞表現系統中進行。用於表現之例示性細胞包括（但不限於）293FS 細胞、HEK293-6E 細胞或 CHO 細胞。下文描述其他表現載體及宿主細胞。表現時，抗體重鏈與輕鏈由二硫鍵配對以形成全長抗體或其片段。

a. 原核表現

原核生物（尤其大腸桿菌）提供產生大量蛋白質之系統且可用於表現所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。典型地，使用大腸桿菌宿主細胞來擴增及表現所提供之變異多肽。大腸桿菌之轉型為熟習此項技術者所熟知之簡單且快速技術。針對大腸桿菌之表現載體可含有誘導性啟動子，該等啟動子適用於誘導高蛋白質表現量且適用於表現

對宿主細胞展現一些毒性之蛋白質。誘導性啟動子之實例包括 lac 啟動子、trp 啟動子、雜合 tac 啟動子、T7 及 SP6 RNA 啟動子以及溫度調節 λPL 啟動子。

蛋白質（諸如本文所提供之任何蛋白質）可在大腸桿菌之細胞質環境中表現。對於一些多肽，細胞質環境會導致形成含有蛋白質聚集體之不溶性包涵體。可使用諸如二硫蘇糖醇及 β-巰基乙醇之還原劑及諸如胍鹽酸鹽及脲之變性劑使蛋白質再溶解，隨後使可溶性蛋白質再摺疊。替代方法為使蛋白質在細菌周質間隙中表現，該間隙提供氧化環境及伴侶蛋白樣及二硫鍵異構酶並可產生可溶性蛋白質。舉例而言，對於蛋白質之噬菌體呈現，將蛋白質輸出至周質以使得其可組裝成噬菌體。典型地，前導序列與待表現之蛋白質融合，其將蛋白質導引至周質。接著由周質內之信號肽酶移除前導序列。以周質為目標之前導序列的實例包括來自果膠酸鹽解離酶基因之 pelB 前導序列及衍生自鹼性磷酸酶基因之前導序列。在一些情況下，周質表現使得所表現之蛋白質洩漏至培養基中。蛋白質之分泌允許自培養物上清液快速且簡單地純化。未分泌之蛋白質可藉由滲透溶解自周質獲得。類似於細胞質表現，在一些情況下，蛋白質可變成不溶性的且可使用變性劑及還原劑促進溶解及再摺疊。誘導及生長之溫度亦可影響表現量及溶解性，典型地使用介於 25℃與 37℃之間的溫度。典型地，細菌產生非糖基化蛋白質。因此、若蛋白質之功能需要糖基化，則糖基化可在自宿主細胞純化後在試管內添加。

b. 酵母細胞

諸如釀酒酵母、粟酒裂殖酵母（*Schizosaccharomyces pombe*）、解脂耶氏酵母（*Yarrowia lipolytica*）、乳酸刻魯維酵母（*Kluyveromyces lactis*）及甲醇酵母之酵母為可用於表現本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的熟知酵母表現宿主。酵母可用游離型複製載體來轉型或藉由經同源重組進行穩定染色體整合來轉型。典型地，使用誘導性啟動子調節基因表現。該等啟動子之實例包括 GAL1、GAL7 及 GAL5 以及金屬硫蛋白啟動子，諸如 CUP1、AOX1 或其他畢赤酵母（*Pichia*）或其他酵母啟動子。表現載體通常包括用於選擇及維持經轉型 DNA 之可選擇標記物，諸如 LEU2、TRP1、HIS3 及 URA3。在酵母中表現之蛋白質通常為可溶性的。與諸如 Bip 及蛋白質二硫鍵異構酶之伴侶蛋白共表現可改良表現量及溶解性。另外，在酵母中表現之蛋白質可經導引使用分泌信號肽融合物（諸如來自釀酒酵母之酵母配合型 α-因子分泌信號）及與酵母細胞表面蛋白質形成之融合物（諸如 Aga2p 配合黏著受體或 *Arxula adeninivorans* 葡糖澱粉酶）進行分泌。蛋白酶裂解部位（諸如用於 Kex-2 蛋白酶之裂解部位）可經工程改造以當所表現之多肽離開分泌路徑時自該等多肽移除融合序列。酵母亦能夠在 Asn-X-Ser/Thr 基元處進行糖基化。

c. 昆蟲細胞

昆蟲細胞（尤其使用桿狀病毒表現）可用於表現本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。昆蟲細胞表現高

含量之蛋白質且能夠由高級真核生物使用大部分轉譯後修飾。桿狀病毒具有有限宿主範圍，其改良真核表現之安全性且降低調節困擾。典型表現載體使用啟動子進行高水準表現，諸如桿狀病毒之多角體蛋白啟動子。常用桿狀病毒系統包括桿狀病毒，諸如苜蓿銀紋夜蛾核多角體病病毒（*Autographa californica* nuclear polyhedrosis virus，AcNPV）及家蠶核多角體病病毒（*Bombyx mori* nuclear polyhedrosis virus，BmNPV）；及昆蟲細胞系，諸如來源於草地黏蟲（*Spodoptera frugiperda*）之 Sf9、美州黏蟲（*Pseudaletia unipuncta*）（A7S）及黑脈金斑蝶（*Danaus plexippus*）（DpN1）。為進行高水準表現，將待表現分子之核苷酸序列立即融合於病毒之多角體蛋白起始密碼子之下游。為產生能夠表現人類抗體之桿狀病毒重組體，利用雙重表現轉移，諸如 pAcUW51（PharMingen）。哺乳動物分泌信號準確地在昆蟲細胞中加工且可用於將所表現之蛋白質分泌至培養基中。另外，細胞系美州黏蟲（A7S）及黑脈金斑蝶（DpN1）產生具有類似於哺乳動物細胞系統之糖基化模式的蛋白質。

昆蟲細胞中之替代性表現系統係使用穩定轉型之細胞。諸如 Schnieder 2（S2）及 Kc 細胞（黑腹果蠅（*Drosophila melanogaster*））及 C7 細胞（白紋伊蚊（*Aedes albopictus*））之細胞系可用於表現。可在鎘或銅之重金屬誘導存在下使用果蠅金屬硫蛋白啟動子來誘導高表現量。表現載體典型地藉由使用諸如新黴素及潮黴素之可選擇標記物來維持。

用於表現抗體之例示性桿狀病毒載體為雙順反子載體 pAc-κ-Fc（Progen, Biotechnik；目錄號 PR3001）；pAc-λ-Fc（Progen；PR3003）；pAc-κ-CH3（Progen；PR3000）及 pAc-λ-CH3（Progen；PR3002）。

d. 哺乳動物細胞

可使用哺乳動物表現系統表現本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。表現構築體可藉由諸如（但不限於）腺病毒或痘瘡病毒之病毒感染，或藉由諸如脂質體、磷酸鈣、DEAE-葡聚糖之直接 DNA 轉移及藉由諸如電穿孔及顯微注射之物理方式轉移至哺乳動物細胞中。用於哺乳動物細胞之表現載體典型地包括 mRNA 帽部位、TATA 框、轉譯起始序列（Kozak 共同序列）及聚腺苷酸化元件。該等載體通常包括用於高水準表現之轉錄啟動子-增強子，例如 SV40 啟動子-增強子、人類細胞巨大病毒（human cytomegalovirus，CMV）啟動子及勞斯肉瘤病毒之長末端重複序列。此等啟動子-增強子在許多細胞類型中具有活性。組織及細胞型啟動子及增強子區亦可用於表現。例示性啟動子/增強子區包括（但不限於）來自諸如以下之基因的區域：彈性蛋白酶 I、胰島素、免疫球蛋白、小鼠乳房腫瘤病毒、白蛋白、α胎蛋白、α1 抗胰蛋白酶、β球蛋白、髓鞘鹼性蛋白、肌凝蛋白輕鏈 2 及性腺釋素基因控制序列。可使用可選擇標記物選擇及維持含表現構築體之細胞。可選擇標記基因之實例包括（但不限於）潮黴素 B 磷酸轉移酶、腺苷去胺酶、黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶、胺基糖苷磷

酸轉移酶、二氫葉酸還原酶及胸苷激酶。可使用 NEO^R/G418 系統、二氫葉酸還原酶(DHFR)系統或麩醯胺酸合成酶(GS)系統產生抗體。GS 系統使用聯合表現載體，諸如 pEE12/pEE6，以表現重鏈與輕鏈。與細胞表面信號傳導分子形成之融合物（諸如 TCR-ζ及 FcεRI-γ）可導引蛋白質以活性狀態在細胞表面上表現。

許多細胞系可用於哺乳動物表現，包括小鼠、大鼠、人類、猴、雞及倉鼠細胞。例示性細胞系包括（但不限於）CHO、Balb/3T3、BHK、海拉（HeLa）、MDCK、MT2、小鼠 NS0（非分泌）及其他骨髓瘤細胞系、融合瘤及異源融合瘤（heterohybridoma）細胞系、淋巴細胞、纖維母細胞、Sp2/0、COS、NIH3T3、HEK293、W138、BT483、HS578T、HTB2、BT20、T47D、293S、2B8 及 HKB 細胞。細胞系亦可購得，適合於有助於自細胞培養基純化分泌性蛋白質之無血清培養基。一種該實例為無血清 EBNA-1 細胞系（Pham 等人 (2003) *Biotechnol. Bioeng.* 84:332-42）。

用於表現抗體之例示性哺乳動物載體包括 pTT5（NRC Biotechnology Research Institute）及 pCALM（如 SEQ ID NO:102 所示）。

e. 植物

轉殖基因植物細胞及植物可表現多肽，諸如本文所述之任何多肽。典型地使用直接 DNA 轉移（諸如微彈轟擊及 PEG 介導轉移至原生質體中）及結合農桿菌介導之轉型將表現構築體轉移至植物中。表現載體可包括啟動子及增強

子序列、轉錄終止元件及轉譯控制元件。表現載體及轉型技術通常在雙子葉植物宿主（諸如芥菜屬（*Arabidopsis*）及菸草）與單子葉植物宿主（諸如玉米及水稻）之間分配。用於表現之植物啟動子的實例包括花椰菜嵌紋病毒啟動子、胭脂鹼合成酶啟動子、二磷酸核糖羧酶啟動子及泛素與 UBQ3 啟動子。通常使用諸如潮黴素、磷酸甘露糖異構酶及新黴素磷酸轉移酶之可選擇標記物來促進經轉型細胞之選擇及維持。經轉型植物細胞可以細胞、聚集體（愈傷組織）形式維持於培養物中或再生為完整植物。轉殖基因植物細胞亦可包括經工程改造以產生蛋白酶或經修飾之蛋白酶的藻類(參見例如 Mayfield 等人 (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:438-442)。因為植物具有與哺乳動物細胞不同的糖基化模式，所以此可影響此等宿主中所產生之蛋白質的選擇。

4. 抗體之純化

自宿主細胞純化多肽（包括本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段）之方法將視所選宿主細胞及表現系統而定。對於分泌之分子，一般在移除細胞後自培養基純化蛋白質。對於細胞內表現，可溶解細胞且自萃取物純化蛋白質。在一實例中，藉由離心及細胞溶解（例如藉由在乾冰/乙醇浴中重複凍融），隨後離心並保留含有多肽之上清液而自宿主細胞分離多肽。當諸如轉殖基因植物及動物之轉殖基因生物體用於表現時，可使用組織或器官作為起始物質來製備溶解之細胞提取物。另外，轉殖基因動物產生可

包括在可收集之乳汁或卵中產生多肽，且必要時可進一步萃取蛋白質並進一步使用此項技術中之標準方法純化。

諸如本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的蛋白質可使用此項技術中已知之標準蛋白質純化技術，例如自溶解之細胞提取物純化，該等技術包括（但不限於）SDS-PAGE、尺寸分級及尺寸排除層析、硫酸銨沈澱及離子交換層析（諸如陰離子交換）。亦可利用親和純化技術改良製備之效率及純度。舉例而言，親和純化可使用結合蛋白酶之抗體、受體及其他分子。表現構築體亦可經工程改造以將親和標籤（諸如 myc 抗原決定基、GST 融合物或 His6）添加至蛋白質上並分別用 myc 抗體、麩胱甘肽樹脂及 Ni-樹脂進行親和純化。純度可藉由此項技術中已知之任何方法進行評估，包括凝膠電泳及染色以及分光光度技術。

典型地，藉由熟習此項技術者已知之任何程序純化抗體及其部分。可使用此項技術中已知之標準蛋白質純化技術將抗體純化至實質純度，該等技術包括（但不限於）SDS-PAGE、尺寸分級及尺寸排除層析、硫酸銨沈澱、螯合物層析、離子交換層析或管柱層析。舉例而言，可藉由管柱層析純化抗體。純化抗體之例示性方法為使用管柱層析，其中固體支撐物管柱材料連接於蛋白 G（來自鏈球菌（*Streptococcus*）之細胞表面相關蛋白），其以高親和力結合免疫球蛋白。抗體可純化至 60%、70%、80%純度且典型地為至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%純度。純度可藉由標準方法，諸如藉由 SDS-PAGE

及庫馬斯染色（coomassie staining）來評估。

接著可例如藉由在凝膠（例如 SDS-PAGE 凝膠）上分離、尺寸分級（例如在 Sephacryl™ S - 200 HiPrep™ 16×60 尺寸排除管柱（Amersham，來自 GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NJ）上分離）來分析分離之多肽。分離之多肽亦可在結合檢定中進行分析，典型地為使用結合於固體支撐物（例如結合於培養板（例如基於 ELISA 之結合檢定）或珠粒）之結合搭配物測定其結合所需結合搭配物之能力的結合檢定。以下部分所述之結合檢定係用於評估呈現多肽之沈澱噬菌體的結合，亦可用於評估直接自宿主細胞溶解物分離之多肽。舉例而言，可進行結合檢定以判定抗體多肽是否結合於一或多個抗原，例如藉由將抗原塗佈於固體支撐物（諸如檢定培養板之孔）上並在該固體支撐物上培育分離之多肽，隨後洗滌及用第二試劑（例如標記酶之抗體及受質）偵測來進行判定。

G. 評估抗 RSV 抗體性質及活性

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可以熟習此項技術者熟知之各種方式進行特性化。舉例而言，可檢定本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段免疫特異性結合於人呼吸道融合性病毒（RSV）之 F 蛋白的能力。該等檢定可如下進行：例如在溶液中（例如 Houghten (1992) *Bio/Techniques* 13:412-421）、在珠粒上（Lam (1991) *Nature* 354:82-84）、在晶片上（Fodor (1993) *Nature* 364:555-556）、在細菌上（美國專利第 5,223,409 號）、在孢子上（美國專

利第 5,571,698 號；第 5,403,484 號；及第 5,223,409 號）、在質體上（Cull 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:1865-1869）或在噬菌體上（Scott 及 Smith (1990) *Science* 249:386-390；Devlin (1990) *Science* 249:404-406；Cwirla 等人 (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:6378-6382；及 Felici (1991) *J. Mol. Biol.* 222:301-310）。亦可檢定已鑑別出免疫特異性結合於 RSV 抗原或其片段之抗體或其抗原結合片段對於 RSV 抗原之特異性及親和力。結合特異性或抗原決定基可例如藉由與其他抗 RSV 抗體之競爭檢定及/或使用單株抗體抗性突變體（MARM）之病毒中和檢定來測定。另外，使用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的試管內檢定及活體內動物模型可用於量測藉由接觸或投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段實現之 RSV 中和程度。

1. 結合檢定

可藉由熟習此項技術者已知之任何方法來評估本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段結合所選目標（例如 RSV 病毒或分離之 RSV F 蛋白）之能力及對於該等目標之特異性。例示性檢定在實施例中提供並在下文予以描述。結合檢定可在溶液、懸浮液中或在固體支撐物上進行。舉例而言，目標抗原可固定於固體支撐物（例如碳或塑膠表明、組織培養皿或晶片）上並與抗體或其抗原結合片段接觸。可洗滌除去未結合之抗體或目標蛋白質且接著可偵測結合之複合物。結合檢定可在降低非特異性結合之條件下進行，諸如使用含非離子性清潔劑（例如 0.1% Triton X-100

或 Tween 20）及/或阻斷蛋白質（例如牛血清白蛋白或明膠）之高離子濃度緩衝液（例如 0.3-0.4 M NaCl）。陰性對照組亦可作為背景結合之量測而包括在該等檢定中。結合親和力可使用 Scatchard 分析（Munson 等人，(1980) *Anal. Biochem.*, 107:220）、表面電漿子共振、等溫熱量測定或熟習此項技術者已知之其他方法來測定。

可用於分析免疫特異性結合及交叉反應性之例示性免疫檢定包括（但不限於）使用諸如（但不限於）以下技術之競爭性及非競爭性檢定系統：西方墨點法、放射免疫檢定、ELISA(酶聯免疫吸附檢定)、Meso Scale Discovery(MSD, Gaithersburg, Maryland)、「夾層」免疫檢定、免疫沈澱檢定、ELISPOT、沈澱素反應、凝膠擴散沈澱素反應、免疫擴散檢定、凝集檢定、補體固定檢定、免疫放射檢定、螢光免疫檢定、蛋白 A 免疫檢定。該等檢定為常規檢定且為此項技術所熟知（參見例如 Ausubel 等人編，1994, Current Protocols in Molecular Biology, 第 1 卷, John Wiley & Sons 公司, New York，其以全文引用的方式併入本文中）。其他檢定格式包括脂質體免疫檢定（LIA），其使用設計成結合特異性分子（例如抗體）且釋放經囊封之試劑或標記物的脂質體。接著根據標準技術偵測所釋放之化學物質（參見 Monroe 等人, (1986) *Amer. Clin. Prod. Rev.* 5:34-41）。下文簡單地描述不欲有所限制之例示性免疫檢定。

免疫沈澱方案一般涉及在諸如補充有蛋白質磷酸酶及/或蛋白酶抑制劑（例如 EDTA、PMSF、抑蛋白酶肽、釩酸

鈉）之 RIPA 緩衝液（1% NP-40 或 Triton X-100、1%去氧膽酸鈉、0.1% SDS、0.15 M NaCl、0.01 M 磷酸鈉（pH 7.2）、1%抑肽酶（Trasylol））的溶解緩衝液中溶解細胞群體，將所關注之抗體或其抗原結合片段添加至細胞溶解物中，在40℃下培育一段時間（例如 1 至 4 小時），將蛋白 A 及/或蛋白 G 瓊脂糖珠粒添加至細胞溶解物中，在 40℃下培育約一小時或更長時間，用溶解緩衝液洗滌珠粒及使該等珠粒再懸浮於 SDS/樣品緩衝液中。所關注之抗體或其抗原結合片段使特定抗原免疫沈澱之能力可藉由例如西方墨點分析來評估。熟習此項技術者對可經調節以增加抗體或其抗原結合片段與抗原之結合並降低背景（例如用瓊脂糖珠粒預清除細胞溶解物）之參數瞭如指掌。關於免疫沈澱方案之進一步討論，參見例如 Ausubel 等人編，1994, Current Protocols in Molecular Biology, 第 1 卷, John Wiley & Sons 公司, New York, 10.16.1。

西方墨點分析一般涉及製備蛋白質樣品，在聚丙烯醯胺凝膠（例如 8%-20% SDS-PAGE，視抗原分子量而定）中進行蛋白質樣品電泳，將蛋白質樣品自聚丙烯醯胺凝膠轉移至膜（諸如硝基纖維素、PVDF 或耐綸），用阻斷溶液（例如含 3% BSA 或脫脂乳之 PBS)阻斷該膜，用洗滌緩衝液（例如 PBS-Tween 20）洗滌膜，用經阻斷緩衝液稀釋之初級抗體或其抗原結合片段（亦即所關注之抗體或其抗原結合片段）阻斷膜，用洗滌緩衝液洗滌膜，用經阻斷緩衝液稀釋之與酶受質（例如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶）或放射性

分子（例如 ^{32}P 或 ^{125}I）結合之二級抗體（其識別初級抗體，例如抗人類抗體）阻斷膜，用洗滌緩衝液洗滌膜及偵測抗原之存在。熟習此項技術者對可經調節以增加偵測到之信號並降低背景雜訊的參數瞭如指掌。關於西方墨點方案之進一步討論，參見例如 Ausubel 等人編，1994, Current Protocols in Molecular Biology, 第 1 卷，John Wiley & Sons 公司，New York, 10.8.1。

ELISA 涉及製備抗原，用抗原塗佈 96 孔微量滴定板之孔，將與可偵測化合物（諸如酶受質（例如辣根過氧化酶或鹼性磷酸酶））結合之所關注之抗體或其抗原結合片段添加至孔中並培育一段時間，及偵測抗原之存在。在 ELISA 中，所關注之抗體或其抗原結合片段無須與可偵測化合物結合；實情為，可將與可偵測化合物結合之第二抗體（其識別所關注之抗體）添加至孔中。此外，可將抗體塗佈於孔中而非用抗原塗佈孔。在此情況下，可在將所關注之抗原添加至經塗佈之孔後添加與可偵測化合物結合之第二抗體。熟習此項技術者對可經調節以增加偵測到之信號的參數以及此項技術中已知之 ELISA 的其他變化瞭如指掌。關於 ELISA 之進一步討論，參見例如 Ausubel 等人編，1994, Current Protocols in Molecular Biology, 第 1 卷，John Wiley & Sons 公司，New York, 11.2.1。實施例 5 及 8 例示用於抗 RSV 抗體與 RSV F 蛋白之結合的結合檢定。

抗體或其抗原結合片段與抗原之結合親和力及抗體-抗原相互作用之解離速率可例如藉由競爭性結合檢定來測

定。競爭性結合檢定之一個實例為放射免疫檢定，包含在遞增量之未經標記抗原存在下將經標記抗原（例如 ^{3}H 或 ^{125}I）與所關注之抗體或其抗原結合片段一起培育，及偵測結合於經標記抗原之抗體或其抗原結合片段。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段對於 RSV 抗原之親和力及結合解離速率可由 Scatchard 曲線圖分析之資料測定。與第二抗體之競爭亦可使用放射免疫檢定測定。在此情況下，在遞增量之未經標記第二抗體存在下，將 RSV 抗原與結合經標記化合物（例如 ^{3}H 或 ^{125}I）之本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段一起培育。在一些實例中，可使用表面電漿子共振（例如 BiaCore 2000、Biacore AB、Upsala、Sweden 及 GE Healthcare Life Sciences；Malmqvist (2000) *Biochem. Soc. Trans.* 27:335）動力學分析測定抗體或其抗原結合片段與 RSV 抗原之結合締合及解離速率。表面電漿子共振動力學分析涉及分析 RSV 抗原與表面上固定有抗體或其片段之晶片的結合及解離。

亦可使用熟習此項技術者已知之技術檢定本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制 RSV 與其宿主細胞受體之結合的能力。舉例而言，可在抗體或其抗原結合片段存在或不存在下使表現 RSV 受體之細胞與 RSV 接觸，且抗體或其片段抑制 RSV 結合之能力可藉由例如流動式細胞測量術或閃爍檢定來量測。RSV（例如 RSV 抗原，諸如 F 醣蛋白或 G 醣蛋白）或抗體或抗體片段可經可偵測化合物，諸如放射性標記（例如 ^{32}P、^{35}S 及 ^{125}I）或螢光標記（例如

異硫氰酸螢光素、若丹明、藻紅素、藻藍蛋白、別藻藍蛋白、鄰苯二甲醛及螢光胺）標記以能夠偵測 RSV 與其宿主細胞受體之間的相互作用。

抗體或其抗原結合片段抑制 RSV 結合於其受體之能力亦可在無細胞檢定中測定。舉例而言，可使 RSV 或 RSV 抗原（諸如 F 醣蛋白）與抗體或其片段接觸且可測定抗體或抗體片段抑制 RSV 或 RSV 抗原結合於其宿主細胞受體之能力。在一些實例中，將抗體或抗原結合片段固定於固體支撐物上且用可偵測化合物標記 RSV 或 RSV 抗原。在一些實例中，將 RSV 或 RSV 抗原固定於固體支撐物上且用可偵測化合物標記抗體或其片段。RSV 或 RSV 抗原可經部分或完全純化（例如部分或完全不含其他多肽）或為細胞溶解物之一部分。在一些實例中，RSV 抗原可為包含 RSV 抗原及域（諸如麩胱甘肽-S-轉移酶）之融合蛋白。在一些實例中，RSV 抗原可使用熟習此項技術者所熟知之技術進行生物素標記（例如生物素標記套組，Pierce Chemicals；Rockford, Ill.）。

2. 結合特異性

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的結合特異性或抗原決定基可藉由熟習此項技術者已知之任何檢定來測定，包括（但不限於）表面電漿子共振檢定、競爭檢定及使用單株抗體抗性突變體（MARM）之病毒中和檢定。抗原決定基可在分離之蛋白質（亦即分離之 F 蛋白）中或在病毒蛋白質中。兩種抗體結合於相同抗原決定基之能力

可藉由此項技術中已知之檢定來測定，例如表面電漿子共振檢定及抗體競爭檢定。典型地，免疫特異性結合於相同抗原決定基之抗體可競爭結合於該抗原決定基，其可例如藉由試管內結合競爭檢定（例如競爭 ELISA）使用此項技術已知之技術來量測。典型地，免疫特異性結合於與第二抗體相同之抗原決定基的第一抗體可以約 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%或 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%競爭結合於抗原決定基，其中競爭百分比為所量測的第二抗體替代第一抗體結合於抗原決定基之能力。在例示性競爭檢定中，在經標記抗體之預定限制稀釋液（例如 50-70%飽和濃度）及未經標記競爭抗體之連續稀釋液存在下培育抗原。藉由在競爭抗體存在下量測經標記抗體與抗原之結合的任何結合降低來測定競爭。該等檢定之變化形式為此項技術所已知，包括各種標記技術及偵測方法，包括例如放射量測、螢光、酶及比色偵測。舉例而言，如下文實施例 10 中所例示，抗體 30D8 及莫維珠單抗並不競爭結合於 RSV F 蛋白，由此表明抗體 30D8 結合與莫維珠單抗不同的抗原決定基。

第一抗體結合於與第二抗體相同之抗原決定基的能力亦可例如藉由使用單株抗體抗性突變體（MARM）之病毒中和檢定來測定。MARM 為突變呼吸道融合性病毒（RSV），其不被中和野生型 RSV 病毒之單株抗體中和，亦即 MARM

為 RSV 逃避突變體。藉由在單株抗體存在下培養野生型 RSV，在抗體存在下經連續數輪病毒複製以使得在連續每一輪病毒複製後在遞增濃度之抗體存在下觀察到細胞病變效應（CPE）直至產生不被抗體中和之突變病毒，來產生 MARM。若第一抗體可中和針對第二抗體所產生之 MARM，則吾人可推斷出抗體特異性結合於不同抗原決定基或與不同抗原決定基相互作用。舉例而言，當第一抗 RSV 抗體中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV（亦即 MARM）時，中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV 之第二抗體一般與第一抗體結合相同的 RSV 上之抗原決定基。當第一抗 RSV 抗體中和野生型 RSV 而非特定突變 RSV 時，中和野生型 RSV 及特定突變 RSV 之第二抗體一般並不與第一抗體結合相同的 RSV 上之抗原決定基。

舉例而言，如下文實施例 9 中所例示，本文所提供之 58c5 能夠中和先前針對各種抗 RSV 抗體所產生之 MARM，包括針對 MAb 1129 所產生之 MARM 1129，MAb 1129 為帕利珠單抗及莫維珠單抗之親本抗體（參見 Johnson 等人 (1997) *J. Infect. Diseases* 176:1215-1224 及美國專利第 5,824,307 號）；針對 Fab 19 所產生之 MARM 19（參見 Barbas 等人 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10164-10168）；及針對 MAb 151 所產生之 MARM 151（參見 Mufson 等人, (1985) *J. Gen. Virol*, 66:2111-2124）。因此，58c5 結合與抗體 Fab 19、MAb 151 及 MAb 1129 不同的 F 蛋白上之抗原決定基。

如下文實施例 11 中所例示，針對莫維珠單抗及 IgG 形式之 58c5 產生 MARM。與野生型 RSV F 蛋白相比，5-7 輪選擇後所產生之莫維珠單抗 MARM 含有單一胺基酸突變（K272E，SEQ ID NO:486）。胺基酸 K272 處之突變與破壞莫維珠單抗之親本抗體之結合的已知突變一致（參見 Zhao 等人，(2004) *J. Infectious Disease* 190:1941-1946）。與野生型 RSV F 蛋白相比，10 輪選擇後所產生之 58c5 MARM 含有 3 個胺基酸突變（N63K、M115K 及 E295G，SEQ ID NO:487）。58c5 MARM 中實現逃避之突變先前尚未鑑別為免疫特異性結合於 RSV F 蛋白之各種單株抗體的抗原性部位（參見例如 Beeler 等人 (1989) *J. Virology* 63(7):2841-2950，Crowe 等人 (1998) *Virology* 252:373-375；Zhao 等人，(2004) *J. Infectious Disease* 190:1941-1946；Liu 等人，(2007) *Virology Journal* 4:71）。在 IgG 形式之 30D8 存在下經 12 輪病毒複製後，RSV 病毒無法逃避中和（參見以下實施例 11）。抗體 30D8 限制 MARM 產生之能力意謂 30D8 結合於不易產生逃避突變體之抗原決定基，且因此，抗體 30D8 適用作治療 RSV 感染之治療性抗體。

另外，如下文實施例 11 中所示，30D8 中和莫維珠單抗 MARM 與 58c5 MARM，58c5 中和莫維珠單抗 MARM，且莫維珠單抗中和 58c5 MARM。因此，30D8 結合與 58c5 及莫維珠單抗不同的 RSV F 蛋白之抗原決定基。另外，58c5 結合與 30D8 及莫維珠單抗不同的 RSV F 蛋白之抗原決定基。

3. 用於分析抗體之病毒中和效應的試管內檢定

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由此項技術中已知用於偵測病毒中和之任何適合方法來分析。偵測病毒中和之方法包括（但不限於）空斑檢定及針對抑制融合體形成之檢定。該等檢定可用於評估例如病毒附著之抑制、病毒進入及細胞間之病毒擴散（參見例如 Burioni 等人, (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91:355-359; Sanna 等人 (2000) *Virology* 270:386-3961; 及 De Logu 等人, (1998) *J Clin Microbiol* 36:3198-3204）。熟習此項技術者可鑑別能夠量測病毒中和之任何檢定。

標準空斑檢定包括例如空斑減少檢定、空斑尺寸減小檢定、中和檢定及中和動力學檢定。此等檢定量測目標細胞單層感染病毒後病毒空斑之形成（亦即經溶解細胞之面積）。可用於空斑減少檢定中之例示性目標細胞系包括（但不限於）Vero 細胞、MRC-5 細胞、RC-37 細胞、BHK-21/C13 細胞及 HEp-2 細胞。熟習此項技術者可鑑別用於空斑檢定中之適當目標細胞系。用於空斑檢定之適當細胞系的選擇可視已知因素而定，例如細胞感染力及病毒在目標細胞中傳播及溶解目標細胞之能力。實施例 6 及 9 例示試管內中和檢定。

空斑減少檢定可用於量測抗 RSV 抗體或其抗原結合片段在溶液狀態下實現病毒中和之能力。在例示性空斑減少檢定中，預培育抗體或其抗原結合片段及病毒，隨後添加目標細胞。接著用抗體/病毒混合物感染目標細胞且在預定

感染時段後進行空斑檢定。熟習此項技術者可基於此項技術中之已知實例確定所需培育時間。感染目標細胞後所產生之病毒空斑數目的減少指示抗體或其抗原結合片段防止病毒結合於目標細胞之能力，其與抗體或其抗原結合片段連接於目標細胞及/或抗體或其抗原結合片段（內化）無關。

空斑尺寸減小檢定可用於量測抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制病毒在細胞間擴散之能力。在例示性空斑尺寸減小檢定中，首先用病毒感染目標細胞持續預定感染時段，接著將抗體或其抗原結合片段添加至受感染細胞中。熟習此項技術者可基於此項技術中之已知實例確定所需培育時間。病毒空斑之尺寸（亦即直徑）減小指示抗體或其抗原結合片段能夠防止病毒在細胞間擴散。

病毒中和檢定可用於量測在病毒曝露之前抗 RSV 抗體或其抗原結合片段在目標細胞表面上藉由抗體或其抗原結合片段與目標細胞之締合來實現病毒中和之能力。在例示性病毒中和檢定中，預培育抗體或其抗原結合片段及目標細胞持續預定時間段以允許抗體或其抗原結合片段結合於目標細胞。預培育時段後，移除未結合之抗體且用病毒感染目標細胞。在此檢定中空斑數目之減少指示抗體或其抗原結合片段預防病毒感染之能力，其視抗體或其抗原結合片段連接於目標細胞及/或內化而定。此檢定亦可用於藉由改變抗體或抗原結合片段濃度及預培育時間來量測中和動力學。

抑制融合體形成之例示性檢定可用於當使用融合病毒

株時量測藉由阻斷融合體形成對病毒細胞病變效應之抗體介導性抑制。熟習此項技術者可鑑別用於該檢定之適當融合病毒株。

亦可使用熟習此項技術者已知之技術檢定本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制或調降 RSV 複製之能力。舉例而言，可藉由空斑檢定來檢定 RSV 複製，諸如由例如 Johnson 等人 (1997) *Journal of Infectious Diseases* 176:1215-1224 所述之檢定。亦可檢定本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制或調降 RSV 多肽表現之能力。可使用包括（但不限於）西方墨點分析、北方墨點分析（Northern blot analysis）及 RT-PCR 之熟習此項技術者已知之技術量測 RSV 多肽之表現。

4. 用於評估抗 RSV 抗體之功效的活體內動物模型

可使用動物模型進行活體內研究以評估本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的功效。可使用動物模型進行活體內研究以評估投予該等抗體或其抗原結合片段之任何毒性。熟習此項技術者可使用諸如使用活體內動物模型之檢定的各種檢定來評估抗 RSV 抗體抑制或治療 RSV 病毒感染之能力及檢定任何毒性。可使用病原性感染之動物模型（包括病毒感染之動物模型）評估抗 RSV 抗體之治療效應。該等動物模型為此項技術所已知，且包括（但不限於）用於 RSV 感染之動物模型，諸如（但不限於）棉鼠、近親繁殖小鼠、小牛、雪貂、倉鼠、天竺鼠、黑猩猩、梟猴、恆河猴、非洲綠猴、卷尾猴、松鼠猴、帽猴、狒狒（關於

RSV感染之例示性模型，參見例如Prince等人 (1978) *Am. J. Pathol.* 93:771-791；Prince 等人 (1979) *Infect. Immunol.* 26:764-766；Byrd 及 Prince (1997) Clinical Infectious Diseases 25:1363-1368，包括其中所列舉之參考文獻)。對於抗體或抗原結合片段或組成物之毒性的活體內測試，可使用此項技術中已知之任何動物模型系統，包括（但不限於）大鼠、小鼠、母牛、猴及兔。

5. 用於量測抗體功效之試管內及活體內檢定

治療或預防病毒感染之功效可藉由偵測本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制病毒複製，抑制傳播或防止病毒本身在其宿主內形成，降低 RSV 感染之發病率，或預防、改善或減輕與 RSV 感染相關之一或多種症狀的能力來證明。若在投予本文所提供之抗體或組成物後例如病毒負荷減少、一或多種症狀改善、RSV 感染之持續時間縮短或死亡率及/或發病率降低，則該處理被視為治療性的。此外，若在投予免疫特異性結合於一或多種 RSV 抗原之一或多種抗體或其抗原結合片段後免疫反應增加，則該處理被視為治療性的。

可試管內及活體內測試本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段誘導細胞激素表現之能力，該等細胞激素諸如 IFN-α、IFN-β、IFN-γ、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12 及 IL-15。可使用熟習此項技術者已知之技術量測細胞激素之表現量。舉例而言，細胞激素之表現量可藉由使用例如 RT-PCR 及北方墨點分析

來分析細胞激素之 RNA 含量，及藉由使用例如免疫沈澱法、隨後西方墨點分析或 ELISA 來分析細胞激素含量而量測。

可試管內及活體內測試本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段調節免疫細胞之生物活性的能力，該等免疫細胞包括人類免疫細胞（例如 T 細胞、B 細胞及自然殺手細胞）。抗 RSV 抗體或抗原結合片段調節免疫細胞之生物活性之能力可藉由偵測抗原之表現、偵測免疫細胞之增殖、偵測信號傳導分子之活化、偵測免疫細胞之效應功能或偵測免疫細胞之分化來評估。可使用熟習此項技術者已知之技術量測此等活性。舉例而言，細胞增殖可藉由 ^{3}H-胸苷併入檢定及錐蟲藍細胞計數來檢定。抗原表現可例如藉由免疫檢定來檢定，該等免疫檢定包括（但不限於）使用諸如以下技術之競爭性及非競爭性檢定系統：西方墨點法、免疫組織化學放射免疫檢定、ELISA（酶聯免疫吸附檢定）、「夾層」免疫檢定、免疫沈澱檢定、沈澱素反應、凝膠擴散沈澱素反應、免疫擴散檢定、凝集檢定、補體固定檢定、免疫放射檢定、螢光免疫檢定、蛋白 A 免疫檢定及 FACS 分析。信號傳導分子之活化可例如藉由激酶檢定及電泳位移檢定（electrophoretic shift assay，EMSA）來檢定。

亦可在試管內、活體外及活體內檢定中測試本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段抑制病毒複製或減少病毒負荷之能力。亦可檢定抗 RSV 抗體或其抗原結合片段縮短 RSV 感染時程之能力。亦可檢定抗 RSV 抗體或其抗原結

合片段使罹患RSV感染之人類的存活時段增加至少25%或約25%、至少50%或約50%、至少60%或約60%、至少75%或約75%、至少85%或約85%、至少95%或約95%或至少99%或約99%之能力。此外，可檢定抗RSV抗體或其抗原結合片段使罹患RSV感染之人類的住院時段縮短至少60%或約60%、至少75%或約75%、至少85%或約85%、至少95%或約95%或至少99%或約99%之能力。可使用熟習此項技術者已知之技術在活體內分析本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的功能。

根據本文所提供之方法及用途，為證明本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的防治性及/或治療性功效，不必進行對於人類個體之臨床試驗。使用本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的試管內及動物模型研究可外推於人類身上且足以證明抗RSV抗體或抗原結合片段之防治性及/或治療性效用。

H. 診斷用途

本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段可用於偵測、純化及/或中和RSV之診斷性檢定中。例示性診斷性檢定包括RSV之試管內及活體內偵測。舉例而言，提供用於定性及定量量測分離之生物樣品(例如痰)中或活體內RSV之含量的使用本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的檢定。

如本文所述，抗RSV抗體或其抗原結合片段可與可偵測部分結合以進行試管內或活體內偵測。該等抗體可例如

用於評估活體內部位（例如黏膜部位）處抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的定位及/或持久性。偶合於可偵測部分之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可活體內藉由此項技術中已知之任何適合方法來偵測。亦可偵測分離之生物樣品（諸如自投予抗體或其抗原結合片段之個體獲得之組織或流體樣品）中的偶合於可偵測部分之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。

1. 病原性感染之試管內偵測

一般而言，可基於自個體或患者獲得之生物樣品（例如血液、血清、痰、尿及/或其他適當細胞或組織）中一或多種RSV蛋白及/或編碼該等蛋白質之聚核苷酸的存在來偵測個體或患者體內之 RSV。該等蛋白質可用作標記物以指示個體或患者體內 RSV 之存在或不存在。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用於偵測生物樣品中結合於藥劑之抗原及/或抗原決定基的含量。

一般技術者已知使用抗 RSV 抗體或其抗原結合片段偵測樣品中之多肽標記物的各種檢定格式（參見例如 Harlow and Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988）。一般而言，個體或患者體內 RSV 之存在或不存在可藉由使自個體或患者獲得之生物樣品與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段接觸及偵測該樣品中結合於抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之多肽的含量來判定。

在一些實例中，該檢定涉及使用固定於固體支撐物上

的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段結合於目標多肽及自樣品之剩餘部分移除目標多肽。接著可使用含有信息基團（reporter group）且特異性結合於抗體/多肽複合物之偵測劑偵測結合之多肽。該等偵測劑可含有例如特異性結合於多肽或抗體之結合劑或特異性結合於結合劑之其他藥劑。

在一些實例中，在將抗 RSV 抗體或其抗原結合片段與樣品一起培育後可使用競爭性檢定，其中用信息基團標記多肽且使該多肽結合於經固定之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。樣品之組分抑制經標記多肽與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之結合的程度指示樣品與經固定之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的反應性。適合用於該等檢定中之多肽包括全長 RSV F 蛋白及其部分，包括 RSV F 蛋白之細胞外域，如上文所述，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段結合於該細胞外域。

固體支撐物可為一般技術者已知可連接蛋白質之任何物質。舉例而言，固體支撐物可為微量滴定板中之測試孔或硝基纖維素或其他適合之膜。該支撐物亦可為珠粒或盤狀物，諸如玻璃、纖維玻璃、乳膠或塑膠物質（諸如聚苯乙烯或聚氯乙烯）。支撐物亦可為磁性粒子或光纖感測器，諸如在例如美國專利第 5,359,681 號中所揭示之支撐物。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可使用熟習此項技術者已知之各種技術固定於固體支撐物上。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由吸附於微量滴定板之孔中或膜上來固定。在該

等情況下，可藉由使適合緩衝液中之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段與固體支撐物接觸適量時間來達成吸附。該接觸時間隨溫度而變化，但典型地介於約 1 小時與約 1 天之間。一般而言，使塑膠微量滴定板（諸如聚苯乙烯或聚氯乙烯）之孔與範圍為約 10 ng 至約 10 μg 且典型地為約 100 ng 至約 1 μg 之量的抗 RSV 抗體或其抗原結合片段接觸即足以固定適量抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。

抗 RSV 抗體或其抗原結合片段共價連接於固體支撐物一般可藉由首先使支撐物與將與該支撐物及抗 RSV 抗體或其抗原結合片段上之官能基（諸如羥基或胺基）反應之雙官能試劑反應來達成。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可共價連接於具有適當聚合物塗層的支撐物，該等塗層係使用苯醌或藉由支撐物上之醛基與結合搭配物上之胺及活性氫縮合得到（參見例如 Pierce Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, A12-A13）。

在一些實例中，以流過或條帶測試格式進行檢定，其中抗 RSV 抗體或其抗原結合片段固定於諸如硝基纖維素之膜上。在流過測試中，當樣品穿過膜時，樣品內之多肽結合於經固定之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。當含有第二經標記結合劑之溶液流過膜時，該第二結合劑接著結合於抗 RSV 抗體或其抗原結合片段-多肽複合物。

此項技術中存在適合用於所提供之 RSV 蛋白或抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的其他檢定方案。以上描述僅欲為例示性的。舉例而言，一般技術者將顯而易見，以上方案

可容易經修改以使用 RSV 多肽偵測結合於生物樣品中之該等多肽的抗體。該等蛋白質特異性抗體之偵測可允許鑑別 RSV 感染。

為改良敏感性，可檢定既定樣品內之多種 RSV 蛋白標記物。顯而易見，可在單一檢定中組合對於不同 RSV 多肽具有特異性之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。此外，可同時使用多種引子或探針。可基於常規實驗選擇 RSV 蛋白標記物以確定產生最佳敏感性之組合。另外或或者，用於本文所提供之 RSV 蛋白的檢定可與用於其他已知 RSV 抗原之檢定組合。

2. 病原性感染之活體內偵測

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用作活體內診斷劑。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可使用偵測方法提供受感染組織（例如肺部之 RSV 感染）之影像，該等方法例如磁共振成像、X 射線成像、電腦化發射斷層攝影法及其他成像技術。為使 RSV 感染組織成像，例如，抗 RSV 抗體之抗體部分一般將結合於 RSV（例如結合 RSV F 蛋白抗原決定基），且成像劑將為成像時可偵測之偶合於抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的試劑，諸如順磁試劑、放射性試劑或螢光劑。一般，對於用作診斷劑，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段直接或間接偶合於成像劑。

許多適當成像劑為此項技術所已知，如其連接於抗 RSV 抗體或抗原結合片段之方法（參見例如美國專利第 5,021,236 號及第 4,472,509 號）。例示性連接方法涉及使用

金屬螯合物複合物，其利用例如有機螯合劑，諸如連接於抗體或其抗原結合片段之 DTPA（美國專利第 4,472,509 號）。抗體亦可與酶在諸如戊二醛或過碘酸鹽之偶合劑存在下反應。在該等偶合劑存在下或藉由與異硫氰酸酯反應來製備與螢光素標記物之結合物。

對於活體內診斷成像，當選擇既定放射性同位素時，考慮可用之偵測儀器類型。所選放射性同位素具有既定儀器類型可偵測之衰變類型。為活體內診斷選擇放射性同位素之另一因素為放射性同位素之半衰期，其足夠長以使得其在被目標最大程度攝取時仍可偵測，但亦足夠短以使得對於宿主之有害輻射減至最少。典型地，用於活體內成像之放射性同位素將缺乏粒子發射，但產生在 140-250 keV 範圍內之大量光子，其可容易藉由習知 γ 相機偵測。

對於活體內診斷，放射性同位素可直接或藉由使用中間物官能基間接結合於本文所提供之抗體或其抗原結合片段。可用於使以金屬離子形式存在之放射性同位素結合於抗體的例示性中間物官能基包括雙官能螯合劑，諸如二伸乙基-三胺五乙酸（DTPA）及乙二胺四乙酸（EDTA）及類似分子。可結合於所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之金屬離子的實例包括（但不限於）^{72}砷、^{211}砹、^{14}碳、^{51}鉻、^{36}氯、^{57}鈷、^{58}鈷、^{67}銅、^{152}銪、^{67}鎵、^{68}鎵、^{3}氫、^{123}碘、^{125}碘、^{131}碘、^{111}銦、^{59}鐵、^{32}磷、^{186}錸、^{188}錸、^{97}釕、^{75}硒、^{35}硫、^{99m}鍀、^{201}鉈、^{90}釔及 ^{89}鋯。

出於活體內診斷之目的，本文所提供之抗 RSV 抗體或

其抗原結合片段可經順磁同位素標記，如在磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）或電子自旋共振（electron spin resonance，ESR）中。一般而言，可使用觀測診斷成像之任何習知方法。一般，γ及正電子發射放射性同位素用於相機成像且順磁同位素用於 MRI。尤其適用於該等技術之元素包括（但不限於）^{157}Gd、^{55}Mn、^{162}Dy、^{52}Cr及 ^{56}Fe。

例示性順磁離子包括（但不限於）鉻(III)、錳(II)、鐵(III)、鐵(II)、鈷(II)、鎳(II)、銅(II)、釹(III)、釤(III)、鐿(III)、釓(III)、釩(II)、鋱(III)、鏑(III)、鈥(III)及鉺(III)。適用於例如 X 射線成像之離子包括（但不限於）鑭(III)、金(III)、鉛(II)及鉍(III)。

所投予之經可偵測標記之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的濃度足以使得與背景相比可偵測 RSV 結合。此外，需要經可偵測標記之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段自循環系統快速清除以產生最佳的目標背景信號比。

用於活體內診斷之經可偵測標記之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的劑量將視諸如個體之年齡、性別及疾病程度之因素而變化。人類單株抗體之劑量可例如自約 0.01 mg/m^2 至約 500 mg/m^2、自 0.1 mg/m^2 至約 200 mg/m^2、或自約 0.1mg/m^2 至約 10 mg/m^2 變化。該等劑量可例如視是否給予多次注射、組織及熟習此項技術者已知之其他因素而變化。

3. 監測感染

可試管內及活體內使用本文所提供之抗 RSV 抗體或其

抗原結合片段來監測病原性疾病療法之過程。因此，舉例而言，可量測感染 RSV 之細胞數目的增加或減少或體內或各種體液中存在之 RSV 病毒粒子的濃度變化。使用該等方法，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可用於確定旨在改善病原性疾病之特定治療性方案是否有效。

I. 防治性及治療性用途

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物可投予個體以用於防治及治療。舉例而言，可投予所提供之抗體或其抗原結合片段以治療疾病或病狀，諸如 RSV 感染。在一些實例中，所提供之抗體或其抗原結合片段可投予個體以用於防治性用途，諸如預防 RSV 感染之擴散，包括（但不限於）抑制宿主中形成 RSV 感染或抑制個體間之 RSV 傳播。在一些實例中，所提供之抗體或其抗原結合片段可投予個體以降低個體之 RSV 病毒負荷。抗體或其抗原結合片段亦可投予個體以預防、治療及/或減輕 RSV 感染之一或多種症狀或縮短 RSV 感染之持續時間。

在一些實例中，相對於在抗 RSV 抗體或抗原結合片段不存在下 RSV 感染之發病率，投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可使 RSV 感染之發病率抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、

至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在抗 RSV 抗體或抗原結合片段不存在下 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度，投予本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段可使 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度降低至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

1. 用於療法之個體

用於利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之療法的個體或候選者包括（但不限於）已曝露於 RSV 病毒之個體，諸如人類患者；展現 RSV 感染之一或多種症狀之個體，諸如人類患者；及處於 RSV 感染風險中之個體，諸如人類患者。例示性 RSV 病毒感染包括由 RSV 病毒引起之感染，諸如（但不限於）急性 RSV 疾病、RSV 上呼吸道感染（URI）及/或 RSV 下呼吸道感染（LRI），包括例如細支氣管炎及肺炎。

在一些實例中，用於利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之療法之個體為哺乳動物。在一些實例

中，用於利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之療法之個體為靈長類動物。在特定實例中，用於利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之療法之個體為人類。

所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予個體（諸如人類患者）以治療任何 RSV 介導性疾病。舉例而言，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予個體以減輕與 RSV 病毒感染相關之一或多種症狀或病狀，包括（但不限於）哮喘、喘鳴、反應性氣道疾病（RAD）及慢性阻塞性肺病（COPD）。該等疾病及病狀為眾所周知的且容易由醫師或一般技術者診斷。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予具有 RSV 病毒感染之個體（諸如人類患者）以用於復發 RSV 病毒介導性疾病之維持或抑制療法。

所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予處於 RSV 病毒感染風險中之個體，諸如人類患者，包括（但不限於）提前出生（早產）嬰兒（例如小於 38 週胎齡出生之人類嬰兒，例如 29 週、30 週、31 週、32 週、33 週、34 週、35 週、36 週或 37 週胎齡）；嬰兒（例如超過 37 週胎齡出生之人類嬰兒）；患有囊腫性纖維化、支氣管肺發育不良、先天性心臟病、先天性免疫缺乏或後天性免疫缺乏（例如 AIDS 患者）、白血病、非霍奇金淋巴瘤之個體；免疫抑制患者，例如移植（例如骨髓移植或腎臟移植）接受者；或老年個體，包括老人安養院或復健中心之個體。在一些實

例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予個體，諸如早產嬰兒或曝露於一或多種環境風險因素之嬰兒，該等因素諸如（但不限於）看護日托、具有學齡同胞、曝露於環境空氣污染物、先天性氣道異常及/或重度神經肌肉疾病。在一些實例中，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予個體，諸如患有慢性肺病或先天性心臟病（包括充血性心臟衰竭、肺性高血壓及紫紺型心臟病）之嬰兒或兩歲以下兒童。

針對各種病原體及病原性感染之測試為此項技術所已知且可用於評估個體是否為用於利用本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之療法之候選者。舉例而言，針對 RSV 病毒感染之測試為已知的且包括例如病毒培養物空斑檢定、抗原偵測測試、聚合酶鏈反應（PCR）測試及各種抗體血清測試。可對自組織獲得之樣品或流體樣品（諸如脊髓液、血液或尿）進行針對病毒感染之測試。其他測試包括（但不限於）胸部 X 射線，其可展示肺炎病徵；其他血液測試，諸如化學反應篩選、全血細胞計數或動脈血中含氣量（arterial blood gas，ABG）分析；及血氧測定法，其量測血液中之氧量。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可投予在一年中之特定時間期間 RSV 感染風險增加之個體。RSV 季節典型地自 10 月延續至次年 5 月。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可在 RSV 季節即將到來之前及/或在 RSV 季節期間投予在此期間展現對病毒感染之易感性增加

的個體（諸如嬰兒、老年人或免疫功能不全患者）以防治及/或治療 RSV 感染。在一些實例中，在 RSV 季節期間投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段一次、兩次、三次、四次或五次。在一些實例中，在 RSV 季節前之一個月、兩個月或三個月內投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段一次、兩次、三次、四次或五次。

2. 劑量

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的投予量足以發揮治療性有效效應而不存在對所治療患者之不當副作用。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之治療有效濃度可憑經驗藉由在已知試管內及活體內系統中測試多肽，諸如藉由使用本文所提供或此項技術中已知之檢定來測定。

待治療性投予之抗體或其抗原結合片段的有效量將視例如治療目標、投藥途徑及患者病狀而定。另外，主治醫師會考慮已知改變藥物作用之各種因素，包括疾病之嚴重程度及類型，患者之健康狀況、體重、性別、膳食，投藥時間及途徑，其他藥物及其他相關臨床因素。因此，治療員將需要以滴定方式測定抗體或其抗原結合片段之劑量並按需要改變投藥途徑以獲得最佳治療效應。典型地，臨床醫師將投予抗體或其抗原結合片段直至達到達成所需效應之劑量。此療法之進展容易藉由習知檢定來監測。監測病毒感染之治療的例示性檢定為此項技術所已知且包括例如病毒效價檢定。

一般，投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片

段的劑量範圍為足夠大以產生所需效應之劑量範圍，其中病原體介導性疾病（例如病毒性疾病）之症狀得到改善或病毒感染之可能性降低。在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之投予量有效誘導個體之免疫反應。劑量並未大至引起不良副作用，諸如黏性過大症候群、肺水腫或充血性心臟衰竭。一般，劑量將隨患者之年齡、病狀、性別及疾病程度而變化且可由熟習此項技術者確定。劑量亦可由個別醫師在出現任何不良副作用之情況下進行調整。預防或治療 RSV 感染及/或改善 RSV 感染之一或多種症狀的例示性劑量包括（但不限於）約 0.01 mg/kg 或 0.01 mg/kg 至約 300 mg/kg 或 300 mg/kg，例如約 0.01mg/kg 或 0.01 mg/kg、約 0.1 mg/kg 或 0.1 mg/kg、約 0.5mg/kg 或 0.5 mg/kg、約 1 mg/kg 或 1 mg/kg、約 5 mg/kg 或 5 mg/kg、約 10 mg/kg 或 10 mg/kg、約 15 mg/kg 或 15mg/kg、約 20mg/kg 或 20 mg/kg、約 25 mg/kg 或 25 mg/kg、約 30 mg/kg 或 30 mg/kg、約 35 mg/kg 或 35 mg/kg、約 40mg/kg 或 40mg/kg、約 45 mg/kg 或 45 mg/kg、約 50 mg/kg 或 50 mg/kg、約 100 mg/kg 或 100 mg/kg、約 150 mg/kg 或 150 mg/kg、約 200 mg/kg 或 200 mg/kg、約 250 mg/kg 或 250mg/kg 或約 300 mg/kg 或 300 mg/kg。

在一些實例中，向個體投予有效達成所需血清效價之劑量的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在特定實例中，投予一定量的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段以預防或治療 RSV 感染及/或改善 RSV 感染之

一或多種症狀，在投予第一劑量之抗體或其抗原結合片段後1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、15天、20天、25天、30天、35天或40天或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、15天、20天、25天、30天、35天或40天且在後續劑量之抗體或其抗原結合片段之前，該量有效達成以下血清效價：至少1 μg/ml或約1 μg/ml、至少2 μg/ml或約2 μg/ml、至少3 μg/ml或約3 μg/ml、至少4 μg/ml或約4 μg/ml、至少5 μg/ml或約5 μg/ml、至少6 μg/ml或約6 μg/ml、至少7 μg/ml或約7 μg/ml、至少8 μg/ml或約8 μg/ml、至少9μg/ml或約9 μg/ml、至少10 μg/ml或約10 μg/ml、至少15 μg/ml或約15 μg/ml、至少20 μg/ml或約20 μg/ml、至少25 μg/ml或約25 μg/ml、至少30 μg/ml或約30 μg/ml、至少40 μg/ml或約40 μg/ml、至少50 μg/ml或約50 μg/ml、至少60 μg/ml或約60 μg/ml、至少70 μg/ml或約70 μg/ml、至少80 μg/ml或約80 μg/ml、至少90 μg/ml或約90 μg/ml、至少100 μg/ml或約100 μg/ml。

在一些實例中，藉由經肺傳遞向個體投予在來自肺部之插管樣品、痰或灌洗液中有效達成所需效價之劑量的本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段。在特定實例中，投予一定量的本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段以預防或治療RSV感染及/或改善RSV感染之一或多種症狀，在投予第一劑量之抗體或其抗原結合片段後10天、15天、20天、25天、30天、35天或40天或約10天、

15 天、20 天、25 天、30 天、35 天或 40 天且在後續劑量之抗體或其抗原結合片段之前，該量在來自肺部之插管樣品或灌洗液中有效達成以下效價：10 ng/mg（抗 RSV 抗體或其抗原結合片段奈克數/肺蛋白質毫克數）或約 10 ng/mg、15 ng/mg 或約 15 ng/mg、20 ng/mg 或約 20 ng/mg、25 ng/mg 或約 25 ng/mg、30 ng/mg 或約 30 ng/mg、40 ng/mg 或約 40ng/mg、50 ng/mg 或約 50 ng/mg、60 ng/mg 或約 60 ng/mg、70 ng/mg 或約 70 ng/mg、80 ng/mg 或約 80 ng/mg、90 ng/mg 或約 90 ng/mg、100 ng/mg 或約 100 ng/mg、110 ng/mg 或約 110 ng/mg、120 ng/mg 或約 120 ng/mg、130 ng/mg 或約 130ng/mg、140 ng/mg 或約 140 ng/mg、或 150 ng/mg 或約 150 ng/mg。

為治療病毒感染，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之劑量可視疾病之類型及嚴重程度而變化。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可以單次劑量投予，以多次各別投藥來投予，或藉由連續輸注投予。為視病狀而經數天或更長時間重複投藥，可重複治療直至達成疾病症狀之所需抑制或達成患者病狀之所需改良。重複投藥可包括增加或降低抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之量，視治療進展而定。亦涵蓋其他給藥方案。

在一些實例中，每日或經數天投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次。在特定實例中，投予一定量的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段

一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次或更多次以預防或治療 RSV 感染及/或改善 RSV 感染之一或多種症狀，在投予第一劑量、第二劑量、第三劑量、第四劑量、第五劑量、第六劑量、第七劑量、第八劑量、第九劑量、第十劑量之抗體或其抗原結合片段後 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、15 天、20 天、25 天、30 天、35 天或 40 天或約 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、7 天、8 天、9 天、10 天、15 天、20 天、25 天、30 天、35 天或 40 天且在後續劑量之抗體或其抗原結合片段之前，該量有效達成以下血清效價：至少 1 μg/ml 或約 1 μg/ml、至少 2 μg/ml 或約 2 μg/ml、至少 3 μg/ml 或約 3 μg/ml、至少 4 μg/ml 或約 4 μg/ml、至少 5 μg/ml 或約 5 μg/ml、至少 6 μg/ml 或約 6 μg/ml、至少 7 μg/ml 或約 7 μg/ml、至少 8 μg/ml 或約 8 μg/ml、至少 9μg/ml 或約 9 μg/ml、至少 10 μg/ml 或約 10 μg/ml、至少 15 μg/ml 或約 15 μg/ml、至少 20 μg/ml 或約 20 μg/ml、至少 25 μg/ml 或約 25 μg/ml、至少 30 μg/ml 或約 30 μg/ml、至少 40 μg/ml 或約 40 μg/ml、至少 50 μg/ml 或約 50 μg/ml、至少 60 μg/ml 或約 60 μg/ml、至少 70 μg/ml 或約 70 μg/ml、至少 80 μg/ml 或約 80 μg/ml、至少 90 μg/ml 或約 90 μg/ml、至少 100 μg/ml 或約 100 μg/ml。在一特定實例中，投予一定量的本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段四次以預防或治療 RSV 感染及/或改善 RSV 感染之一或多種症狀，在投予第四劑量之抗體或其抗原結合片段後 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、

6天、7天、8天、9天、10天、15天、20天、25天、30天、35天或40天或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、15天、20天、25天、30天、35天或40天且在後續劑量之抗體或其抗原結合片段之前，該量有效達成至少72 μg/ml或約72 μg/ml之血清效價。

在一些實例中，以兩次或更多次投藥之順序投予抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中該等投藥間隔所選時段。在一些實例中，所選時段為至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月或3個月或約1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月或3個月。

在一些實例中，在RSV季節即將到來之前投予防治有效量之本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段一或多次。在一些實例中，在RSV季節即將到來之前投予防治有效量之本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段一或多次及/或在RSV季節期間投予一或多次。

特定劑量或給藥方案之治療功效亦可例如藉由在投予一或多次劑量之抗RSV抗體或其抗原結合片段之前及之後量測個體之病毒效價來評估。劑量及/或投藥頻率可視個體之所需病毒清除率加以調節。

如熟習此項技術者應瞭解，最佳治療方案將有變化且其在治療方法之範疇內以在一或多個療法週期之前及之後評估所治療疾病之情況及患者之一般健康狀況以便確定最佳治療劑量及投藥頻率。進一步應瞭解，對於任何特定個

體，特定給藥方案可隨時間根據個體需要及投予醫藥調配物或監督醫藥調配物投予之人的專業判斷進行調整，且本文中所述之劑量僅為例示性的且不欲限制其範疇。投予用於治療疾病或病狀（例如病毒感染，例如 RSV 病毒感染）之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的量可藉由標準臨床技術（例如病毒效價或抗原偵測檢定）來測定。另外，可使用試管內檢定及動物模型幫助鑑別最佳劑量範圍。該等檢定可提供可外推於投予個體（諸如人類）之劑量範圍。基於動物模型鑑別最佳劑量範圍之方法為熟習此項技術者所熟知。

3. 投藥途徑

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由此項技術中已知用於投予多肽之任何方法（包括例如全身或局部投藥）投予個體。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由諸如非經腸（例如皮內、肌肉內、腹膜內、靜脈內、皮下或腔內）、區域性、硬膜外或黏膜（例如鼻內或經口）之途徑來投予。抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可在外部投予個體之患病部位以發揮局部或經皮作用。含有抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組成物可藉由任何適宜途徑，例如藉由輸注或快速注射、藉由經由上皮或黏膜皮膚襯裡（例如口腔黏膜、直腸及腸黏膜）吸收來投予。含有抗 RSV 抗體或抗原結合片段之組成物可與其他生物活性劑一起投予。投藥模式可包括組成物於身體中可與感染病毒（諸如 RSV 病毒）、受病毒污染或與病毒相關之流體、細胞或組織接觸

的區域上、該區域中或附近之區域性投藥或其他投藥。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可藉由區域性或氣溶膠途徑投予以直接傳遞至目標器官，諸如肺（例如藉由經肺氣溶膠）。在一些實例中，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可以控制釋放調配物形式，諸如藉由泵（參見例如 Langer (1990) *Science* 249:1527-1533；Sefton (1987) *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:20；Buchwald 等人 (1980) *Surgery* 88:507；及 Saudek 等人 (1989) *N. Engl. J. Med.* 321:574）或經由使用此項技術中已知且本文別處所述之各種聚合物來投予。在一些實例中，控制或持續釋放系統可置於接近治療性目標（例如肺）處，因此僅需要全身劑量之一部分（參見例如 Goodson, Medical Applications of Controlled Release, 同上, 第 2 卷, 第 115-138 頁 (1984)）。

在特定實例中，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段藉由經肺傳遞來投予（參見例如美國專利第 6,019,968 號、第 5,985,320 號、第 5,985,309 號、第 5,934,272 號、第 5,874,064 號、第 5,855,913 號、第 5,290,540 號及第 4,880,078 號；及 PCT 公開案第 WO 92/19244 號、第 WO 97/32572 號、第 WO 97/44013 號、第 WO 98/31346 號及第 WO 99/66903 號）。經肺傳遞之例示性方法為此項技術所已知且包括（但不限於）氣溶膠方法，諸如吸入器（例如加壓定劑量吸入器（pressurized metered dose inhaler，MDI）、乾粉吸入器（dry powder inhaler，DPI）、霧化器（例如噴射或超音波霧化器）及其他單次呼吸液體系統）、氣管內滴注及吹入。在

一些實例中，經肺傳遞可藉由共投予或投予含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的共調配物及滲透增強劑來增強，該增強劑例如界面活性劑、脂肪酸、醣、螯合劑及酶抑制劑（諸如蛋白酶抑制劑）。

適當傳遞方法（諸如經肺傳遞）可由熟習此項技術者基於抗 RSV 抗體或其抗原結合片段或含有該抗體或其抗原結合片段之醫藥組成物的劑量性質來選擇。該等性質包括（但不限於）溶解性、吸濕性、結晶性質、熔點、密度、黏度、流動、穩定性及降解特徵。

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可增強針對病毒之黏膜免疫功效。因此，在特定實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段投予黏膜表面。舉例而言，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可經由諸如以下之途徑來傳遞：經口（例如頰內、舌下）、經眼（例如經角膜、經結膜、玻璃體內、水狀液內注射）、鼻內、經生殖器（例如經陰道）、經直腸、經肺、經胃或經腸。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可全身投予，諸如非經腸，例如藉由注射或藉由隨時間逐漸輸注或經腸（亦即經消化道）投予。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段亦可經區域性投予，例如藉由區域性安置或施用（例如使用支氣管鏡或其他人造氣道進行氣管內滴注及吹入）液體溶液、凝膠、軟膏、散劑或藉由吸入（例如鼻用噴霧器、吸入器（例如加壓定劑量吸入器（MDI）、乾粉吸入器（DPI）、霧化器（例如噴射或超音波霧化器）及其他單次呼吸液體系統））

投予。可在曝露於病毒之前或在曝露於病毒之後投藥。

4. 組合療法

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可單獨投予或與一或多種治療劑或療法組合投予以防治及/或治療疾病或病狀。舉例而言，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與一或多種抗病毒劑組合投予以用於防治。在另一實例中，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與一或多種抗病毒劑組合投予以治療病毒感染，諸如呼吸道病毒感染。在一些實例中，呼吸道病毒感染為 RSV 感染。該等抗病毒劑可包括減少及/或消除病原性感染之藥劑或減輕病原性感染之一或多種症狀的藥劑。在一些實例中，複數種抗體或其抗原結合片段（例如一或多種抗病毒抗體）亦可組合投予，其中至少一種抗體為本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，複數種抗體可組合投予以用於防治，其中至少一種抗體為本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在其他實例中，複數種抗體可組合投予以治療 RSV 感染或多種病毒感染，其中至少一種抗體為本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，所提供之抗 RSV 抗體可與一或多種抗病毒抗體組合投予，該等抗病毒抗體結合於病毒（諸如 RSV）及中和病毒。在一些實例中，所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與一或多種抗體組合投予，該等抗體可抑制或減輕病毒感染（諸如 RSV 感染）之一或多種症狀。在一些實例中，組合投予本文所提供之兩種或更多種抗 RSV 抗體或其

抗原結合片段。

一或多種其他藥劑可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段同時、依序或間歇投予。該等藥劑可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段共投予，例如作為同一醫藥組成物或同一傳遞方法之一部分。在一些實例中，藥劑可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段共投予，其與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段同時但藉由不同傳遞方法投予。藥劑亦可在與投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段不同的時間投予，但時間上足夠接近抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之投予以具有組合之防治或治療效應。在一些實例中，一或多種其他藥劑在投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之後或之前投予，其間隔所選時段。在一些實例中，該時段為 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週、1 個月、2 個月或 3 個月。在一些實例中，投予一或多種其他藥劑多次及/或投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段多次。

在一些實例中，相對於在組合不存在下 RSV 感染之發病率，投予組合可使 RSV 感染之發病率抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在組合不存

在下 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度，投予組合可使 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度降低至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

在一些實例中，相對於在組合不存在下 RSV 與其宿主細胞受體之結合，組合可使 RSV 與其宿主細胞受體之結合抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在組合不存在下之 RSV 複製，組合可使 RSV 複製抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至

少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

已知適用於、或用於或已用於預防、控制、治療或改善 RSV 感染或其一或多種症狀之任何療法均可與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用（關於已用於或用於預防、治療、控制或改善 RSV 感染或其一或多種症狀的療法（例如防治劑或治療劑）的資訊，參見例如 Gilman 等人, Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 10 版, McGraw-Hill, New York, 2001；The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M. D.等人(編), 第 17 版, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J., 1999；Cecil Textbook of Medicine, 第 20 版, Bennett 及 Plum (編), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996)。該等藥劑之實例包括（但不限於）免疫調節劑、消炎劑（例如腎上腺皮質素（adrenocorticoid）、皮質類固醇（corticosteroid)（例如倍氯米松（beclomethasone)、布地奈德（budesonide）、氟尼縮松（flunisolide）、氟替卡松（fluticasone）、曲安西龍（triamcinolone）、甲潑尼龍（methylprednisolone）、潑尼龍（prednisolone）、潑尼松（prednisone)、氫皮質酮（hydrocortisone))、糖皮質素、類固醇、非類固醇消炎藥（例如阿司匹靈（aspirin)、布洛芬（ibuprofen)、雙氯芬酸（diclofenac）及 COX-2 抑制劑))、疼痛舒解劑、白三烯拮抗劑（例如孟魯司特（montelukast)、甲基黃嘌呤（methyl xanthines)、紮魯司特（zafirlukast）

及齊留通（zileuton））、支氣管擴張劑（諸如β2促效劑（例如班布特羅（bambuterol）、比托特羅（bitolterol）、克倫特羅（clenbuterol）、非諾特羅（fenoterol）、福莫特羅（formoterol）、吲達卡特羅（indacaterol）、異他林（isoetharine）、間羥異丙腎上腺素（metaproterenol）、吡布特羅（pirbuterol）、丙卡特羅（procaterol）、茶丙特羅（reproterol）、利米特羅（rimiterol）、沙丁胺醇（salbutamol）（舒喘寧（Albuterol）、舒喘靈（Ventolin））、左沙丁胺醇（levosalbutamol）、沙美特羅（salmeterol）、妥布特羅（tulobuterol）及特布他林（terbutaline））及抗膽鹼劑（例如溴化異丙托銨（ipratropium bromide）及溴化氧托銨（oxitropium bromide））、柳氮磺吡啶（sulphasalazine）、青黴胺（penicillamine）、胺苯碸（dapsone）、抗組織胺（antihistamine）、抗瘧疾劑（例如羥氯喹（hydroxychloroquine））及抗病毒劑。本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段亦可與一或多種療法組合投予以治療RSV感染，該等療法包括（但不限於）投予免疫球蛋白之靜脈內輸注液、投予補充氧及流體或輔助呼吸。本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段亦可與一或多種調節肺成熟及界面活性劑蛋白質表現之藥劑，諸如（但不限於）糖皮質素、PPARγ配位體及血管內皮細胞生長因子（vascular endothelial cell growth factor，VEGF）組合投予。

可選擇用於與本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段的組合療法之例示性抗病毒劑包括（但不限於）抗病

毒化合物、抗病毒蛋白、抗病毒肽、抗病毒蛋白結合物及抗病毒肽結合物，包括（但不限於）核苷類似物、核苷酸類似物、免疫調節劑（例如干擾素）及免疫刺激劑。涵蓋使用抗體及/或由此提供之抗RSV抗體及抗原結合片段之組合療法，如抗體及/或本文所提供之抗RSV抗體及抗原結合片段與其他抗RSV抗體及抗RSV抗體及抗原結合片段之組合。

可與本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段組合投予的用於治療病毒感染之例示性抗病毒劑包括（但不限於）阿昔洛韋（acyclovir）、泛昔洛韋（famciclovir）、更昔洛韋（ganciclovir）、噴昔洛韋（penciclovir）、伐昔洛韋（valacyclovir）、纈更昔洛韋（valganciclovir）、碘苷（idoxuridine）、曲氟尿苷（trifluridine）、溴夫定（brivudine）、西多福韋（cidofovir）、多可沙諾（docosanol）、福米韋生（fomivirsen）、膦甲酸（foscarnet）、曲金剛胺（tromantadine）、咪喹莫特（imiquimod）、鬼臼毒素（podophyllotoxin）、恩替卡韋（entecavir）、拉米夫定（lamivudine）、替比夫定（telbivudine）、克來夫定（clevudine）、阿德福韋（adefovir）、替諾福韋（tenofovir）、保斯派維（boceprevir）、泰拉派維（telaprevir）、普來可那立（pleconaril）、阿比多爾（arbidol）、金剛胺（amantadine）、金剛乙胺（rimantadine）、奧司他韋（oseltamivir）、紮那米韋（zanamivir）、帕拉米韋（peramivir）、肌苷（inosine）、干擾素（例如干擾素α-2b、聚乙二醇化干擾素α-2a）、病毒

唑/他利巴韋林（taribavirin）、阿巴卡韋（abacavir）、恩曲他濱（emtricitabine）、拉米夫定（lamivudine）、去羥肌苷（didanosine）、齊多夫定（zidovudine）、阿立他濱（apricitabine）、斯坦匹定（stampidine）、艾夫他濱（elvucitabine）、拉西韋（racivir）、安道索韋（amdoxovir）、司他夫定（stavudine）、紮西他濱（zalcitabine）、替諾福韋（tenofovir）、依發韋侖（efavirenz）、奈韋拉平（nevirapine）、艾特拉林（etravirine）、瑞爾皮林（rilpivirine）、洛韋胺（loviride）、地拉韋啶（delavirdine）、阿紮那韋（atazanavir）、夫沙那韋（fosamprenavir）、洛匹那韋（lopinavir）、達魯那韋（darunavir）、奈非那韋（nelfinavir）、利托那韋（ritonavir）、沙奎那韋（saquinavir）、替拉那韋（tipranavir）、安普那韋（amprenavir）、茚地那韋（indinavir）、恩福韋地（enfuvirtide）、嗎拉維諾（maraviroc）、維克利諾（vicriviroc）、PRO 140、艾巴利珠單抗（ibalizumab）、羅特格韋（raltegravir）、艾微格韋（elvitegravir）、貝韋立馬（bevirimat）、維康（vivecon），包括其互變異構形式、類似物、異構體、多晶型物、溶劑合物、衍生物或鹽。

可與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合投予的用於防治及/或治療 RSV 感染之例示性抗病毒劑包括（但不限於）病毒唑、NIH-351（Gemini Technologies）、重組 RSV 疫苗（Aviron）、RSVf-2（Intracel）、F-50042（Pierre Fabre）、T-786（Trimeris）、VP-36676（ViroPharma）、RFI-641（American Home Products）、VP-14637（ViroPharma）、PFP-1

及 PFP-2（American Home Products）、RSV 疫苗（Avant Immunotherapeutics）、F-50077（Pierre Fabre）及其他抗 RSV 抗體或其抗原結合片段。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段亦可與一或多種能夠刺激細胞免疫性（諸如細胞黏膜免疫性）之藥劑組合投予。可使用任何能夠刺激細胞免疫性之藥劑。例示性免疫刺激劑包括細胞激素，諸如（但不限於）干擾素（例如 IFN-α、β、γ、ω）、淋巴因子及造血生長因子（例如 GM-CSF（粒細胞巨噬細胞群落刺激因子））、介白素-2（IL-2）、介白素-3（IL-3）、介白素-4（IL-4）、介白素-7（IL-7）、介白素-10（IL-10）、介白素-12（IL-12）、介白素-14（IL-14）及腫瘤壞死因子（TNF）。

對於與抗病原性藥劑之組合療法，投予該等化合物之劑量為此項技術所已知或可由熟習此項技術者根據已知臨床因素（例如個體物種、體型、體表面積、年齡、性別、免疫能力及一般健康狀況，投藥持續時間及途徑，疾病之種類及階段，及是否正同時投予其他治療，諸如其他抗病原性藥劑）來測定。

a. 用於組合療法之抗病毒抗體

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與一或多種其他抗體或其抗原結合片段組合投予。在一些實例中，一或多種其他抗體為抗病毒抗體。在一些實例中，一或多種其他抗體結合於病毒抗原。在一些實例中，一或多種其他抗體結合於作為表面蛋白質之病毒抗原，諸如病毒

殼蛋白或病毒包膜蛋白。在一些實例中，一或多種其他抗體結合於在受感染細胞之表面上表現的病毒抗原。在一些實例中，一或多種其他抗體結合於在細胞內（亦即在受感染細胞內）表現之病毒抗原。在一些實例中，一或多種其他抗體結合於引起呼吸道疾病之病毒，諸如（但不限於）RSV、副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）。本文亦提供含有抗體混合物之組成物。

與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體包括（但不限於）單株抗體、多特異性抗體、合成抗體、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、細胞內抗體、單鏈 Fv（scFv）、單鏈抗體、Fab 片段、F(ab')片段、二硫鍵連接之 Fv（sdFv）及抗個體遺傳型（抗 Id）抗體（包括例如本文所提供之抗體的抗 Id 抗體）及以上任一者之抗原決定基結合片段。與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體可為任何類型（例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 及 IgY）、種類（例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2）或亞類之免疫球蛋白分子。

與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體可來自任何動物來源，包括鳥類及哺乳動物（例如人類、鼠類、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞）。典型地，與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體為人類或人類化抗體。與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或更多特異性的抗體。

與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的抗體可包括例如藉由使任何類型之分子連接於抗體或其抗原結合片段（諸如藉由共價連接）而經修飾之衍生物抗體。例示性抗體或其抗原結合片段衍生物包括已例如藉由如下技術經修飾之抗體：糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、由已知保護基/阻隔基衍生化、蛋白水解裂解、連接於細胞配位體或其他蛋白質、或含有對於 FcRN 受體具有較高親和力之異源 Fc 域（參見例如美國專利第 7,083,784 號）。多種化學修飾中之任一者均可藉由已知技術進行，該等技術包括（但不限於）特定化學裂解、乙醯化、甲醯化或在衣黴素（tunicamycin）存在下合成。另外，衍生物可含有一或多種非典型胺基酸。

與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段組合使用的一或多種其他抗體可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段同時、依序或間歇投予。一或多種其他抗體可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段共投予，例如作為同一醫藥組成物或同一傳遞方法之一部分。在一些實例中，一或多種其他抗體可與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段共投予，其與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段同時但藉由不同傳遞方法投予。一或多種其他抗體亦可在與投予本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段不同的時間投予，但時間上足夠接近抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的投予以具有組合之防治或治療效應。在一些實例中，一或多種其他藥劑在投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之後或之前投予，其間隔所選時段。在

一些實例中，該時段為1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、1個月、2個月或3個月。在一些實例中，投予一或多種其他抗體多次及/或投予本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段多次。

i. 抗RSV抗體

在一些實例中，一或多種其他抗病毒抗體為抗RSV抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段與一或多種其他抗RSV抗體或其抗原結合片段組合投予以防治及/或治療RSV感染。用於與本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段之組合療法的例示性抗RSV抗體或其抗原結合片段包括免疫特異性結合於RSV及中和RSV之抗RSV抗體或其抗原結合片段。在一些實例中，一或多種其他抗RSV抗體或其抗原結合片段包括免疫特異性結合於RSV A亞型及/或RSV B亞型之抗體或其抗原結合片段。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗RSV抗體或抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括結合於以下之抗RSV抗體：RSV附著蛋白（例如具有SEQ ID NO: 276所示之胺基酸序列）、RSV RNA聚合酶β次單元大結構蛋白（L蛋白）（例如具有SEQ ID NO: 276所示之胺基酸序列）、RSV核鞘蛋白（例如具有SEQ ID NO: 277所示之胺基酸序列）、RSV核蛋白（N）（例如具有SEQ ID NO: 278所示之胺基酸序列）、RSV磷蛋白P（例如具有SEQ ID NO: 279所示之胺基酸序列）、RSV基質蛋白（例如具有SEQ ID

NO: 280 所示之胺基酸序列）、RSV 小疏水性（SH）蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 281 所示之胺基酸序列）、RSV RNA 依賴性聚合酶、RSV G 蛋白（例如具有 SEQ ID NO: 282 所示之胺基酸序列）或以上任一者之對偶基因變異體。在特定實例中，一或多種其他抗病毒抗體包括結合於 RSV F 蛋白之抗 RSV 抗體。在特定實例中，一或多種結合於 RSV F 蛋白之其他抗病毒抗體結合於 RSV F 醣蛋白之 A、B、C、I、II、IV、V 或 VI 抗原性部位（參見例如 Lopez 等人 (1998) *J. Virol.* 72:6922-6928）。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括（但不限於）帕利珠單抗（SYNAGIS®）、莫維珠單抗（NUMAX®）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S（參見美國專利第 5,824,307 號及第 6,818,216 號）、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23（參見美國專利第 6,685,942 號）、RF-1、RF-2（參見美國專利第 5,811,524 號）或其抗原結合片段。在一些實例中，用於組合療法之一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下各者之 V_H 鏈及/或 V_L 鏈的胺基酸序列之 V_H 鏈及/或 V_L 鏈之抗體或其抗原結合片段：帕利珠單抗（SYNAGIS®）、莫維珠單抗（NUMAX®）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、

1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1 或 RF-2。在一些實例中，用於組合療法之一或多種其他抗病毒抗體包括含有以下各者之一或多個 CDR 的抗體或其抗原結合片段：帕利珠單抗（SYNAGIS®）、莫維珠單抗（NUMAX®）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1 或 RF-2。在一些實例中，用於組合療法之一或多種其他抗病毒抗體包括含有來自抗 RSV 小鼠單株抗體之一或多個 CDR 的抗體或其抗原結合片段，該抗 RSV 小鼠單株抗體諸如（但不限於）MAb 1153、1142、1200、1214、1237、1129、1121、1107、1112、1269、1269、1243（Beeler 等人 (1989) *J. Virology* 63(7):2841-2950）、MAb151（Mufson 等人 (1987) *J. Clin. Microbiol.* 25:1635-1539）、MAb 43-1 及 13-1（Fernie 等人 (1982) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 171:266-271）、MAb 1436C、1302A、1308F 及 1331H（Anderson 等人 (1984) *J. Clin. Microbiol.* 19:934-936）。可用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段之組合療法的其他例示性抗體或其抗原結合片段包括（但不限於）例如以下專利中所述之抗 RSV 抗體或其抗

原結合片段：美國專利第 6,413,771 號、第 5,840,298 號、第 5,811,524 號、第 6,656,467 號、第 6,537,809 號、第 7,364,742 號、第 7,070,786 號、第 5,955,364 號、第 7,488,477 號、第 6,818,216 號、第 5,824,307 號、第 7,364,737 號、第 6,685,942 號及第 5,762,905 號及美國專利公開案第 2007-0082002 號、第 2005-0175986 號、第 2004-0234528 號、第 2006-0198840 號、第 2009-0110684 號、第 2006-0159695 號、第 2006-0013824 號、第 2005-0288491 號、第 2005-0019758 號、第 2008-0226630 號、第 2009-0137003 號及第 2009-0092609 號。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_H 鏈之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 103、113、122、131、137、144、149、155、161、167、172、176、179、182、186、190、194、198、201、205、210、215、222、226、233、239、246、252、257、362 及 366。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_H 域之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 104、114、123、132、138、145、150、156、162、168、173、187、206、227、232、234、240、247、253 及 258。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有

以下任一者所示之胺基酸序列的 V_H CDR1 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 105、115、124、363 及 367。在特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR1 的抗體或其抗原結合片段：TSGMSVG（SEQ ID NO:105）、TAGMSVG（SEQ ID NO:115）、AYAMS（SEQ ID NO:363）或 GYTMH（SEQ ID NO:367）。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_H CDR2 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 106、125、133、157、236、259、364 及 368。在一特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR2 的抗體或其抗原結合片段：DIWWDDKKDYNPSLKS（SEQ ID NO:106）或 DIWWDDKKHYNPSLKD（SEQ ID NO:125）、GISGSGDSTDYADSVKG（SEQ ID NO:364）或 SITGGSNFINYSDSVKG（SEQ ID NO:368）。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_H CDR3 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 107、116、126、139、188、241、365 及 369。在一特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含

有具有以下胺基酸序列之 V_H CDR3 的抗體或其抗原結合片段：SMITNWYFDV（SEQ ID NO:107）、DMIFNFYFDV（SEQ ID NO:126）、HLPDYWNLDYTRFFYYMDV（SEQ ID NO:365）或 APIAPPYFDH（SEQ ID NO:369）。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_L 鏈之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 108、117、127、134、140、146、152、158、164、169、174、177、180、183、189、191、195、199、202、207、211、216、220、223、228、236、242、248、254、260、263、370、374 及 378。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_L 域之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 109、118、128、135、141、147、153、159、165、170、175、178、181、184、192、196、200、203、208、212、217、221、224、229、237、243、249、255、261 及 264。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_L CDR1 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 110、119、129、142、154、166、244、250、265、371、375 及 379。在一特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下胺基酸

序列之 V_L CDR1 的抗體或其抗原結合片段：KCQLSVGYMH（SEQ ID NO:110）、SASSRVGYMH（SEQ ID NO:154）、RATQSISSNYLA（SEQ ID NO:371）、KASQNINDNLA（SEQ ID NO:375）或 RATQSVSNFLN（SEQ ID NO:379）。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_L CDR2 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 111、120、136、143、160、171、185、218、225、230、238、245、251、256、262、266、372、376 及 380。在一特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下胺基酸序列之 V_L CDR2 的抗體或其抗原結合片段：DTSKLAS(SEQ ID NO:111)、DTLLLDS(SEQ ID NO:218)、GASNRAT(SEQ ID NO:372)、GASSRAT(SEQ ID NO:376）或 DASTSQS（SEQ ID NO:380）。在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下任一者所示之胺基酸序列的 V_L CDR3 之抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 112、121、193、373、377 及 381。在一特定實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括含有具有以下胺基酸序列之 V_L CDR3 的抗體或其抗原結合片段：FQGSGYPFT（SEQ ID NO:112）、QQYDISPYT（SEQ ID NO:373）、QQYGGSPYT（SEQ ID NO:377）或 QASINTPL

（SEQ ID NO:381）。

在一些實例中，本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與針對抗 RSV 抗體富集之高免疫血清或免疫球蛋白組合投予，例如 RSV 高免疫球蛋白（RSV IVIG；RespiGam®；MedImmune 公司，Gaithersburg, MD；參見例如 Groothius 等人 (1993) *New Eng. J. Med* 329:1524-1530）。

ii.針對其他呼吸道病毒之抗體

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體包括針對除 RSV 外之呼吸道病毒的抗體或其抗原結合片段，例如選自此項技術中已知之抗人類偏肺病毒（hMPV）抗體、抗副流行性感冒病毒（PIV）抗體、抗禽肺病毒（APV）抗體或其他抗病毒抗體。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體為抗 PIV 抗體，該抗體免疫特異性結合於 PIV 抗原；例如 PIV 核鞘磷蛋白、PIV 融合（F）蛋白、PIV 磷蛋白、PIV 大（L）蛋白、PIV 基質（M）蛋白、PIV 血球凝集素-神經胺酸酶（HN）醣蛋白、PIV RNA 依賴性 RNA 聚合酶、PIV Y1 蛋白、PIV D 蛋白、PIV C 蛋白或以上任一者之對偶基因變異體。在特定實例中，PIV 抗原為 PIV F 蛋白。在一些實例中，抗 PIV 抗體為免疫特異性結合於人類 PIV 1 型、人類 PIV 2 型、人類 PIV 3 型及/或人類 PIV 4 型之抗原的抗體。

在一些實例中，用於與本文所提供之抗 RSV 抗體或其

抗原結合片段之組合療法的一或多種其他抗病毒抗體為抗hMPV抗體，該抗體免疫特異性結合於hMPV抗原，例如hMPV核蛋白、hMPV磷蛋白、hMPV基質蛋白、hMPV小疏水性蛋白、hMPV RNA依賴性RNA聚合酶、hMPV F蛋白、hMPV G蛋白或以上任一者之對偶基因變異體。在特定實例中，hMPV抗原為PIV F蛋白。在一些實例中，抗hMPV抗體為免疫特異性結合於hMPV A型及/或hMPV B型之抗原的抗體。在一些實例中，抗hMPV抗體為免疫特異性結合於hMPV亞型A1及/或A2及/或hMPV亞型B1及/或B2之抗原的抗體。

與本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段組合投予的抗體可為此項技術中已知之任何類型之抗體或抗原結合片段。舉例而言，與本文所提供之抗RSV抗體或其抗原結合片段組合投予的抗體或其抗原結合片段可包括（但不限於）單株抗體、人類抗體、非人類抗體、重組產生之抗體、嵌合抗體、人類化抗體、多特異性抗體（例如雙特異性抗體）、細胞內抗體及抗體片段，諸如（但不限於）Fab片段、Fab'片段、$F(ab')_2$片段、Fv片段、二硫鍵連接之Fv（dsFv）、Fd片段、Fd'片段、單鏈Fv（scFv）、單鏈Fab（scFab）、雙功能抗體、抗個體遺傳型（抗Id）抗體或以上任一者之抗原結合片段。與本文所提供之抗RSV抗體組合投予的抗體可包括任何免疫球蛋白類型（例如IgG、IgM、IgD、IgE、IgA及IgY）、任何種類（例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2）或亞類（例如IgG2a及IgG2b）之成

員。

在一些實例中，相對於在抗 RSV 抗體或抗原結合片段不存在下 RSV 感染之發病率，投予抗病毒抗體或抗原結合片段之組合可使 RSV 感染之發病率抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在抗病毒抗體或抗原結合片段之組合不存在下 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度，投予抗病毒抗體或抗原結合片段之組合可使 RSV 感染之一或多種症狀的嚴重程度降低至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

在一些實例中，相對於在抗病毒抗體或抗原結合片段之組合不存在下 RSV 與其宿主細胞受體之結合，抗病毒抗體或抗原結合片段之組合可使 RSV 與其宿主細胞受體之結

合抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。在一些實例中，相對於在抗病毒抗體或抗原結合片段之組合不存在下之 RSV 複製，抗病毒抗體或抗原結合片段之組合可使 RSV 複製抑制至少 99%或約 99%、至少 95%或約 95%、至少 90%或約 90%、至少 85%或約 85%、至少 80%或約 80%、至少 75%或約 75%、至少 70%或約 70%、至少 65%或約 65%、至少 60%或約 60%、至少 55%或約 55%、至少 50%或約 50%、至少 45%或約 45%、至少 40%或約 40%、至少 35%或約 35%、至少 30%或約 30%、至少 25%或約 25%、至少 20%或約 20%、至少 15%或約 15%或至少 10%或約 10%。

5. 基因療法

在一些實例中，投予包含編碼抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物之序列的核酸以經由基因療法治療、預防或改善一或多種與 RSV 感染相關之症狀。基因療法指藉由向個體投予所表現或可表現之核酸所進行的療法。在此實例中，核酸產生其編碼之抗體或其抗原結合片段，此介導防治或治療效應。

此項技術中可用之基因療法之任何方法均可用於投予

編碼抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物之核酸。下文描述例示性方法。

關於基因療法方法之一般評述，參見例如 Goldspiel 等人 (1993) *Clinical Pharmacy* 12:488-505；Wu 及 Wu (1991) *Biotherapy* 3:87-95；Tolstoshev (1993) *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596；Mulligan (1993) *Science* 260:926-932；Morgan 及 Anderson (1993) *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217；及 *TIBTECH* 11(5):155-215。可使用之此項技術中通常已知之重組 DNA 技術方法描述於以下文獻中：Ausubel 等人(編), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993)；及 Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)。

在一些實例中，本文所提供之組成物含有編碼抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物之核酸，其中該等核酸為在適合之宿主中表現抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物之表現載體的一部分。詳言之，該等核酸具有可操作地連接於抗體編碼區之啟動子，諸如異源啟動子，該啟動子為誘導性或組成性的且視情況為組織特異性的。在另一特定具體實例中，使用如下核酸分子，其中編碼抗體之序列及任何其他所需序列側接促進基因組中所需部位之同源重組的區域，由此使得編碼抗體之核酸進行染色體內表現（Koller 及 Smithies (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86*:8932-8935；Zijlstra 等人 (1989) *Nature* 342:435-438）。在一些實例中，所表現之抗體分子為單鏈抗體。在一些實

例中，核酸序列包括編碼抗體之重鏈及輕鏈或其片段的序列。在一特定實例中，核酸序列包括編碼抗 RSV Fab 片段之序列。在一特定實例中，核酸序列包括編碼全長抗 RSV 抗體之序列。在一些實例中，所編碼之抗 RSV 抗體為嵌合抗體。

將核酸傳遞至個體中可直接進行，在該情況下該個體直接曝露於核酸或帶有核酸之載體；或間接進行，在該情況下首先在試管內用核酸使細胞轉型，隨後將細胞移植至個體中。此兩種方法分別稱為活體內或活體外基因療法。

在一些實例中，活體內直接投予核酸序列，其中其表現產生所編碼之產物。此可藉由此項技術中已知之多種方法中之任一者來完成，例如將該等序列構築為適當核酸表現載體之一部分且投予其以使得其變成細胞內的，例如藉由使用缺陷或減毒反轉錄病毒或其他病毒載體感染（參見美國專利第 4,980,286 號），或藉由直接注射裸 DNA，或藉由使用微粒轟擊（例如基因槍；Biolistic, Dupont），或用脂質或細胞表面受體或轉染劑塗佈，囊封於脂質體、微粒或微膠囊中，或藉由投予連接於已知進入細胞核之肽的核酸，藉由投予連接於經歷受體介導性內攝作用之配位體的核酸（參見例如 Wu 及 Wu (1987) *J. Biol. Chem.* 262:4429-4432）來投予，該受體介導性內攝作用可例如用於以特異性表現受體之細胞類型為目標。在一些實例中，可形成核酸-配位體複合物，其中該配位體含有破壞內體之融合病毒肽，從而使核酸避免溶酶體降解。在一些實例中，

細胞特異性攝取及表現可在活體內以核酸為目標，藉由以特異性受體為目標來達成（參見例如 PCT 公開案 WO 92/06180；WO 92/22635；WO92/203 16；WO93/14188 及 WO 93/20221）。或者，可將核酸引入細胞內且藉由同源重組併入宿主細胞 DNA 中以進行表現（Koller 及 Smithies (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:8932-8935；及 Zijlstra 等人 (1989) *Nature* 342:435-438）。

在一些實例中，使用含有編碼抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物之核酸序列的病毒載體。舉例而言，可使用反轉錄病毒載體（參見例如 Miller 等人 (1993) *Meth. Enzymol.* 217:581-599）。反轉錄病毒載體含有正確封裝病毒基因組及整合至宿主細胞 DNA 中所必需之組件。將編碼欲用於基因療法中之抗體或其抗原結合片段的核酸序列選殖至一或多種載體中，此舉有助於將基因傳遞至個體中。關於反轉錄病毒載體之更多詳情，可例如見於 Boesen 等人 (1994) *Biotherapy* 6:291-302 中。說明反轉錄病毒載體於基因療法中之用途的其他參考文獻包括例如 Clowes 等人 (1994) *J. Clin. Invest.* 93:644-651；Klein 等人 (1994) *Blood* 83:1467-1473；Salmons 及 Gunzberg (1993) *Human Gene Therapy* 4:129-141；及 Grossman 及 Wilson (1993) *Curr. Opin. in Genetics and Devel.* 3:110-114。

腺病毒亦為可用於基因療法中之病毒載體。腺病毒為用於將基因傳遞至呼吸道上皮之尤其具有吸引力的運載體。腺病毒自然地感染呼吸道上皮，從而引起輕度疾病。

基於腺病毒之傳遞系統的其他目標包括肝臟、中樞神經系統、內皮細胞及肌肉。腺病毒具有能夠感染非分裂細胞之優點。Kozarsky及Wilson (1993) *Current Opinion in Genetics and Development* 3:499-503 呈現基於腺病毒之基因療法的評述。Bout等人 (1994) *Human Gene Therapy* 5:3-10 證明使用腺病毒載體將基因轉移至恆河猴之呼吸道上皮。在基因療法中使用腺病毒之其他情況可例如見於Rosenfeld等人 (1991) *Science* 252:431-434；Rosenfeld 等人 (1992) *Cell* 68:143-155；Mastrangeli 等人 (1993) *J. Clin. Invest.* 91:225-234；PCT公開案 WO94/12649；及 Wang 等人 (1995) *Gene Therapy* 2:775-783 中。在一特定實例中，使用腺病毒載體傳遞編碼本文所提供之抗RSV抗體、抗原結合片段及/或其衍生物的核酸。

腺相關病毒（adeno-associated virus，AAV）亦可用於基因療法中（Walsh等人 (1993) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 204:289-300；及美國專利第 5,436,146 號）。在一特定實例中，使用腺相關病毒（AAV）載體傳遞編碼本文所提供之抗RSV抗體、抗原結合片段及/或其衍生物的核酸。

另一基因療法方法涉及藉由諸如電穿孔、脂質轉染、磷酸鈣介導性轉染或病毒感染之方法將基因轉移至組織培養物中之細胞。一般，轉移方法包括將可選擇標記物轉移至細胞。隨後對細胞進行選擇以分離已攝取及正表現轉移基因之彼等細胞。隨後將表現基因之細胞傳遞至個體。

在一些實例中，將編碼本文所提供之抗RSV抗體、抗

原結合片段及/或其衍生物的核酸引入細胞中，隨後活體內投予所得重組細胞。該引入可藉由此項技術中已知之任何方法進行，包括（但不限於）轉染、電穿孔、顯微注射、感染含有核酸序列之病毒或噬菌體載體、細胞融合、染色體介導性基因轉移、微細胞介導性基因轉移及原生質球狀體融合。此項技術中已知用於將外源基因引入細胞中之多種技術（參見例如 Loeffler 及 Behr (1993) *Meth. Enzymol.* 217:599-618；Cohen 等人 (1993) *Meth. Enzymol.* 217:618-644；Cline (1985) *Pharmacol. Ther.* 29:69-92），且該等技術可用於投予編碼本文所提供之抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物的核酸，其限制條件為不能破壞接受者細胞之必需發育及生理功能。該技術將核酸穩定轉移至細胞，以使得核酸可被細胞表現且典型地可由其細胞子代遺傳及表現。

所得重組細胞可藉由此項技術中已知之各種方法傳遞至個體。可靜脈內投予重組血細胞（例如造血幹細胞或祖細胞）。細胞之投予量視包括例如所需防治及/或治療效應及患者病況在內之各種因素而定，且可由熟習此項技術者測定。

出於基因療法之目的可引入核酸之細胞涵蓋任何所需的可用細胞類型，且包括（但不限於）上皮細胞、內皮細胞、角質細胞、纖維母細胞、肌肉細胞、肝細胞；血細胞，諸如 T 淋巴細胞、B 淋巴細胞、單核細胞、巨噬細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球、巨核細胞、粒細胞；各種幹細胞

或祖細胞，尤其為造血幹細胞或祖細胞，例如自骨髓、臍帶血、周邊血液及胎兒肝臟獲得。在特定實例中，用於基因療法之細胞對於個體為自體固有的。

在重組細胞用於基因療法中之一些實例中，將編碼本文所提供之抗 RSV 抗體、抗原結合片段及/或其衍生物的核酸序列引入細胞中以使得其可被細胞或其子代表現，且隨後活體內投予重組細胞以用於治療效應。在一特定實例中，使用幹細胞或祖細胞。可使用可試管內分離及維持之任何幹細胞及/或祖細胞（參見例如 PCT 公開案 WO 94/08598；Stemple 及 Anderson (1992) *Cell* 7 1:973-985；Rheinwald (1980) *Meth. Cell Bio.* 21A:229；及 Pittelkow 及 Scott (1986) *Mayo Clinic Proc.* 61:771）。

在一特定實例中，出於基因療法之目的欲引入之核酸含有可操作地連接於編碼區之誘導性啟動子，以使得核酸之表現可藉由控制適當轉錄誘導物之存在或不存在來控制。

J. 醫藥組成物、組合及製品/套組

1. 醫藥組成物

本文提供含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物。該醫藥組成物可用於治療性、防治性及/或診斷性應用。本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可與醫藥學上可接受之載劑或稀釋劑一起調配。一般，該等醫藥組成物使用不顯著減弱抗體或其抗原結合片段之生物性質的組分，該等生物性質諸如與其特異性抗原

決定基之結合（例如結合於RSV F蛋白上之抗原決定基）。在與其他成分相容且對患者無害之意義上，每一組分均為醫藥學上及生理學上可接受的。調配物宜以單位劑型呈現且可藉由藥劑學技術中熟知之方法來製備，包括（但不限於）錠劑、丸劑、散劑、液體溶液或懸浮液（例如包括可注射、可攝取及區域性調配物（例如滴眼劑、凝膠或軟膏）、氣溶膠（例如鼻用噴霧）、脂質體、栓劑、可注射及可輸注溶液及持續釋放形式。參見例如 Gilman 等人 (編, 1990) Goodman and Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 第 8 版, Pergamon Press；及 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版 (1990), Mack Publishing 公司, Easton, Pa.；Avis 等人 (編, 1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Dekker, NY；Lieberman 等人 (編, 1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Dekker, NY；及 Lieberman 等人 (編, 1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Dekker, NY。當全身投予時，治療性組成物為無菌、無熱原質、大致不含微粒物質，且含於非經腸可接受之溶液中，該溶液應注意 pH 值、等滲性及穩定性。此等條件為熟習此項技術者所已知。製備非經腸可投予之組成物的方法為眾所周知的或將為熟習此項技術者顯而易見，並更詳細描述於例如「Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Formerly Remington's Pharmaceutical Sciences)」, 第 19 版, Mack Publishing 公司, Easton, Pa. (1995)中。

本文所提供之醫藥組成物可呈各種形式，例如呈固體、半固體、液體、散劑、水溶液或凍乾形式。適合之醫藥載劑的實例為此項技術所已知且包括（但不限於）水、緩衝劑、生理食鹽水溶液、磷酸鹽緩衝生理食鹽水溶液、各種類型之濕潤劑、無菌溶液、醇類、阿拉伯膠、植物油、苯甲醇、明膠、甘油、碳水化合物（諸如乳糖、蔗糖、直鏈澱粉或澱粉）、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、香料油、脂肪酸單甘油酯及二甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羥甲基纖維素、散劑。本文所提供之醫藥組成物可含有其他添加劑，包括例如抗氧化劑、防腐劑、抗微生物劑、止痛劑、黏合劑、崩解劑、著色劑、稀釋劑、賦形劑、增量劑、助流劑、增溶劑、穩定劑、滲透劑、媒劑、黏度劑、調味劑、乳液（諸如油/水乳液）、乳化劑及懸浮劑（諸如阿拉伯膠、瓊脂、海藻酸、海藻酸鈉、膨潤土、卡波姆（carbomer）、角叉菜膠、羧甲基纖維素、纖維素、膽固醇、明膠、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、辛苯昔醇 9（octoxynol 9）、油醇、聚維酮（povidone）、丙二醇單硬脂酸酯、月桂基硫酸鈉、脫水山梨糖醇酯、硬酯醇、黃蓍膠、三仙膠及其衍生物）、溶劑及其他成分，諸如結晶纖維素、微晶纖維素、檸檬酸、糊精、右旋糖、液體葡萄糖、乳酸、乳糖、氯化鎂、偏磷酸鉀、澱粉（一般參見 Alfonso R. Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版 Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins）。該等載劑及/或添加劑可藉由習知方

法調配且可以適合之劑量投予個體。諸如脂質、核酸酶抑制劑、聚合物及螯合劑之穩定劑可防止組成物在體內降解。

適合使用之醫藥組成物包括含有有效達成所欲目的之量的一或多種抗 RSV 抗體之組成物。治療有效量之測定完全在熟習此項技術者之能力範圍內。治療有效劑量可藉由使用如本文所述之試管內及活體內方法來測定。因此，當本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段呈醫藥製劑時，其可以單位劑型呈現以用於投藥。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可經凍乾用於儲存且在使用之前用適合之載劑復原。已顯示此技術對於習知免疫球蛋白及蛋白質製劑有效且可使用此項技術已知之凍乾及復原技術。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可以控制釋放或持續釋放組成物形式提供。此項技術中已知用於調配丸劑及膠囊之聚合物質，其可達成本文所提供之抗體或其抗原結合片段的控制或持續釋放（參見例如 Medical Applications of Controlled Release, Langer 及 Wise (編), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974)；Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen 及 Ball (編), Wiley, New York (1984)；Ranger 及 Peppas (1983) *J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61；亦參見 Levy 等人 (1985) *Science* 228:190；During 等人 (1989) *Ann. Neurol.* 25:351；Howard 等人 (1989) *J. Neurosurg.* 7 1:105；美國專利第 5,679,377 號、第 5,916,597

號、第 5,912,015 號、第 5,989,463 號、第 5,128,326 號；PCT 公開案第 WO 99/15154 號及第 WO 99/20253 號）。用於持續釋放調配物中之聚合物的實例包括（但不限於）聚(甲基丙烯酸 2-羥基乙酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(丙烯酸)、聚(乙烯-共-乙酸乙烯酯)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙交酯（PLG)、聚酸酐、聚(N-乙烯基吡咯啶酮)、聚(乙烯基醇)、聚丙烯醯胺、聚(乙二醇)、聚丙交酯（PLA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)（PLGA）及聚原酸酯。一般，用於持續釋放調配物中之聚合物為惰性物質，不含可浸出雜質，儲存穩定，無菌，且生物可降解。可使用此項技術中已知用於產生持續釋放調配物之任何技術產生含有本文所提供之一或多種抗 RSV 抗體或抗原結合片段的持續釋放調配物。

在一些實例中，醫藥組成物含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及一或多種其他抗體。在一些實例中，一或多種其他抗體包括（但不限於）帕利珠單抗（SYNAGIS®）及其衍生物，諸如（但不限於）莫維珠單抗（NUMAX®)、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R 及 A4B4-F52S（參見美國專利第 5,824,307 號及第 6,818,216 號)、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23（參見例如美國專利第 5,824,307 號、第 6,685,942 號及第 6,818,216 號)；人類抗 RSV 抗體，諸如（但不限於）rsv6、rsv11、rsv13、rsv19（亦

即 Fab 19）、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2（參見例如美國專利第 6,685,942 號及第 5,811,524 號）；衍生自抗 RSV 小鼠單株抗體之人類化抗體，諸如（但不限於）MAb 1153、1142、1200、1214、1237、1129、1121、1107、1112、1269、1269、1243（Beeler 等人 (1989) *J. Virology* 63(7):2841-2950）、MAb151（Mufson 等人 (1987) *J. Clin. Microbiol.* 25:1635-1539）、MAb 43-1 及 13-1（Fernie 等人 (1982) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 171:266-271）、MAb 1436C、1302A、1308F 及 1331H（Anderson 等人 (1984) *J. Clin. Microbiol.* 19:934-936）；或其抗原結合片段。可用於含有本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物中之其他例示性抗體或其抗原結合片段包括（但不限於）例如以下專利中所述之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段：美國專利第 6,413,771 號、第 5,840,298 號、第 5,811,524 號、第 6,656,467 號、第 6,537,809 號、第 7,364,742 號、第 7,070,786 號、第 5,955,364 號、第 7,488,477 號、第 6,818,216 號、第 5,824,307 號、第 7,364,737 號、第 6,685,942 號及第 5,762,905 號以及美國專利公開案第 2007-0082002 號、第 2005-0175986 號、第 2004-0234528 號、第 2006-0198840 號、第 2009-0110684 號、第 2006-0159695 號、第 2006-0013824 號、第 2005-0288491 號、第 2005-0019758 號、第 2008-0226630 號、第 2009-0137003 號及第 2009-0092609 號。

2. 製品/套組

抗 RSV 抗體或編碼抗 RSV 抗體或其衍生物或生物活性部分之核酸的醫藥組成物可經封裝為含有以下之製品：封裝材料，其為有效防治（亦即接種疫苗、被動免疫）及/或治療 RSV 介導性疾病或病症之醫藥組成物，及指示將抗體或核酸分子用於接種疫苗及/或治療疾病或病症之標籤。醫藥組成物可封裝於含有用於單次給藥或多次給藥之量的醫藥組成物之單位劑型中。經封裝組成物可含有含所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物之凍乾粉末，其可在投藥之前進行復原（例如用水或生理食鹽水）。

本文所提供之製品含有封裝材料。用於封裝醫藥產品之封裝材料為熟習此項技術者所熟知。醫藥封裝材料之實例包括（但不限於）發泡包裝、瓶子、管、吸入器、吸入器（例如加壓定劑量吸入器（MDI）、乾粉吸入器（DPI）、霧化器（例如噴射或超音波霧化器）及其他單次呼吸液體系統）、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及適合於所選調配物及所欲投藥模式及治療之任何封裝材料。醫藥組成物亦可併入阻隔物或用於避免感染之其他保護裝置中、塗覆於其上或塗佈於其上。

本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段、編碼其抗體之核酸分子、醫藥組成物或組合亦可以套組形式提供。套組可視情況包括一或多種組件，諸如使用說明書、裝置及其他試劑（例如用於稀釋組成物及/或復原凍乾蛋白質之無菌水或生理食鹽水溶液），及諸如管、容器及注射器之用於實施方法之組件。例示性套組可包括本文所提供之

抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，且可視情況包括使用說明書、用於向個體投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之裝置、用於偵測個體中之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的裝置、用於偵測自個體獲得之樣品中之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的裝置及用於向個體投予另一治療劑之裝置。

套組可視情況包括說明書。說明書典型地包括切實表述，其描述套組中包括之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及視情況存在之其他組分，及投藥方法，包括確定個體適當狀況、適當劑量、給藥方案之方法及投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之適當投藥方法。說明書亦可包括在治療持續時間內監測個體之指導。

套組亦可包括本文所述之醫藥組成物及用於診斷之物品。舉例而言，該等套組可包括用於量測個體中之所選抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之濃度、量或活性的物品。

在一些實例中，抗 RSV 抗體或其抗原結合片段提供於用於偵測分離之生物樣品（例如自個體獲得之流體樣品，諸如血液、痰、灌洗液、肺部插管樣品、唾液、尿或淋巴液）中的 RSV 之診斷套組中。在一些實例中，該診斷套組含有一或多種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及/或一或多種對照抗體（亦即非 RSV 結合抗體）之組，其中該組中之一或多種抗體為本文所提供之抗 RSV 抗體或抗原結合片段。

本文所提供之套組亦可包括用於向個體投予抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之裝置。此項技術中已知用於向個體投予藥物之各種裝置中之任一者均可包括在本文所提供之

套組中。例示性裝置包括（但不限於）吸入器（例如加壓定劑量吸入器（MDI）、乾粉吸入器（DPI）、霧化器（例如噴射或超音波霧化器）及其他單次呼吸液體系統）、皮下注射針、靜脈注射針、導管及液體分配器（諸如點眼器）。典型地，用於投予套組之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段的裝置將與抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之所需投藥方法相容。舉例而言，欲藉由經肺投藥傳遞之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段可包括在具有吸入器或霧化器之套組中或含於吸入器或霧化器中。

3. 組合

提供本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段與諸如第二抗 RSV 抗體或其抗原結合片段或其他治療劑或診斷劑的第二藥劑之組合。組合可包括任何抗 RSV 抗體或其抗原結合片段或根據本文所提供之方法用於實現其療法之試劑。舉例而言，組合可包括任何抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及抗病毒劑。組合亦可包括本文所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段及一或多種其他治療性抗體。所提供之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之組合亦可含有醫藥組成物，其含有抗 RSV 抗體或其抗原結合片段或含有編碼如本文所述之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段之核酸的宿主細胞。本文所提供之組合可經調配為單一組成物或各別組成物。

K. 實施例

以下實施例僅出於說明性目的而包括在內且不欲限制

本發明之範疇。

實施例 1

RSV F 蛋白之表現

在此實施例中，表現來自呼吸道融合性病毒株 A2 之 RSV 融合蛋白（F 蛋白）且藉由使用抗 RSV 單株抗體純系 2F7 捕捉於 ELISA 培養板上來純化，該純系識別融合醣蛋白之 F0 與 F1 次單元。在第一實施例中，選殖重組 RSV F 蛋白且使其在 293F 細胞中表現。在第二實施例中，藉由用 RSV A2 病毒株感染 HEp-2 細胞來表現天然 RSV F 蛋白。

A. 重組 RSV F 蛋白

在此實施例中，選殖及表現編碼來自 A2 RSV 病毒株之 RSV F 蛋白之基因。根據 GeneArt（Burlingame, CA）之標準 DNA 合成方案合成僅含有細胞外域之 RSV A2 F 基因（SEQ ID NO:21）。RSV A2 F 基因經工程改造以含有 Kozak 序列（SEQ ID NO:21 之核苷酸 7-16）、c-*myc* 序列（SEQ ID NO:21 之核苷酸 1600-1629）及 6X-His 標籤（SEQ ID NO:21 之核苷酸 1645-417）。另外，NheI（SEQ ID NO:22）及 HindIII（SEQ ID NO:23）限切位點分別在 5'及 3'端經工程改造以允許選殖至表現載體中。使用標準分子生物學技術消化 DNA 且將其接合於經類似消化之哺乳動物表現載體 pcDNA™3.1/myc-His(-) C（SEQ ID NO:24，Invitrogen）中。將含有 RSV A2 F 基因之載體轉移至電勝任 XL1-Blue 細胞（Strategene）中。選擇個別群落並使其生長，且純化質體 DNA。藉由 DNA 測序檢驗分離之載體中 RSV A2 F 基因插

入物之存在，且使用含有該插入物之一個純系產生 DNA 之大規模製備物（Megaprep 套組，Qiagen）。

根據製造商之說明書，使用 FreeStyle™ 293 表現系統（Invitrogen）使 RSV A2 F 蛋白在哺乳動物細胞中表現。簡言之，用 30 μg RSV A2 F/pcDNA3.1/*myc*-His(-) C 質體 DNA 及 5 μg pAdVAntage（Promega）共轉染 3×10^7 個細胞且在 37℃下培育 72 小時。藉由離心使細胞集結成粒且每 3×10^7 個經 RSV F 轉染之 293-F 細胞添加 3 mL 冷溶解緩衝液（300 mM NaCl、50 mM NaH_2PO_4、1% Triton X-100、Complete™ 蛋白酶抑制劑混合物（目錄號 sc-29131，Santa Cruz），pH 8）。在 4℃下搖動混合物 30 分鐘，隨後在 4℃下在 14,000 rpm 下離心 30 分鐘。將澄清上清液轉移至新管中且冷凍於-80℃下直至準備使用。在捕捉於 ELISA 培養板上之前，解凍上清液，簡單離心且用含有 0.8%脫脂奶粉之 PBS 以 1:1 v/v 稀釋（最終濃度為 0.4%脫脂奶粉）。

B. 天然 RSV F 蛋白

在此實施例中，如下自感染 RSV 之 HEp-2 細胞純化來自 RSV A2 病毒株之天然 RSV F 蛋白（SEQ ID NO:382）。簡言之，將 HEp-2 細胞接種於使用完全 EMEM（ATCC 30-2003；含有 10% FBS、1% L-麩醯胺酸及 1% pen-Strep）之十層細胞培養物堆疊器（Corning 3270）中且在 37℃及 5% CO_2 下培育。一旦細胞達到 80%匯合，用 RSV A2 病毒（ATCC VR-1540）以 0.01-0.1 之感染倍率（multiplicity of infection，MOI）感染 HEp-2 單層。培養受感染細胞 3-5 天

直至觀察到明顯細胞融合體。用 PBS 洗滌受感染細胞一次且藉由將含 5 mM EDTA 之 500 mL PBS 添加至培養物堆疊器中並在 37℃下培育 1 小時來收集細胞。將細胞收集至 50 mL 錐形管中（每管 5×10^7 個細胞）且藉由離心集結成粒。用 PBS 洗滌細胞集結塊 2 次且在 1200 rpm 下離心 5 分鐘。將細胞集結塊儲存於-20℃下直至進一步處理。解凍經冷凍細胞且將 3 mL 冷溶解緩衝液（300 mM NaCl、50 mM NaH_2PO_4、1% Triton X-100、Complete™蛋白酶抑制劑混合物（目錄號 sc-29131，Santa Cruz），pH 8）添加至每一細胞集結塊中。在 4℃下搖動細胞 30 分鐘，隨後音波處理（3 次脈衝，持續 10 秒，各為 10%功率）且最後在 4℃下在 14,000rpm 下離心 30 分鐘。將澄清上清液轉移至新管中且冷凍於-80℃下直至準備使用。在捕捉於 ELISA 培養板上之前，解凍上清液，簡單離心且以 1:2000 稀釋。

C.用抗 RSV mAb 捕捉

使用每孔 50 μL 含抗 RSV mAb 之 1:400 稀釋液（目錄號 NB110-37246，純系 2F7，Novus Biologicals）的 PBS 塗佈 ELISA 培養板。移除未結合之抗體且將培養板立即用於 ELISA（參見實施例 2 及 4）。或者，在-20℃下冷凍培養板至多 2 週。

在即將使用之前，在 37℃下用含 4%脫脂奶粉之 1×PBS 阻斷培養板 2 小時。用含有 0.05% Tween-20（洗滌緩衝液）之 PBS 洗滌培養板兩次，隨後添加溶解物。RSV F 蛋白（重組或者天然）之捕捉藉由將 50 μL 任一以上製備之溶解物添

加至抗 RSV mAb ELISA 培養板之各孔中且在 37℃下培育 2 小時來實現。

實施例 2

自經 EBV 轉型之 B 細胞分離抗 RSV Fab 抗體

在此實施例中，自經刺激之埃-巴二氏病毒轉型之供體記憶性 B 細胞分離抗 RSV 抗體，針對 RSV F 蛋白結合進行篩選，隨後試管內產生抗體。部分 A 及 B 描述兩種略有不同之程序，其產生及選殖經 EBV 轉型之 B 細胞並針對 RSV F 蛋白結合進行篩選。差異如下：(1) 步驟 1 中 PMBC 之來源；(2) 步驟 2 中 IgG+ B 細胞之分離（在部分 A 中耗竭表現 IgM、IgD 及 IgA 之細胞且另外在部分 B 中耗竭 CD3 陽性細胞）；及 (3) 步驟 3.a 中經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞的製備。

A. 產生及選殖經 EBV 轉型之 B 細胞並針對 RSV F 蛋白結合進行篩選（程序 A）

自可能經由與兒童接觸而曝露於 RSV 之兒童護理人員獲得周邊血液單核細胞（PBMC）。根據製造商之說明書，藉由密度離心經菲科爾泛影鈉（Ficoll Hypaque）分離 PBMC。

1. CD22+分離及 CD22+ B 細胞之活化

使用 CD22 磁性珠粒（Miltenyi，目錄號 130-046-401）及 LS 管柱（Miltenyi，目錄號 130-042-401）自供體 PBMC 分離 3.2×10^6 個 CD22+ B 細胞。將分離之 CD22+ B 細胞以每孔 1×10^6 個細胞培養於 48 孔培養板之含有 10%熱不活化

低 IgG 胎牛血清（FBS，Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，目錄號 SV30010）、1%丙酮酸鈉（Hyclone，目錄號 SH30239.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號 SH30034.01）的 RPMI（Hyclone，目錄號 SH30096.01）中。經選擇多株 B 細胞刺激劑來活化分離之 B 細胞以誘導增殖及抗體產生。

2. IgG+ B 細胞之 EBV 介導性永生化

洗滌 4.5×10^6 個活化之 CD22+ B 細胞且在 4℃下與 40 μL 結合 FITC 之抗 IgM（BD Biosciences，目錄號 555782）、40μL 結合 FITC 之抗 IgD（BDBiosciences，目錄號 555778）及 4μL 結合 FITC 之抗 IgA（Jacksons Immunoresearch，目錄號 309-096-043）抗體一起培育 15 分鐘。用 PBS（含有 0.5% BSA 及 2 mM EDTA）洗滌細胞 1 次且使細胞再懸浮於 90 μL 相同緩衝液中。根據製造商之說明書，藉由使用 10 μL 抗 FITC 磁性珠粒（Miltenyi，目錄號 130-048-701）及 LS 管柱（Miltenyi，目錄號 130-042-401）進行表現 IgM、IgD、IgA 之細胞的陰性選擇來富集 IgG+ B 細胞。

藉由將 1.87×10^6 個 IgG+、CD22+富集 B 細胞與 0.5 ml EBV 上清液（50% v/v 於含 10% FCS 之 RMPI-1640 中，ATCC 目錄號 VR-1492，來自 B95-8 細胞）一起培育 16 小時來進行 B 細胞之整體永生化。感染後，洗滌細胞且再與 24 孔培養板之每孔 0.5×10^6 個經照射之餵養細胞一起培養（10^6 個/毫升）於兩個孔之每一者的含有 10%熱不活化低 IgG 胎牛血清（Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，

目錄號 SV30010）、1%丙酮酸鈉（Hyclone，目錄號 SH30239.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號 SH30034.01）、200 IU/ml rhIL-2（R&D Systems，#202-IL-50）之 RPMI（Hyclone，目錄號 SH30096.01）中 9 天。

3. B 細胞選殖

a. 製備經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞以選殖 B 細胞

使用經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞來幫助維持經 EBV 轉型之 B 細胞的生長。藉由菲科爾分離（Ficoll separation）獲得來自 3 個健康供體之混合物的 PBMC，以 3250 拉德（rads）照射（在 UCSD 穆爾癌症中心（UCSD Moore's Cancer Center）），且使用抗 CD19 磁性珠粒（Miltenyi Biotec，目錄號 130-050-301）及 LD 管柱（Miltenyi Biotec，目錄號 130-091-509）耗竭 B 細胞。簡言之，解凍自菲科爾分離獲得之經冷凍且照射之 PMBC，洗滌兩次且計數。隨後在 300 g 下離心細胞 10 分鐘，且抽出上清液。將細胞集結塊再懸浮於每 10^7 個細胞 80 μl MACS 緩衝液（含 0.5% BSA 及 2 mM EDTA 之 PBS）中且添加 20 μl CD19 微珠（每 10^7 個細胞）。充分混合後，在 4℃下培育細胞 15 分鐘。隨後藉由添加 1-2 mL 緩衝液（每 10^7 個細胞）洗滌細胞，隨後在 300 g 下離心 10 分鐘並抽出上清液。隨後將至多 10^8 個細胞再懸浮於 500 μl 緩衝液中。藉由將 LD 管柱（由覆蓋有塑膠塗層之鐵磁性球體構成以允許快速且平緩地分離細胞）置於 MACS 分離器之磁場中來實現磁性分離。用 2 mL 緩衝液洗滌 LD 管柱且將細胞懸浮液施加於管柱頂部。在添加 2×1 mL 緩衝

液後，當其通過管柱時收集到非 B 細胞。

b. B 細胞選殖

使約 20 個經 EBV 轉型之 B 細胞與多株 B 細胞刺激劑及每孔 50,000 個經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞共培養於 96 孔培養板中且生長 13 天。產生總共 120 個 96 孔培養板。

5. 針對 RSV F 蛋白結合篩選 B 細胞上清液

將各孔之上清液轉移至新的 96 孔培養板中，且用 PBS 洗滌細胞 1 次並在 100 μL 含有 10 μL/mL 2-巯基乙醇之 RLT 緩衝液（Qiagen，目錄號 79216）中冷凍於 -80℃下。在 ELISA 中使用該上清液以判定哪些孔產生能夠結合於 RSV F 蛋白之抗體。簡言之，ELISA 進行如下：（1）如實施例 1 中所述，使用 96 孔半區培養板製備 RSV F 蛋白 ELISA 培養板，其中修改如下：使用抗 RSV mAb（純系 2F7，小鼠腹水流體，目錄號 ab43812，Abcam）作為捕捉抗體且在 4℃下將 RSV F 蛋白與捕捉抗體一起培育隔夜。（2）將來自 2 個孔之每一者的 10 μL B 細胞上清液（總共彙集 20 μL）添加至 96 半孔 ELISA 培養板中且在 37℃下培育 2 小時。使用來自血庫供體池之血漿（在菲科爾泛影鈉分離後收集及冷凍，以 1:1000 稀釋）作為陽性對照組。（3）如上所述洗滌培養板 4 次且向各孔中添加 50 μL 山羊抗人類 Fc IgG HRP 結合抗體（用含 0.05% Tween20 之 PBS 以 1:1000 稀釋）並在 37℃下培育培養板 1 小時。（4）如上所述洗滌培養板 6 次且使用 50 μL 1:1 v/v TMB:過氧化物溶液（Pierce，目錄號 34021）受質進行顯色並顯色 7 分鐘。藉由添加 50 μL 2 N H_2SO_4 立

即停止反應且使用 ELISA 培養板讀取器量測 450 nm 下之吸光度。由大於 0.5 之 OD_{450}（0.5-0.9 為中等結合，>1 為強結合）及超過背景 3 倍之反應指示陽性結合。

為判定兩個彙集孔中何者含有抗 RSV 抗體，針對捕捉之 RSV F 蛋白個別地再測試來自各孔之 20 μL B 細胞上清液（用 PBS/0.05% Tween 20 以 1:2 v/v 稀釋）。

針對 RSV F 溶解物（如實施例 1 中純化）結合篩選總共 18 個培養板（或 1080 個孔）。6 個孔經鑑別為 RSV F 溶解物之結合物。藉由額外 ELISA 再次證實 6 個孔中之 5 個且將其用於藉由 PCR 產生抗 RSV 抗體（下文所述）。

B. 產生及選殖經 EBV 轉型之 B 細胞以及針對 RSV F 蛋白結合進行篩選（程序 B）

自 San Diego 血庫供體獲得周邊血液單核細胞（PMBC）。根據製造商之說明書，藉由密度離心經菲科爾泛影鈉分離 PBMC。

1. CD22+分離及 CD22+ B 細胞之活化

如上文部分 A.1.中所述，使用 CD22 磁性珠粒自供體 PBMC 分離 10.5×10^6 個 CD22+ B 細胞且培養分離之 CD22+ B 細胞並在 24 孔培養板中活化。

2. IgG+ B 細胞之 EBV 介導性永生化

a. 分離 IgG+ B 細胞

洗滌 11.3×10^6 個活化之 CD22+ B 細胞且在 4℃下與 110 μL 生物素結合抗 IgM（BD Biosciences，目錄號 555781）、22 μL 生物素結合抗 IgD（BDBiosciences，目錄號 555777）

及 22 μL 生物素結合抗 IgA（Invitrogen，目錄號 62-7440）及 220 μL 生物素結合抗 CD3（BD Bioscience，目錄號 555331）抗體一起培育 15 分鐘。用 PBS（含有 0.5% BSA 及 2 mM EDTA）洗滌細胞 1 次且使細胞再懸浮於 1.045 mL 相同緩衝液中。根據製造商之說明書，藉由使用 55 μL 抗生物素磁性珠粒（Miltenyi，目錄號 130-048-701）及 LS 管柱（Miltenyi，目錄號 130-042-401）進行表現 IgM、IgD、IgA 及 CD3 之細胞的陰性選擇來富集 IgG+ B 細胞。

b. 製備經照射之餵養細胞以培養經 EBV 轉型之細胞

使用經照射之餵養細胞來幫助維持經 EBV 轉型之 B 細胞的生長。獲得來自 2-3 個健康供體之混合物的 PBMC 且藉由菲科爾分離來分離，以 3300 拉德照射（在 UCSD 穆爾癌症中心）且以每小瓶 5×10^6 個細胞冷凍於含有 10%二甲亞碸之 FBS（Sigma，目錄號 D2650-100）中。在使用之前，解凍一小瓶細胞且用含有 10%熱不活化低 IgG 胎牛血清（Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，目錄號 SV30010）、1%丙酮酸鈉（Hyclone，SH30239.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號 SH30034.01）之 RPMI（Hyclone，目錄號 SH30096.01）洗滌 3 次。計數細胞，以 1×10^6 個細胞/毫升再懸浮且以 48 孔培養板之每孔 0.25×10^6 個細胞塗板。

c. EBV 介導性永生化

藉由將 0.58×10^6 個 IgG+、CD22+富集 B 細胞與 0.5 ml EBV 上清液（50% v/v 於含 10% FCS 之 RMPI-1640 中，ATCC

目錄號 VR-1492，來自 B95-8 細胞）一起培育 16 小時來進行 B 細胞之整體永生化。感染後，洗滌細胞且與 48 孔培養板之每孔 0.5×10^6 個經照射之餵養細胞一起培養（0.58×10^6 個/0.5 毫升）於一個孔之含有 10%熱不活化低 IgG 胎牛血清（Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，目錄號 SV30010）、1%丙酮酸鈉（Hyclone，目錄號 SH30239.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號 SH30034.01）之 RPMI（Hyclone，目錄號 SH30096.01）中。48 小時後，添加 200 IU/ml rhIL-2（R&D Systems，目錄號 202-IL-50）且再培養細胞 7 天。

3. B 細胞選殖

a. 製備經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞以選殖 B 細胞

製備經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞以選殖 B 細胞。獲得來自 5-6 個健康供體之膚色血球層且在周圍溫度下儲存隔夜。藉由菲科爾分離來分離 PBMC，且使用抗 CD19 磁性珠粒（Miltenyi Biotec，目錄號 130-050-301）及 LD 管柱（Miltenyi Biotec，目錄號 130-042-901）耗竭 B 細胞。

簡言之，解凍自菲科爾分離獲得之經冷凍 PMBC，洗滌兩次且計數。隨後在 300 g 下離心細胞 10 分鐘，且抽出上清液。將細胞集結塊再懸浮於每 10^7 個細胞 80 μl MACS 緩衝液（含 0.5% BSA 及 2 mM EDTA 之 PBS）中且添加 20 μl CD19 微珠（每 10^7 個細胞）。充分混合後，在 4℃下培育細胞 15 分鐘。隨後藉由添加 1-2 mL 緩衝液（每 10^7 個細胞）洗滌細胞，隨後在 300 g 下離心 10 分鐘並抽出上清液。隨

後將至多 10^8 個細胞再懸浮於 500 μl 緩衝液中。藉由將 LD 管柱（由覆蓋有塑膠塗層之鐵磁性球體構成以允許快速且平緩地分離細胞）置於 MACS 分離器之磁場中來實現磁性分離。用 2 mL 緩衝液洗滌 LD 管柱且將細胞懸浮液施加於管柱頂部。在添加 2×1 mL 緩衝液後，當其通過管柱時收集到非 B 細胞。在 300 g 下離心細胞 10 分鐘且以 5×10^6 個細胞/毫升再懸浮於含有 2%低 IgG 胎牛血清之 PBS 中。以 4000 拉德照射細胞（在 UCSD 穆爾癌症中心），在 300 g 下離心 6 分鐘，再懸浮於 90%低 IgG FBS 及 10%二甲亞碸（DMSO，25×10^6 個細胞/毫升）中且冷凍於液氮中來儲存。

在使用之前，解凍細胞且用含有 10%熱不活化低 IgG 胎牛血清（Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，目錄號 SV30010）、1%非必需胺基酸（Hyclone，目錄號 SH30238.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號 SH30034.01）之伊思考夫改良杜爾貝科培養基（Iscove's Modified Dulbeccos Medium）（IMDM，Hyclone #SH30228.01）洗滌三次。

b. B 細胞選殖

將約 100 個經 EBV 轉型之 B 細胞與多株 B 細胞刺激劑及每孔 50,000 個經照射之 B 細胞耗竭餵養細胞共培養於 96 孔培養板中且於含有 10%熱不活化低 IgG 胎牛血清（Invitrogen，目錄號 16250-078）、1%抗生素（Hyclone，目錄號 SV30010）、1%非必需胺基酸（Hyclone，目錄號 SH30238.01）及 1% L-麩醯胺酸（Hyclone，目錄號

SH30034.01）之 IMDM（Hyclone，目錄號 SH30228.01）中生長 13 天。產生總共 120 個 96 孔培養板。

4. 針對 RSV F 蛋白結合篩選 B 細胞上清液

藉由 ELISA 篩選各孔之上清液以判定哪些孔產生能夠結合於 RSV F 蛋白之抗體。如上文部分 A.5.中所述在塗佈有 RSV F 蛋白之 96 孔半區 ELISA 培養板中進行 ELISA(如實施例 1 中所述)。如上文所述，為判定兩個彙集孔中何者含有抗 RSV 抗體，針對捕捉之 RSV F 蛋白個別地再測試來自各孔之 20 μL B 細胞上清液（用 PBS/0.05% Tween 20 以 1:2 v/v 稀釋）。

針對 RSV F 溶解物（如實施例 1 中純化）結合篩選總共 120 個培養板（或 7200 個孔）。29 個孔經鑑別為 RSV F 溶解物之結合物。藉由額外 ELISA 再次證實 25 個孔中之 10 個且將其用於藉由 PCR 產生抗 RSV 抗體（下文所述）。

C. 藉由 PCR 產生抗 RSV 抗體

針對產生結合於 RSV F 蛋白之抗體初始篩選經 EBV 轉型之 B 細胞後，藉由 PCR 自 B 細胞 RNA 擴增編碼個別抗體之基因。選擇來自上文部分 A 之鑑別為命中的 5 個孔用於選殖。選擇上文部分 B 中之鑑別為命中的 10 個孔用於選殖。

1. RNA 萃取

根據製造商之說明書，使用 RNeasy 微套組（Qiagen，目錄號 1402-2408）自 B 細胞萃取 RNA(對於對應於 RSV F 蛋白之陽性結合物的各孔)，其中修改如下：1）將 B 細胞

冷凍於 100 μL 含 β-巰基乙醇（每毫升緩衝液 10 μL）之 RLT 緩衝液中；2）不對細胞進行均質化；3）用 70%乙醇（於無 RNA 酶之水中）使 RNA 沈澱；及 4）根據製造商之補充方案，「管柱內」進行 DNA 酶處理。將 RNA 洗提至 26 μL 之最終體積。

2. 第一股 cDNA 合成

RNA 萃取後，根據 Superscript III（Invitrogen；目錄號 19090-051）第一股合成方案產生 cDNA。簡言之，將 8 μl RNA（如上文所述分離）、1 μl 寡聚物 dT 引子及 1 μl dNTP 組合於無菌 0.2 mL 管中且在 65℃下培育 5 分鐘，隨後在冰上培育 1 分鐘。隨後，將 2 μl 0.1 mM DTT、4 μl 25 mM $MgCl_2$、2 μl RT 緩衝液、1 μl RNaseOut 及 1 μl SuperScript III RT 添加至管中，且在 50℃下培育反應混合物 50 分鐘，隨後在 85℃下培育 15 分鐘。立即使用 cDNA 或冷凍於-80℃下以供長期儲存。

3. 藉由 PCR 擴增分離 IgG 重鏈及 κ 及 λ 輕鏈基因

藉由 PCR 擴增自 B 細胞第一股 cDNA 合成反應（參見上文）產生 IgG 重鏈及 κ 及 λ 輕鏈。藉由單步 PCR 擴增 κ 輕鏈基因，而使用兩步、巢式 PCR 方法擴增重鏈基因及 λ 輕鏈基因。隨後使用「重疊 PCR」將擴增之重鏈及輕鏈基因連接於單一卡匣中。

步驟 I.擴增 IgG 重鏈基因及 λ 輕鏈基因

在步驟 I，重鏈 A 中，使用藉由第一股合成（參見上文）所產生之 2 μL cDNA 作為模板以藉由 PCR 個別地擴增 IgG

重鏈。在此步驟中，使用步驟 I 引子池（參見下表 3A）。反應條件如下：

PCR 步驟 I：重鏈 A：

試劑	μL
H_2O	16
10×緩衝液	2.5
10×增強劑緩衝液	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
cDNA	2.0
VH 池前導序列（各 9 μM）	0.5
VH 反向池（20 μM）	0.25
Pfx50	0.5
	25

或者，在步驟 I，重鏈 B 中，使用藉由第一股合成（參見上文）所產生之 2.5 μL cDNA 作為模板以藉由 PCR 個別地擴增 IgG 重鏈。在此步驟中，對於正向引子使用相同之步驟 I 引子池且使用 VH γ-1（a/b）反向作為反向引子（參見下表 3A）。反應條件如下：

PCR 步驟 I：重鏈 B：

試劑	μL
H_2O	15.5
10×緩衝液	2.5
10×增強劑緩衝液	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75

cDNA	2.5
VH 池前導序列（各 9 μM）	0.5
VH-g1(a/b)-REV（20 μM）	0.25
Pfx50	0.5
	25

在步驟 I，λ輕鏈中，使用藉由第一股合成（參見上文）所產生之 2.5 μL cDNA 作為模板以藉由 PCR 個別地擴增 IgG 重鏈。在此步驟中，對於正向引子使用步驟 I 引子池且使用 pCALCL(T)-R 作為反向引子（參見下表 3B）。反應條件如下：

PCR 步驟 I：λ輕鏈：

試劑	μL
H_2O	16
10×緩衝液	2.5
10×增強劑緩衝液	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
cDNA	2.0
Vλ池（各 14.2 μM）	0.5
pCALCL(T)-R（20 μM）	0.25
Pfx50	0.5
	25

對於 PCR 反應，實施降落方法（touchdown approach）以向反應擴增添加特異性。在每一降落步驟時，退火溫度每個循環降低 1℃。PCR 熱循環儀條件如下。

1）94℃持續 2 分鐘

2）10 個循環：

94℃持續 15 秒；62℃持續 20 秒（降落）；68℃持續 1 分鐘

3）25 個循環：

94℃持續 15 秒；52℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

4）68℃持續 3 分鐘

5）保持 4℃。

所得反應混合物不經任何進一步純化即可用作步驟 II（參見下文）之模板 DNA。

表 3A.用於擴增 IgG 重鏈基因之步驟 I 引子		
VH 正向引子池：		SEQ ID NO
VH1a	GGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAG	26
VH1b	GCATCCTTTTCTTGGTGGCAGCAC	27
VH1c	GGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAG	28
VH1d	GGATCCTCTTCTTGGTGGGAGCAG	29
VH2a	CTGACCATCCCTTCATGGCTCTTG	30
VH2b	CTGACCACCCCTTCCTGGGTCTTG	31
VH3a	GCTATTTTARAAGGTGTCCAGTGT	32
VH3b	GCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGT	33
VH3c	GCTATTTAAAAAGGTGTCCAATGT	34
VH4a	CTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTC	35
VH5a	CTCCTGGCTGTTCTCCAAGGAGTC	36
VH 反向引子池：		SEQ ID NO
VH-g 1- REV	ACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTGTCC	37
VH-g 2- REV	TTTGCGCTCAACTGTCTTGTCCACCTTG	38
VH-g 3- REV	TTTGAGCTCAACTCTCTTGTCCACCTTG	39
VH-g 4- REV	ATATTTGGACTCAACTCTCTTGTCCACC	40
反向引子：		SEQ ID NO
VH-g1(a/b)-REV	ACAAGATTTGGGCTCAACTYTCTTGTCC	383

表 3B.用於擴增 λ 輕鏈基因之步驟 I 引子		
正向引子池：		SEQ ID NO
5' L Vλ 1	GGTCCTGGGCCCAGTCTGTGCTG	384
5' L Vλ 2	GGTCCTGGGCCCAGTCTGCCCTG	385

表 3B.用於擴增λ輕鏈基因之步驟 I 引子		
5' L Vλ3	GCTCTGTGACCTCCTATGAGCTG	386
5' L Vλ4/5	GGTCTCTCTCSCAGCYTGTGCTG	387
5' L Vλ6	GTTCTTGGGCCAATTTTATGCTG	388
5' L Vλ7	GGTCCAATTCYCAGGCTGTGGTG	389
5' L Vλ8	GAGTGGATTCTCAGACTGTGGTG	390
反向引子：		SEQ ID NO
pCALCL(T)-R	CTCCTTATTAATTAATTATGAGCATTCTGYAKGG GCMAYTGTC	80

步驟 II.擴增重鏈及輕鏈基因

在步驟 II 中，使用來自步驟 I 之重鏈及 λ 輕鏈反應混合物作為第二輪 PCR 反應之模板，該等反應使用自每一鏈之構架 1 區至恆定區（重鏈為 C_H1，輕鏈為 C_L）末端擴增之正向及反向引子池。

重鏈正向引子（參見表 4）經設計成引入 SfiI 限切位點（SEQ ID NO:41）。反應條件如下：

PCR II：重鏈

試劑	μL
H_2O	12.75
10×緩衝液	2.5
10×增強劑	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
步驟 I 反應	2.5
pCAL24VH-F 池（2 μM）	2.5
CH1-R 池-Sfi（20 μM）	1
Pfx50	0.5
	25

λ 輕鏈正向引子（參見表 6）經設計成引入 SfiI 限切位

點（SEQ ID NO:41）。反應條件如下：

PCR II：λ輕鏈

試劑	μL
H_2O	15.5
10×緩衝液	2.5
10×增強劑	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
步驟 I 反應	2.5
Vλ 引子池（2 μM）	2.5
pCALCL(T)R（20 μM）	1
Pfx50	0.5
	25

用於步驟 II 反應之 PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）30 個循環：

94℃持續 15 秒；52℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

3）68℃持續 3 分鐘

4）保持 4℃。

為擴增 κ 輕鏈基因，使用藉由第一股合成（參見上文）所產生之 2 μL cDNA 作為模板以藉由 PCR 個別地擴增 IgG κ 輕鏈。使用輕鏈 κ 正向引子（參見表 5）作為引子池且將其設計成引入 SfiI 限切位點（SEQ ID NO:41）。

反應條件如下：

PCR II：κ 輕鏈

試劑	μL
H_2O	16
10×緩衝液	2.5
10×增強劑	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
第一股 cDNA	2
Vκ 引子池（9.1 μM）	0.5
pCALCK(G)L（20 μM）	0.25
Pfx50	0.50
	25

用於步驟 II 反應之 PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）35 個循環：

94℃持續 15 秒；54℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

3）68℃持續 3 分鐘

4）保持 4℃。

擴增後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離 PCR 反應產物且藉由凝膠萃取（Qiagen 凝膠萃取套組；目錄號 28706）來純化對應於重鏈（675 bp）及輕鏈（650 bp）之條帶。用 30 μl 洗提 PCR 產物。

表 4.用於擴增 IgG 重鏈基因之引子		
正向引子池		SEQ ID NO
pCal30 VH1a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTKCAGCTGGTGCAG	42
pCal30 VH1b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTCCAGCTTGTGCAG	43
pCal30 VH1c	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCASAGGTCCAGCT	44

表 4.用於擴增 IgG 重鏈基因之引子		
	GGTACAG	
pCal30 VH1d	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACARATGCAGCT GGTGCAG	45
pCal30 VH2a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGATCACCTT GAAGGAG	46
pCal30 VH3a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCT GGTGGAG	47
pCal30 VH4a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGSTGCAGCT GCAGGAG	48
pCal30 VH4b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTGCAGCT ACAGCAG	49
pCal30 VH5a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCT GGTGCAG	50
pCal30 VH6	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTACAGCT GCAGCAG	51
pCal30 VH7	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTSCAGCT GGTGCAA	52
反向引子池		SEQ ID NO
VHII-g1-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCACAAGATTTGGGCT CAACTTTC	53
VHII-g2-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCTTTGCGCTCAACTG TCTTGTCC	54
VHII-g3-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCTTTGAGCTCAACTC TCTTGTCC	55
VHII-g4-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCATATTTGGACTCAAC TCTCTTG	56

表 5.用於擴增 κ 輕鏈基因之引子		
正向引子池		SEQ ID NO
VK1a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGATGACCC AG	57
VK1b	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGTTGACCC AG	58
VK1c	AAggcccagccggccatggccgccggtGCCATCCGGTTGACCC AG	59
VK2a	AAggcccagccggccatggccgccggtGATATTGTGATGACYC AG	60
VK3a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACGC AG	61
VK3b	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACAC AG	62
VK3c	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATAGTGATGACGC AG	63
VK4a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCGTGATGACCC AG	64
VK5a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAACGACACTCACG CAG	65
VK6a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGCTGACTC	66

表 5.用於擴增 κ 輕鏈基因之引子		
	AG	
VK6b	AAggcccagccggccatggccgccggtGATGTTGTGATGACAC AG	67
反向引子		SEQ ID NO
pCALCK (G) L	CTCCTTATTAATTAATTAGCACTCTCCCCTGTTGAA GCTCTTTG	68

表 6.用於擴增 λ 輕鏈基因之引子		
正向引子池		SEQ ID NO
VL1-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGT CTGTGCTGACKCAGCC	69
VL2-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGT CTGCCCTGACTCAGCC	70
VL3A-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCCTA TGAGCTGACWCAGCY	71
VL3B-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCTT CTGAGCTGACTCAGGAC	72
VL3C-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCCTA TGWGCTGACTCAGCC	73
VL4A-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCTGC CTGTGCTGACTCAGCCC	74
VL4B-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGC YTGTGCTGACTCAATCR	75
VL5/9-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGS CTGTGCTGACTCAGCCR	76
VL6-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTAATTT TATGCTGACTCAGCCC	77
VL7/8-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGR CTGTGGTGACTCAGGAG	78
VL10-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGG CAGGGCTGACTCAGCCA	79
反向引子		SEQ ID NO
pCALCL(T)-R	CTCCTTATTAATTAATTATGAGCATTCTGYAKGGGC MAYTGTC	80

步驟 III.重疊 PCR

在步驟 III 中，步驟 II 中所產生之重鏈及輕鏈 DNA 區段：1）在重疊反應中與黏接於輕鏈 3'端及重鏈 5'端之 Fab 連接子（參見下表 7）連接；及 2）用 Sfi 正向及反向引子（參見下表 7）擴增，從而允許擴增含有輕鏈-連接子-重鏈

之 1200 個鹼基對（bp）的抗體片段。

使用 FabLinker-Rev 或 FabLinker-Rev-IT*引子(參見下表 7）自 2g12/pCAL 載體（SEQ ID NO:81）擴增 Fab κ 連接子。用於形成 Fab κ 連接子之 PCR 反應條件如下：

Fab κ 連接子

試劑	μL
H_2O	19.75
10×緩衝液	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
2g12/pCAL 載體（10 ng）	1
FabLinkerCK-Fwd（20 μM）	0.25
反向引子（20 μM）	0.25
Pfx50	0.5
	25

自 28d11/pCAL 載體（SEQ ID NO:1636）擴增 Fab λ 連接子。用於形成 Fab κ 連接子之 PCR 反應條件如下：

Fab λ 連接子

試劑	μL
H_2O	35.5
10×緩衝液	5
10×增強劑	5
dNTP（各 10 mM）	1.5
28d11/pCAL 載體（10 ng）	1
FabLinkerCλ-Fwd（20 μM）	0.5

FabLinker-Rev IT*（20 μM）	0.5
Pfx50	0.5
	25

用於形成 Fab 連接子之 PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）30 個循環：

94℃持續 15 秒；54℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

3）68℃持續 3 分鐘

4）保持 4℃。

在 1%瓊脂糖凝膠上進行 PCR 反應且根據 Qiagen 凝膠萃取方案對 120 bp 連接子進行凝膠萃取。每一重疊反應使用 2 μl 經純化連接子。

用於重疊之 PCR 反應條件如下（在最初 15 個循環後將 Sfi F/R 引子添加至 PCR 反應中）：

PCR III：重疊

試劑	μL
H_2O	24.5
10×緩衝液	5
10×增強劑	5
dNTP（各 10 mM）	1.5
輕鏈產物	5
重鏈產物	5
連接子	2
Sfi F/R 引子（20 μM）	1

Pfx50 1

50

PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）15 個循環：

94℃持續 15 秒；68℃持續 1 分鐘；

添加 Sfi F/R 引子（1 μL），隨後：

3）94℃持續 2 分鐘

4）30 個循環：

94℃持續 15 秒；60℃持續 20 秒；68℃持續 2 分鐘

5）68℃持續 3 分鐘

6）保持 4℃。

擴增後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離總 50 μl PCR 重疊反應產物輕鏈-連接子-重鏈中之 10 μl 以測定尺寸且藉由 Qiagen PCR 純化套組（Qiagen；目錄號 28106）將剩餘 40 μl PCR 產物純化至 30 μl 總體積。簡言之，向 PCR 產物中添加 5 倍 PCR 反應體積之 PBI 緩衝液。使混合物結合於 QIA 旋轉管柱且用 PE 緩衝液洗滌兩次。用 30 μl 洗提樣品且高速旋轉 1.5 分鐘以洗提所有 30 μl。約 1 μg 重疊產物為每 50 μl 重疊反應之典型產量。

表 7.步驟 III 寡核苷酸		
寡核苷酸		SEQ ID NO
FabLinker CK-Fwd	GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTAATTAATTAATAAG GAG	82
FabLinker-Rev	TGCGGCCGCCTGCGCTACGGTAGCAAAGCCAGCCAGT GCCAC	83
FabLinker	GACARTKGCCCMTRCAGAATGCTCATAATTAATTAATA	392

Cλ-Fwd	AGGAGGATATAATTATGAAAAAG	
FabLinker-Rev-IT*	TGCGGCCGCCTACGCTACGGTAGCAAAGCCAGCCAGTGCCAC	393
Sfi 正向	TCGCggcccagccggccatggc	84
Sfi 反向	TGCGGCCGGCCTGGCCGA	85

步驟 IV.用 Sfi 消化且選殖至 pCAL 或 pCAL IT*表現載體中

重疊 PCR 反應及 PCR 產物純化後，用 SfiI 消化反應產物。向 30 μl 洗提物（參見上文）中添加以下各物以進行消化：

4 μl　　反應緩衝液 2（New England Biolabs）

0.4 μl　　BSA

1.6 μl　　SfiI 酶（New England Biolabs）

4 μl　　H_2O

40 μl 總體積

在 37℃下培育反應物 1 小時。消化後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離經消化之重疊產物且藉由凝膠萃取（Qiagen，凝膠萃取純化套組，目錄號 28706）來純化對應於抗體（約 1.45 kB）之條帶。簡言之，用 500 μl 緩衝液 QC（Qiagen）消化凝膠切片。將 150 μl 異丙醇添加至消化物中且將樣品施加於 QiaSpin 管柱上。用緩衝液 PE（Qiagen）洗滌管柱兩次且用 30 μl EB 緩衝液（Qiagen）洗提樣品。自約 1 μg PCR 重疊產物回收約 15 ng/μl 經消化之樣品。

最後，將經消化之重疊產物接合於 pCAL（SEQ ID NO:86）或 pCAL IT*（SEQ ID NO:394）細菌表現載體中。接合反應條件如下：

25 ng	經 SfiI 消化之 pCAL 或 pCAL IT*載體
25 ng	經消化之重疊產物
2 μl	T4 接合酶反應緩衝液
1 μl	T4 接合酶（NEB 目錄號 MC202L，400,000 單元/毫升）

用 H_2O 調整至 20 μl 總體積。

在室溫下使樣品接合 1 小時。用 4 μl H_2O 稀釋 1 μl 接合物，隨後進行轉移。

步驟 V.轉移至大腸桿菌中

接合後，將接合產物轉移至 DH5α 最大效率細胞（Invitrogen；目錄號 18258；基因型：F- ϕ80*lac*ZΔM15 Δ(*lac*ZYA-*arg*F) U169 *rec*A1 *end*A1 *hsd*R17 (rk-, mk+) *pho*A *sup*E44 λ- *thi*-1 *gyr*A96 *rel*A1）中。簡言之，將 1 μl 接合產物（1/5 稀釋液）添加至 50 μl DH5α 中且在冰上培育 30 分鐘。藉由在 42℃下熱休克 45 秒，隨後在冰上 2 分鐘來實現轉移。添加 0.9 mL SOC 培養基且在 37℃下在震盪下回收細胞持續 1 小時。將細胞塗於補充有羧苄青黴素（100 μg/mL）及 20 mM 葡萄糖之 LB 培養板上。在 37℃下培育培養板隔夜。

步驟 VI.選擇個別群落。

對於每次抗體擴增，選擇總共 88 個個別群落且使其在 37℃下於 96 孔培養板之 1 mL 補充有 1 羧苄青黴素（100 μg/mL）之超級肉湯（Super Broth，SB）中生長 2 小時。藉由將 500 μl 每一培養物轉移至含 500 μl 補充有 40 mM 葡萄

糖（最終 20 mM）及 100 μg/ml 羧苄青黴素之 SB 的另一 96 孔格式細菌培養板中來產生子培養板。向原始或母培養板中饋送 500 μl 補充有 100 μg/ml 羧苄青黴素之 SB。在 30℃下使原始培養板生長隔夜且在 37℃下使子培養板（含有葡萄糖）生長隔夜。將來自 30℃培養板之細胞溶解物用於細菌 ELISA（參見以下實施例 4）且將 37℃培養板培養物用於少量製備型 DNA 製備（Qiagen）。

總結

使用 κ 輕鏈引子擴增來自上文部分 A 之鑑別為命中的 5 個孔且將其選殖至 pCAL 表現載體中。用 κ 輕鏈引子擴增上文部分 B 之鑑別為命中的 10 個孔且將其選殖至 pCAL IT* 表現載體中。另外用 λ 輕鏈引子擴增一個孔且將其選殖至 pCAL IT*表現載體中。

實施例 3

藉由單細胞分選分離抗 RSV Fab 抗體

在此實施例中，自 CD19/CD27/IgG 陽性細胞分離抗 RSV 抗體。藉由以下獲得 CD19/CD27/IgG 陽性細胞：1）B 細胞分離；及 2）FACS 單細胞分選。隨後使用經分選之細胞分離 RNA，將其用作試管內產生 Fab 抗體之模板。

B 細胞分離

使用 B 細胞分離套組（Miltenyi Biotec，目錄號 130-091-151）自 PBMC（自不記名血庫供體收集）分離 B 細胞。使用該套組，藉由磁性標記及耗竭表現 CD2、CD14、CD16、CD36、CD43 及 CD235a 之細胞（活化之 B 細胞、

血漿細胞及 $CD5^+$ B-1a 細胞）及非 B 細胞（例如 T 細胞、NK 細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、粒細胞及類紅血球細胞）來分離高純度 B 細胞。根據製造商之方案，藉由使用作為初級標記劑之生物素結合單株抗體之混合物（生物素-抗體混合物）及作為第二標記劑之與微珠結合的抗生物素單株抗體（抗生物素微珠）來間接地磁性標記非 B 細胞。隨後藉由磁性分離自純靜息 B 細胞移除非 B 細胞。

簡言之，解凍自菲科爾分離獲得之經冷凍 PMBC，洗滌兩次且計數。隨後在 300 g 下離心細胞 10 分鐘，且抽出上清液。使細胞集結塊再懸浮於 40 μl MACS 緩衝液（每 10^7 個細胞）中且添加 10 μl 生物素-抗體混合物（每 10^7 個細胞）。充分混合後，在 4℃下培育細胞 10 分鐘。培育期後，添加 30 μl 緩衝液（每 10^7 個細胞）及 20 μl 抗生物素微珠（每 10^7 個細胞）。充分混合後，在 4℃下培育細胞 15 分鐘。隨後藉由添加 1-2 mL 緩衝液（每 10^7 個細胞）洗滌細胞，隨後在 300 g 下離心 10 分鐘並抽出上清液。隨後將至多 10^8 個細胞再懸浮於 500 μl 緩衝液中。

藉由將 LS 管柱（由覆蓋有塑膠塗層之鐵磁性球體構成以允許快速且平緩地分離細胞）置於 MACS 分離器之磁場中來實現磁性分離。用 3 mL 緩衝液洗滌 LS 管柱且將細胞懸浮液施加於管柱頂部。在添加 3×3 mL 緩衝液後，當其通過管柱時，收集未經標記之 B 細胞。

單細胞分選

在此實施例中，藉由抗原特異性，使用 FACSAria 流式

細胞儀（BD Biosciences）分選分離之B細胞。所選細胞呈CD19/CD27/IgG陽性。按照製造商說明書（分子探針，A-20186），用Alexa Fluor 647標記RSV-F抗原。

簡言之，將分離之B細胞等分試樣至16個各別管中。14個管接受1×10^5個細胞且用於測定FACSAria上之光倍增器設置及分選參數。用Alexa Fluor 647/RSV-F以20 nM之最終濃度標記其餘1.8×10^6個細胞。在添加抗體前15分鐘，將經標記蛋白質添加至樣品中。使用1:20稀釋度之CD19及CD27抗體，而使用1:50稀釋度之IgG抗體。添加Alexa Fluor 647/RSV-F蛋白及抗體後，在冰上培育管30分鐘且隨後洗滌兩次。使用FACSAria流式細胞儀（BD Biosciences）實現單細胞分選。該等標記包括PE-Cy5（抗人類CD19）、PE-Cy7（抗人類CD27）、PE（山羊抗人類IgG Fcg）、Pacific Blue（小鼠抗人類CD3）、FITC（小鼠抗人類IgD、小鼠抗人類IgM、小鼠抗人類IgA及小鼠抗人類CD14）、碘化丙啶及Alexa Fluor 647（經標記RSV-F蛋白）。

藉由首先去除死細胞，隨後排除CD3陽性細胞來進行細胞分選。進一步鑑別CD19及CD27陽性細胞且在此群體中針對IgG Fcγ表現對細胞進行閘控。自剩餘細胞中去除表現IgD、IgM及IgA之細胞。最後，針對RSV-F結合分選CD19/CD27/IgG Fcγ陽性細胞且使每一陽性B細胞沈積於96孔培養板之含有2 μl cDNA反應緩衝液（Superscript III 10×緩衝液，Invitrogen；目錄號19090-051）、0.5 μl RNaseOUT及7.5 μl無菌水之個別孔中。將培養板儲存於

-80℃下直至進一步處理。

第一股 cDNA 合成

分選後，根據 Invitrogen 第一股合成方案，在各孔中個別地產生 cDNA。簡言之，向各孔中添加 0.5 μl 10% NP-40、1 μl 寡聚物 dT 引子及 1 μl dNTP 且在 65℃下培育培養板 5 分鐘，隨後在冰上培育 1 分鐘。隨後，添加 2 μl DTT、4 μl $MgCl_2$ 及 1 μl SuperScript III RT 且在 50℃下培育反應混合物 1 小時，隨後在 85℃下培育 5 分鐘。立即使用 cDNA 或冷凍於-80℃下以供長期儲存。

IgG 重鏈及 κ 輕鏈擴增

隨後藉由 PCR 之四個連續步驟產生 IgG 重鏈及 κ 輕鏈。

步驟 1.擴增

在步驟 I 中，使用第一股合成（參見上文）所產生之 2.5 μL cDNA 作為模板以藉由 PCR 個別地擴增 κ 輕鏈及 IgG 重鏈。在此步驟中，使用步驟 I 引子池（參見下表 8 及 9）。反應條件如下：

PCR 步驟 I：

H_2O	16
10×緩衝液	2.5
10×增強劑緩衝液	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
cDNA	2.5
步驟 I 池（各 20 μM）	0.25
反向引子（20 μM）	0.25

Pfx50 0.25

25 μL

PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）10 個循環：

94℃持續 15 秒；62℃持續 20 秒（降落）；68℃持續 1 分鐘

3）40 個循環：

94℃持續 15 秒；52℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

4）68℃持續 3 分鐘

5）保持 4℃。

反應混合物不經任何進一步純化即可用作步驟 II（參見下文）之模板 DNA。

表 8.用於擴增 κ 輕鏈之步驟 I 引子		
正向引子池		SEQ ID NO
5' LVκ1/2	ATGAGGSTCCCYGCTCAGCTGCTGG	87
5' LVκ3	CTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAG	88
5' LVκ4	ATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTG	89
反向引子		SEQ ID NO
VK-Rev	GCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	90

表 9.用於擴增 IgG 重鏈之步驟 I 引子		
正向引子池		SEQ ID NO
5' L-VH1	ACAGGTGCCCACTCCCAGGTGCAG	91
5' L-VH3	AAGGTGTCCAGTGTGARGTGCAG	92
5' L-VH4/6	CCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAG	93
5' L-VH5	CAAGGAGTCTGTTCCGAGGTGCAG	94
反向引子		SEQ ID NO
3' CγCH1	GGAAGGTGTGCACGCCGCTGGTC	95

步驟 II.擴增

在步驟 II 中，使用來自步驟 I 之反應混合物作為第二 PCR 反應之模板，該等反應對於輕鏈或重鏈分別使用正向及反向引子池。此等反應自每一鏈之構架 1 區擴增 DNA。輕鏈正向引子(參見表 10)經設計成引入 SfiI 限切位點(SEQ ID NO:41)。反應條件如下：

PCR II：輕鏈

H_2O	15.75
10×緩衝液	2.5
10×增強劑	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
步驟 I 反應	2.5
Vk 引子池（9.1 μM）	0.5
pCALCK(G)L（20 μM）	0.25
Pfx50	0.25
	25 μL

重鏈正向引子（參見表 11）經設計成引入 SalI 限制性部分（SEQ ID NO:96）。反應條件如下：

PCR II：重鏈

H_2O	14.25
10×緩衝液	2.5
10×增強劑	2.5
dNTP（各 10 mM）	0.75
步驟 I 反應	2.5

pCAL24VH-F 池（2 μM） 2

SalI JH-Rev 池（20 μM） 0.25

Pfx50 0.25

25 μL

PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）50 個循環：

94℃持續 15 秒；54℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

3）68℃持續 3 分鐘

4）保持 4℃。

擴增後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離 PCR 反應產物且藉由凝膠萃取（Qiagen）來純化對應於重鏈（400 bp）及輕鏈（650 bp）之條帶。

表 10.用於擴增 κ 輕鏈之引子		
正向引子池		SEQ ID NO
VK1a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGATGACCCAG	57
VK1b	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGTTGACCCAG	58
VK1c	AAggcccagccggccatggccgccggtGCCATCCGGTTGACCCAG	59
VK2a	AAggcccagccggccatggccgccggtGATATTGTGATGACYCAG	60
VK3a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACGCAG	61
VK3b	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACACAG	62
VK3c	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATAGTGATGACGCAG	63
VK4a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCGTGATGACCCAG	64
VK5a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAACGACACTCACGCAG	65
VK6a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGCTGACTCAG	66
VK6b	AAggcccagccggccatggccgccggtGATGTTGTGATGACACAG	67
反向引子		SEQ ID NO
pCALCK (G) L	CTCCTTATTAATTAATTAGCACTCTCCCCTGTTGAAGCT CTTTG	68

表 11.用於擴增 IgG 重鏈之引子		
正向引子池		SEQ ID NO
pCal30 VH1a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTKCAGCT	42

表 11.用於擴增 IgG 重鏈之引子		
	GGTGCAG	
pCal30 VH1b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTCCAGCTTGTGCAG	43
pCal30 VH1c	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCASAGGTCCAGCTGGTACAG	44
pCal30 VH1d	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACARATGCAGCTGGTGCAG	45
pCal30 VH2a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGATCACCTTGAAGGAG	46
pCal30 VH3a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGGTGGAG	47
pCal30 VH4a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGSTGCAGCTGCAGGAG	48
pCal30 VH4b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTGCAGCTACAGCAG	49
pCal30 VH5a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGGTGCAG	50
pCal30 VH6	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTACAGCTGCAGCAG	51
pCal30 VH7	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTSCAGCTGGTGCAA	52
反向引子池		SEQ ID NO
3' SalIJH 1/2/4/5	TGCGAAGTCGACGCTGAGGAGACGGTGACCAG	97
3' SalIJH3	TGCGAAGTCGACGCTGAAGAGACGGTGACCATTG	98
3' SalIJH6	TGCGAAGTCGACGCTGAGGAGACGGTGACCGTG	99

步驟 III.重疊 PCR

在步驟 III 中，步驟 II 中所產生之重鏈及輕鏈 DNA 區段：1）在重疊反應中與黏接於輕鏈 3'端及重鏈 5'端之 Fab 連接子（參見下表 12）連接；及 2）用黏接於輕鏈 5'端之 Sfi 正向引子（參見下表 12）及黏接於重鏈 3'端之 JH 反向引子（參見上表 11）擴增，從而允許擴增含有輕鏈-連接子-重鏈之 1200 個鹼基對（bp）的抗體片段。反應條件如下（連接子如以上實施例 2 中所述產生）：

H_2O	24.5
10×緩衝液	5

10×增強劑	5
dNTP（各 10 mM）	1.5
輕鏈	5
重鏈	5
連接子	2
Sfi F/JH-R 引子（20 μM）	1
Pfx50	1
	50 μL

PCR 熱循環儀條件如下：

用連接子重疊

1）94℃持續 2 分鐘

2）15 個循環：

94℃持續 15 秒；68℃持續 1 分鐘

添加引子

3）94℃持續 2 分鐘

4）30 個循環：

94℃持續 15 秒；60℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

5）68℃持續 3 分鐘

6）保持 4℃。

擴增後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離 PCR 反應產物輕鏈-連接子-重鏈且藉由凝膠萃取（Qiagen）純化。

步驟 IV.引入 C_H1 區

重疊後，用 Sal I 消化經擴增之輕鏈-連接子-重鏈且將其接合於經 Sall 消化之重鏈恆定區 1（$C_H\gamma1$ 區），在重鏈恆

定區之 3'端引入 SfiI 限切位點。接合反應條件如下：

2 μl 接合反應緩衝液

2 μl C_H1

來自步驟 III 之 5 μl 1.2 kB 凝膠純化產物

10 μl 水

1 μl T4 接合酶

在室溫下培育接合反應混合物 30 分鐘。

接合後，藉由 PCR 用 SfiI 正向及反向引子（參見下表 12）擴增全長 Fab，得到 1.45 kb 片段。反應條件如下：

H_2O	31.5
10×緩衝液	5
10×增強劑	5
dNTP（各 10 mM）	1.5
接合反應混合物	5
Sfi F/R 引子（20 μM）	1
Pfx50	1
	50 μL

PCR 熱循環儀條件如下：

1）94℃持續 2 分鐘

2）30 個循環：

94℃持續 15 秒；60℃持續 20 秒；68℃持續 1 分鐘

3）68℃持續 3 分鐘

4）保持 4℃。

反應產物為共同連接於單一卡匣中之輕鏈及重鏈的

1.45 kB 片段。

表 12.步驟 III 及步驟 IV 寡核苷酸		
寡核苷酸		SEQ ID NO
Fab 連接子	GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTAATTAATTAATAAGG AGGatataattatgaaaaagacagctatcgcgattgcaGTGGCACTGGCTG GCTTTGCTACCGTAGCGCAGGCGGCCGCA	100
Sfi 正向	TCGCggcccagccggccatggc	84
Sfi 反向	TGCGGCCGGCCTGGCCGA	85
CH1 片段	gtcgaccaaaggtccgtctgttttcccgctggctccgtcttctaaatctacctctggtggtac cgctgctctgggttgcctggttaaagactacttcccggaaccggttaccgtttcttggaactc tggtgctctgacctctggtgttcacaccttcccggctgttctgcagtcttctggtctgtactctc tgtcttctgttgttaccgttccgtcttcttctctgggtacccagacctacatctgcaacgttaac cacaaaccgtctaacaccaaagttgacaagaaagttgaaccgaaatcttgcctgcgatcg cggccaggccggccgcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacgacgttccgg actacgcttctactagt	101

步驟 V.用 Sfi 消化且選殖至 pCAL 表現載體中

重疊 PCR 反應及 PCR 產物純化後，用 SfiI 消化反應產物。向 30 μl 洗提物（參見上文）中添加以下各物以進行消化：

4 μl　　反應緩衝液 2（New England Biolabs）

0.4 μl　　BSA

1.6 μl　　SfiI 酶（New England Biolabs）

4 μl　　H_2O

40 μl 總體積

在 37℃下培育反應物 1 小時。消化後，在 1%瓊脂糖凝膠上分離經消化之重疊產物且藉由凝膠萃取（Qiagen 凝膠萃取純化套組，目錄號 28706）來純化對應於抗體（約 1.45 kB）之條帶。簡言之，用 500 μl 緩衝液 QC（Qiagen）消化凝膠切片。將 150 μl 異丙醇添加至消化物中且將樣品施加

於 QiaSpin 管柱上。用緩衝液 PE（Qiagen）洗滌管柱兩次且用 30 μlEB 緩衝液（Qiagen）洗提樣品。自約 1 μg PCR 重疊產物回收約 15 ng/μl 經消化之樣品。

最後，將經消化之重疊產物接合於 pCAL 細菌表現載體（SEQ ID NO:86）中。接合反應條件如下：

25 ng	經 SfiI 消化之 pCAL 載體
25 ng	經消化之重疊產物
1 μl	T4 接合酶（NEB 目錄號 MC202L，400,000 單元/毫升）
20 μl	總體積

在室溫下使樣品接合 1 小時。用 4 μl H_2O 稀釋 1 μl 接合物，隨後進行轉移。

步驟 VI.轉移至大腸桿菌中

接合後，將接合產物轉移至 DH5α 最大效率細胞（Invitrogen；目錄號 18258；基因型：F- ϕ80*lac*ZΔM15 Δ(*lac*ZYA-*arg*F) U169 *rec*A1 *end*A1 *hsd*R17 (rk-, mk+) *pho*A *sup*E44 λ- *thi*-1 *gyr*A96 *rel*A1）中。簡言之，將 1 μl 接合產物（1/5 稀釋液）添加至 50 μl DH5α 中且在冰上培育 30 分鐘。藉由在 42℃下熱休克 45 秒，隨後在冰上 2 分鐘來實現轉移。添加 0.9 mL SOC 培養基且在 37℃下在震盪下回收細胞持續 1 小時。將細胞塗於補充有羧苄青黴素（100 μg/mL）及 20 mM 葡萄糖之 LB 培養板上。在 37℃下培育培養板隔夜。

步驟 VII.選擇個別群落。

選擇總共 88 個個別群落且使其在 37℃下於 96 孔培養板之 1 mL 補充有 1 羧苄青黴素（100 μg/mL）之超級肉湯（SB）中生長 2 小時。藉由將 500 μl 每一培養物轉移至含 500 μl 補充有 40 mM 葡萄糖（最終 20 mM）及 100 μg/ml 羧苄青黴素之 SB 的另一 96 孔格式細菌培養板中來產生子培養板。向原始或母培養板中饋送 500 μl 補充有 100 μg/ml 羧苄青黴素之 SB。在 30℃下使原始培養板生長隔夜且在 37℃下使子培養板（含有葡萄糖）生長隔夜。將來自 30℃培養板之細胞溶解物用於細菌 ELISA（參見以下實施例 4）且將 37℃培養板培養物用於少量製備型 DNA 製備（Qiagen）。

實施例 4

抗體結合於 RSV F 蛋白

在此實施例中，藉由 ELISA 測試實施例 2 及 3 中所產生之 Fab 抗體結合於經純化之 RSV F1 溶解物的能力。簡言之，將用 PBS/3% BSA/0.01% Tween20 以總共 1 體積比 3 體積稀釋之 50 μL 細菌細胞溶解物添加至先前塗佈有 RSV F1 溶解物之 96 孔 ELISA 培養板（參見以上實施例 1）中。在 37℃下培育該培養板 2 小時，或者在 4℃下培育隔夜，隨後用洗滌緩衝液（PBS/0.05% Tween20）洗滌 4 次。添加用 PBS/3% BSA/0.01% Tween20 以 1:1000 稀釋之 50 μL 山羊抗人類 IgG F(ab)-HRP 抗體（Jackson Labs，目錄號 109-036-097）且在 37℃下培育培養板 1 小時。用洗滌緩衝液洗滌 6 次後，添加 50 μL 1:1 v/v TMB:過氧化物溶液

(Pierce，目錄號 34021)且使其顯色 7 分鐘。藉由添加 50 μL 2 N H_2SO_4 立即停止反應且使用 ELISA 培養板讀取器量測 450 nm 下之吸光度。由大於 0.5 之 OD_{450} (0.5-0.9 為中等結合，>1 為強結合)及超過背景 3 倍之反應指示陽性結合。

除結合於 RSV F1 溶解物外，亦使用數種陽性及陰性對照抗原。使用來自血庫供體池之血漿(在菲科爾泛影鈉分離後收集及冷凍，以 1:1000 稀釋)作為 RSV F1 溶解物結合之陽性對照組。作為判定每一細菌細胞溶解物含有完整 Fab 之陽性對照組，使用 Affinipure 山羊抗人類 F(ab)2 抗體(1 μg/ml Jackson Immunoresearch，目錄號 109-006-097)來塗佈 96 孔 ELISA 培養板以捕捉完整 Fab。此抗體僅結合於 IgG 抗體之 F(ab)部分。隨後藉由使用抗 HA 過氧化酶(Roche，目錄號 12013819001；表現 Fab 之細菌具有 HA 標籤)偵測 Fab 表現。使用肌動蛋白(1 μg/ml，Sigma 目錄號 A3653)作為 Fab 結合於任何蛋白質之陰性對照組且使用小鼠抗肌動蛋白抗體(1.25 μg/ml， Sigma 目錄號 A3853)及山羊抗小鼠 IgG F(ab)-HRP 抗體(Santa Cruz Biotech，目錄號 SC3697)作為 ELISA 反應之陽性對照組。亦包括小鼠抗 RSV mAb(純系 2F7，小鼠腹水流體，目錄號 ab43812，Abcam)作為特異性結合於 RSV F 蛋白之陰性對照組，因為此抗體用於使 RSV F 蛋白結合於 ELISA 培養板且因此在篩選人類抗 RSV 抗體期間存在於 ELISA 培養板上。

A.細胞溶解物與由經 EBV 轉型之 B 細胞所產生的 Fab(參見實施例 2，部分 A 及 C，κ 輕鏈，選殖至 pCAL 載體中)

之結合

藉由ELISA測試以上實施例2中所產生之八十八(88)種細胞溶解物之以下能力：1)結合於抗Fab抗體之能力；及2)結合RSV F1溶解物之能力。ELISA證實88種細胞溶解物中有76種對於Fab產生呈陽性，而88種細胞溶解物中有59種結合RSV F溶解物。ELISA證實揭露76種細胞溶解物中有72種實際上產生Fab且初始59種陽性命中中有46種再次證實為RSV F溶解物之結合物。

藉由相應DNA製備物之DNA測序鑑別出三種陽性結合物。測序揭露其均具有同一序列，經鑑別為Fab 58c5，其具有以下輕鏈及重鏈：

Fab 58c5

輕鏈

EIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCQASQDISTYLNWYQQ
KPGQAPRLLIYGASNLETGVPSRFTGSGYGTDFSVTISSLQP
EDIATYYCQQYQYLPYTFAPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:5)

重鏈

QVQLVQSGPGLVKPSQTLALTCNVSGASINSDNYYWT
WIRQRPGGGLEWIGHISYTGNTYYTPSLKSRLSMSLETSQS
QFSLRLTSVTAADSAVYFCAACGAYVLISNCGWFDSWGQG
TQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP

EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC（SEQ ID NO:1）

B.細胞溶解物與由單細胞分選所產生之Fab(參見實施例3)的結合

結果指示實施例3中所產生之88種細胞溶解物中有64種結合RSV F1蛋白。藉由相應DNA製備物之DNA測序鑑別出24種陽性結合物。

所鑑別之一種陽性結合物為Fab sc5，其具有以下輕鏈及重鏈：

Fab sc5

輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIKNYLNWYQ
QKPGKVPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ
PEDFATYSCQQSYNNQLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL
SSPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO:13）

重鏈

QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGDSISGSNWWNW
VRQPPGKGLEWIGEIYYRGTTNYKSSLKGRVTMSVDTSKN
QFSLKLTSVTAADTAVYYCARGGRSTFGPDYYYYMDVWG
RGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC（SEQ ID NO:9）

C.細胞溶解物與由經 EBV 轉型之 B 細胞所產生的 Fab（參見實施例 2，部分 B 及 C，κ 或 λ 輕鏈，選殖至 pCAL IT* 載體中）之結合

對於以下實驗，如上文所述進行 ELISA 檢定，其中修改如下：分別使用以 1:3 稀釋於含有 3% BSA 及 0.01% Tween20 之 PBS 中的表現 58c5 及 sc5 Fab 之細菌上清液作為結合於 RSV F1 溶解物（重組來源）及 HEp2 溶解物（天然 RSV F 來源）之陽性對照組。

Fab 30D8

對於 30D8，藉由 ELISA 測試以上實施例 2 中所產生之 77 種細胞溶解物之以下能力：1)結合於抗 Fab 抗體之能力；及 2）結合 RSV F1 溶解物之能力。ELISA 證實 70 種細胞溶解物對於 Fab 產生呈陽性，而 77 種細胞溶解物中有 63 種結合 RSV F 溶解物。對 8 個純系之 ELISA 證實揭露 8 種細胞溶解物中有 8 種實際上產生 Fab 且所測試之 8 種命中中有 6 種再次證實為 RSV F 溶解物之結合物。對三種陽性結合物測序且其均含有具有以下輕鏈及重鏈之相同抗體（30D8）：

輕鏈

QSVLTQASSVSVAPGQTARITCGANNIGSQNVHWYQQ
KPGQAPVLVVYDDRDRPSGIPDRFSGSNSGNTATLTISRVEA
GDEADYYCQVWDSSRDQAVIFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE

GSTVEKTIAPTECS（SEQ ID NO:395）

重鏈

EVQLLQSGAELKKPGASVKISCKTSGFTFSGHTIAWVR QAPGQGLEWMGWVSTNNGNTEYAQKIQGRVTMTMDTSTS TVYMELRSLTSDDTAVYFCAREWLVMGGFAFDHWGQGTLL TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC（SEQ ID NO:396）

Fab 104E5

對於 104E5，藉由 ELISA 測試以上實施例 2 中所產生之 88 種細胞溶解物之以下能力：1）結合於抗 Fab 抗體之能力；及 2）結合 RSV F1 溶解物之能力。ELISA 證實 15 種細胞溶解物對於 Fab 產生呈陽性，而 88 種細胞溶解物中有 4 種結合 RSV F 溶解物。對 24 個純系之 ELISA 證實揭露 24 種細胞溶解物中有 10 種實際上產生 Fab 且所測試之 24 種命中中有 7 種再次證實為 RSV F 溶解物之結合物。對兩種陽性結合物測序且其均含有具有以下輕鏈及重鏈之相同抗體（104E5）：

輕鏈

DIQMTQSPSSLPASVGDRVTITCRASQNIKTYLNWYQQ KPGRAPKLLISAVSNLQSGVPSRFSGTGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQSFSIPLTFGGGAKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPV

TKSFNRGEC（SEQ ID NO:397）

重鏈

QVQLEQSGAEVKKPGSSVKVSCKPSGGTFDTYTISWV RQAPGQRLEWLGRIIPSLGETNYAHKLQGRVTITADKATSV VYMDLSDLTSEDAAVYYCAFRITGPVDWVWDYGMDVWG QGTTVSVSSASSKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC（SEQ ID NO:398）

Fab 38F10

對於 38F10，藉由 ELISA 測試以上實施例 2 中所產生之 88 種細胞溶解物之以下能力：1）結合於抗 Fab 抗體之能力；及 2）結合 RSV F1 溶解物之能力。ELISA 證實 65 種細胞溶解物對於 Fab 產生呈陽性，而 88 種細胞溶解物中有 40 種結合 RSV F 溶解物。對 16 個純系之 ELISA 證實揭露 16 種細胞溶解物中有 13 種實際上產生 Fab，而所測試之 16 種陽性命中中有 13 種再次證實為 RSV F 溶解物之結合物。對五種陽性結合物測序且其均含有具有以下輕鏈及重鏈之相同抗體（38F10）：

輕鏈

DIQLTQSPPTLSASVGDRVSMTCRASQSISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIQKASNLEDGVPSRFTASGFGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQQYNSYSGLSFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS

QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO:399）

重鏈

EVQLLESGGDVVQPGKSLRLSCTASGFSITDFGIHWVR QAPGKGLEWVALISYNEVNIHYGESVRGRFTISRDIAKNTV YLQMNGLRPEDTGVYFCARDVWEDSWLSLACFQEWGQGS LVVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC（SEQ ID NO:400）

Fab 14G3

對於 14G3，藉由 ELISA 測試以上實施例 2 中所產生之 88 種細胞溶解物之以下能力：1)結合於抗 Fab 抗體之能力；及 2）結合 RSV F1 溶解物之能力。ELISA 證實 71 種細胞溶解物對於 Fab 產生呈陽性，而 88 種細胞溶解物中有 13 種結合 RSV F 溶解物。對 16 個純系之 ELISA 證實揭露 16 種細胞溶解物中有 14 種實際上產生 Fab，且所測試之 16 種陽性命中中有 5 種再次證實為 RSV F 溶解物之結合物。對四種陽性結合物測序且其均含有具有以下輕鏈及重鏈之相同抗體（14G3）：

輕鏈

DVVMTQTPLSLSVTPGEPASISCRSSQSLLDSDDGNTY LDWYLQKPGQSPQLLIYTLSYRASGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEADDVGIYYCMQRMEFPFTFGQGTRLDIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL

QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO:401）

重鏈

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGASISSDNHYWS
WIRQPPGKGLEWIASIYYTGGTNYNPSLKSRLALSIDTSGD
QFSLKLSSVTAADTAVYYCVRGLFFITARPYWYFDLWGRGT
LVAVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC（SEQ ID NO:402）

Fab 90D3

對於90D3，藉由ELISA測試以上實施例2中所產生之88種細胞溶解物之以下能力：1)結合於抗Fab抗體之能力；及2）結合RSV F1溶解物之能力。ELISA證實80種細胞溶解物對於Fab產生呈陽性，而88種細胞溶解物中有2種結合RSV F溶解物。對8個純系之ELISA證實揭露8種細胞溶解物中有7種實際上產生Fab且所測試之8種命中中有3種再次證實為RSV F溶解物之結合物。對兩種陽性結合物測序且其各含有具有以下輕鏈及重鏈之相同抗體（90D3）：

輕鏈

AIRLTQSPSSLSASVGDRVSITCRASQSISNFLNWYQQK
PGRAPKLLISAASSLQGGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE
DFATYYCQQTYISLYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS

PVTKSFNRGEC（SEQ ID NO:403）

重鏈

QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCVGSGFTLKNYEMNW
VRQAPGQGLQYISYISSSGNVVKYVDSVQGRFTISRDNAGN
SLYLQMNNLRAEDTATYYCVRGFSIDKYDSSVDEYWGQGI
AVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC（SEQ ID NO:404）

D.其他抗 RSV 抗體

如以上實施例 2 部分 B 及 C 中所述分離其他三種抗體 Fab 56E11、17C9 及 69F6，使用引子擴增 κ 或 λ 輕鏈。以下闡明重鏈及輕鏈之序列。

Fab 56E11

輕鏈

QAVLTQPPSASGSPGQSVTISCTGTSSDVGGYNYVSWY
QQHPGKAPRLIISEVTKRPSGVPGRFSGSKSGNTASLTVSGL
QAEDEADYYCSSYAGSRHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVT
LFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKA
GVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHE
GSTVEKTIAPAECS（SEQ ID NO:453）

重鏈

EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCSVSGVSINSNNYFWAW
IRQPPGKGLEWIGNIYYGGSTHYNASLQSRVTISVDTSKSQF
SLKLNSVTSADTAVYYCAASESIFWDYYYGLDVWGQGTTV

TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO:452)

Fab 17C9

輕鏈

EIVLTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQNINTWLAWYQQ
KPGKAPKLLIYAASFLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLQP
EDFATYFCQQANSFPRTFGQGTKVEVKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES
VTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:455)

重鏈

QVQLQQWGAGLVRPSETLSLTCAVYGDSFNDYFWTWI
RQTPGKGLEWIGEISHSGSTNYSPSLKSRVTISVDTSKNQFS
LKLSAVTAADTTVYFCARGVRSRPPPSYRGSGSPPYYYHYG
MDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ
ID NO:454)

Fab 69F6

輕鏈

EIVLTQSPSSLSASVGDRVTISCQASQDISNYLNWYQQ
KPGKAPRLLIYDASYLDTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQP
EDFATYYCQQYDDLRGGFTFGPGTKVDVKRTVAAPSVFIFP

PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO:457）

重鏈

QMQLVQSGAEVRKPGESLKIACKGSGYSFTSYWIAWV RQMPGKGLEWLGIIFPNDSDATYSPSFQGQVTMSVDKSIST AYLQWNSLKASDTAVYFCARQYYLGSFESWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSC（SEQ ID NO:456）

分離之Fab的抗體域及CDR區提供於下表13A-13C中。

表13A.分離之Fab的抗體域及VH CDR區					
Ab	**重鏈**	**VH域**	**VH CDR1**	**VH CDR2**	**VH CDR3**
58c5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:1之胺基酸1-125	GASINSDNYYWT (SEQ ID NO:2)	HISYTGNTYYTPSLKS (SEQ ID NO:3)	CGAYVLISNCGWFDS (SEQ ID NO:4)
sc5	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:9之胺基酸1-125	GDSISGSNWWN (SEQ ID NO:10)	EIYYRGTTNYKSSLKG (SEQ ID NO:11)	GGRSTFGPDYYYYMDV (SEQ ID NO:12)
30D8	SEQ ID NO:396	SEQ ID NO:396之胺基酸1-121	GFTFSGHTIA (SEQ ID NO:405)	WVSTNNGNTEYAQKIQG (SEQ ID NO:406)	EWLVMGGFAFDH (SEQ ID NO:407)
104E5	SEQ ID NO:398	SEQ ID NO:398之胺基酸1-125	GGTFDTYTIS (SEQ ID NO:411)	RIIPSLGETNYAHKLQG (SEQ ID NO:412)	RITGPVDWVWDYGMDV (SEQ ID NO:413)
38F10	SEQ ID NO:400	SEQ ID NO:400之胺基酸1-124	GFSITDFGIH (SEQ ID NO:417)	LISYNEVNIHYGESVRG (SEQ ID NO:418)	DVWEDSWLSLACFQE (SEQ ID NO:419)
14G3	SEQ ID NO:402	SEQ ID NO:402之胺基酸1-125	GASISSDNHYWS (SEQ ID NO:423)	SIYYTGGTNYNPSLKS (SEQ ID NO:424)	GLFFITARPYWYFDL (SEQ ID NO:425)
90D3	SEQ ID	SEQ ID	GFTLKNYEM	YISSSGNVVK	GFSIDKYDSSV

	NO:404	NO:404 之胺基酸 1-123	N (SEQ ID NO:429)	YVDSVQG (SEQ ID NO:430)	DEY (SEQ ID NO:431)
56E11	SEQ ID NO:452	SEQ ID NO:452 之胺基酸 1-124	GVSINSNNYFWA (SEQ ID NO:458)	NIYYGGSTHYNASLQS (SEQ ID NO:459)	SESIFWDYYYGLDV (SEQ ID NO:460)
17C9	SEQ ID NO:454	SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133	GDSFNDYFWT (SEQ ID NO:464)	EISHSGSTNYSPSLKS (SEQ ID NO:465)	GVRSRPPPSYRGSGSPPYYHYGMDV (SEQ ID NO:466)
69F6	SEQ ID NO:456	SEQ ID NO:456 之胺基酸 1-118	GYSFTSYWIA (SEQ ID NO:470)	IIFPNDSDATYSPSFQG (SEQ ID NO:471)	QYYLGSFES (SEQ ID NO:472)

表 13B.分離之 Fab 的抗體域及 VL CDR 區					
Ab	**輕鏈**	**VL 域**	**VL CDR1**	**VL CDR2**	**VL CDR3**
58c5	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:5 之胺基酸 1-107	QASQDISTYLN (SEQ ID NO:6)	GASNLET (SEQ ID NO:7)	QQYQYLPYT (SEQ ID NO:8)
sc5	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:13 之胺基酸 1-107	RASQNIKNYLN (SEQ ID NO:14)	AASTLQS (SEQ ID NO:15)	QQSYNNQLT (SEQ ID NO:16)
30D8	SEQ ID NO:395	SEQ ID NO:395 之胺基酸 1-110	GANNIGSQNVH (SEQ ID NO:408)	DDRDRPS (SEQ ID NO:409)	QVWDSSRDQAVI (SEQ ID NO:410)
104E5	SEQ ID NO:397	SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107	RASQNIKTYLN (SEQ ID NO:414)	AVSNLQS (SEQ ID NO:415)	QQSFSIPLT (SEQ ID NO:416)
38F10	SEQ ID NO:399	SEQ ID NO:399 之胺基酸 1-108	RASQSISNWLA (SEQ ID NO:420)	KASNLED (SEQ ID NO:421)	QQYNSYSGLS (SEQ ID NO:422)
14G3	SEQ ID NO:401	SEQ ID NO:401 之胺基酸 1-113	RSSQSLLDSDDGNTYLD (SEQ ID NO:426)	TLSYRAS (SEQ ID NO:427)	MQRMEFPFT (SEQ ID NO:428)
90D3	SEQ ID NO:403	SEQ ID NO:403 之胺基酸 1-107	RASQSISNFLN (SEQ ID NO:432)	AASSLQG (SEQ ID NO:433)	QQTYISLYT (SEQ ID NO:434)
56E11	SEQ ID NO:453	SEQ ID NO:453 之胺基酸 1-111	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:461)	EVTKRPS (SEQ ID NO:462)	SSYAGSRHVV (SEQ ID NO:463)
17C9	SEQ ID NO:455	SEQ ID NO:455 之胺基	RASQNINTWLA (SEQ ID NO:467)	AASFLQS (SEQ ID NO:468)	QQANSFPRT (SEQ ID NO:469)

		基酸 1-107			
69F6	SEQ ID NO:457	SEQ ID NO:457 之胺基酸 1-109	QASDISNYLN (SEQ ID NO:473)	DASYLDT (SEQ ID NO:474)	QQYDDLRGGFT (SEQ ID NO:475)

表 13C.重鏈 CDR1（Kabat 編號）			
Ab	**VH CDR1**	**Ab**	**VH CDR1**
58C5	SDNYYWT (SEQ ID NO:435)	**14G3**	SDNHYWS (SEQ ID NO:440)
sc5	GSNWWN (SEQ ID NO:436)	**90D3**	NYEMN (SEQ ID NO:441)
30D8	GHTIA (SEQ ID NO:437)	**56E11**	SNNYFWA (SEQ ID NO:482)
104E5	TYTIS (SEQ ID NO:438)	**17C9**	DYFWT (SEQ ID NO:483)
38F10	DFGIH (SEQ ID NO:439)	**69F6**	SYWIA (SEQ ID NO:484)

實施例 5

分離之 Fab 的表現及純化

在此實施例中，隨後表現藉由 ELISA 使用細胞溶解物測定為結合 RSV F 溶解物之個別 Fab 抗體且使用管柱層析自細菌細胞純化該等抗體。

將編碼每一個別 Fab 抗體之 DNA 轉移至 Top10 細胞（Invitrogen）中以進行表現。在 37℃下使每一 Fab 抗體在 2 L SB 中生長至 0.8 之 OD_{600}。藉由添加 1 mM IPTG 誘導蛋白質表現且使其在 30℃下進行隔夜。表現後，離心細菌培養物且使細胞集結塊再懸浮於 10 mL 含蛋白酶抑制劑（完全蛋白酶抑制劑混合物，Santa Cruz Biotech，目錄號 sc-29131）之磷酸鹽緩衝生理食鹽水（PBS）中。將溶菌酶（0.2 mg）添加至再懸浮之細胞中且在室溫下培育混合物 15 分鐘。藉由兩個凍/融循環來溶解細胞。簡言之，在乙醇/乾冰浴中冷凍再懸浮之細菌細胞，隨後在 37℃水浴中解凍。一旦溶解，在 18000 rpm 下離心細菌溶解物且過濾上清

液，並藉由穿過 0.4 微米過濾器來滅菌。

隨後藉由親和管柱層析純化每一個別 Fab 抗體。簡言之，使經過濾之上清液緩慢通過允許 Fab 蛋白結合之抗 Fab/蛋白 A 管柱。用 50 mL PBS 洗滌後，用 9 mL 0.2 M 甘胺酸（pH 2.2）洗提結合之 Fab 且將其收集於含有 1 mL 2 M Tris 之錐形管中，從而中和洗提之蛋白質。隨後使用 10K MWCO 透析卡匣（Pierce）針對 4 L PBS 透析洗提之 Fab。在 4℃下儲存蛋白質隔夜且隨後使用 10 kDa Amicon 超濾器（Millipore）濃縮至 1 mL 體積。隨後藉由 ELISA（參見以上實施例 4）再次證實每一經純化之 Fab 抗體結合於 RSV F 溶解物（重組來源，實施例 1A）及 HEp2 溶解物（天然來源，實施例 1B）。另外，使用實施例 6 中所述之檢定測試每一經純化之 Fab 抗體中和 RSV 之能力。

Fab 58c5 及 sc5 結合於 RSV F 溶解物及經純化之 RSV F 蛋白

藉由 ELISA 量測抗體 58C5 及 sc5 與來自經轉染 293 細胞（重組）之經捕捉之 RSV F 蛋白或來自感染 RSV A2 之 Hep2 細胞（天然）的經純化之 RSV F 蛋白的結合。結果指示 Fab 58c5 及 Fab sc5 以劑量依賴性方式結合於 RSV F 蛋白（重組），但僅 sc5 能夠識別經純化之 F 蛋白（天然）（參見下表 14-15）。

表 14. Fab sc5 及 58c5 結合於經捕捉之 RSV F 溶解物（重組）		
Fab [μg/ml]	**sc5**	**58c5**
2	2.963	2.9165
0.4	2.827	2.9705
0.08	2.151	2.518

0.016	0.651	1.433
0.0032	0.3205	0.5905
0.00064	0.284	0.415
0.000128	0.337	0.3785
0.0000256	0.22	0.2485

表 15. Fab sc5 及 58c5 結合於經純化之 RSV-F 蛋白（天然）		
Fab [μg/ml]	**sc5**	**58c5**
2	2.623	0.417
0.4	2.704	0.2665
0.08	2.744	0.1505
0.016	2.66	0.098
0.0032	1.7685	0.0805
0.00064	0.6035	0.087
0.000128	0.2325	0.1065
0.0000256	0.1445	0.13

Fab 30D8、104E5、38F10、90D3 及 14G3 結合於 RSV F 溶解物及經純化之 RSV F 蛋白

Fab 30D8、104E5、38F10、90D3 及 14G3 結合之估計 EC50 如下表 16 中所示。Fab 30D8 與 14G3 皆以約 5 nM 之 EC50（分別為 3.8 nM 及 8.2 nM）結合 RSV F1 溶解物（重組）。Fab 104E5 及 90D3 以約 80 pM 之 EC50 結合天然 RSV 病毒株 A2 F 蛋白，而 Fab 38F10 以 177 pM 之 EC50 結合天然 RSV 病毒株 A2 F 蛋白。

表 16. Fab 30D8、104E5、38F10、90D3 及 14G3 之估計 EC50		
經純化之 Fab	**EC50**	**抗原來源**
30D8	3.8 nM	RSV F1 溶解物（重組）
104E5	80 pM	HEp2 溶解物（天然）
38F10	177 pM	HEp2 溶解物（天然）
90D3	72 pM	HEp2 溶解物（天然）
14G3	8.2 nM	RSV F1 溶解物（重組）

Fab 56E11、17C9 及 69F6 結合於經純化之 RSV F 蛋白

Fab 56E11、17C9 及 69F6 結合之估計 EC50 如下表 16 中所示。Fab 56E11 以 545 pM 之 EC50 結合 RSV F1 溶解物（重組）。Fab 17C9 及 69F6 以分別為 136 pM 及 135 pM 之 EC50 結合 RSV F1 溶解物（重組）。

表 16. Fab 30D8、104E5、38F10、90D3 及 14G3 之估計 EC50

經純化之 Fab	EC50	抗原來源
56E11	545 pM	RSV F1 溶解物（重組）
17C9	136 pM	RSV F1 溶解物（重組）
69F6	135 pM	RSV F1 溶解物（重組）

實施例 6

RSV 中和檢定

在此實施例中，如藉由空斑減少檢定所評估，分析抗 RSV 抗體在溶液狀態下結合於 RSV 病毒及中和 RSV 病毒之能力。在此實驗中，在目標細胞不存在下預培育 RSV 病毒及抗體。隨後將混合物添加至細胞中且藉由本文所述之標準空斑減少檢定量測病毒感染。分析抗 RSV 抗體中和 RSV 病毒之數種病毒株之能力，該等病毒株包括 RSV A2（ATCC 目錄號 VR-1540）、RSV B-wash（ATCC 目錄號 VR-1580，病毒株 18537）及 RSV B-1（ATCC 目錄號 1400）。

將 Vero 細胞（ATCC，目錄號：CCL-81；Manassas, VA）用於宿主細胞感染。使 Vero 細胞生長於含 10%胎牛血清（FBS）（HyClone，目錄號：SH30070.03）、補充有 1% L-麩醯胺酸（HyClone，目錄號：SH30034.01）及 1%青黴素-鏈黴素溶液（HyClone，目錄號：SV30010）之 DMEM（HyClone，

目錄號：SH 30285.01）中。將 Vero 細胞維持於含 5% CO_2 之 37℃培育箱中且每週繼代兩次。

實驗第 1 天，將 Vero 細胞培養於 24 孔細胞培養板中。以使得第 2 天形成細胞單層（>90%匯合）之密度（每孔約 1×10^6 個細胞）將細胞塗板。第 2 天，在基礎伊格爾最低必需培養基（Eagle's minimal essential medium，EMEM，ATCC，目錄號：30-2003）中連續稀釋每一抗體（所測試之最終抗體濃度：20 μg/ml、4 μg/ml、0.8 μg/ml、0.16 μg/ml、0.032 μg/ml 及 0.006 μg/ml）。亦在基礎 EMEM 中稀釋 RSV 病毒至 2×10^3 pfu/ml（100 pfu/50 μl）之濃度。接著將 110 μl 經稀釋之 RSV 病毒添加至 110 μl 每一經稀釋之抗體溶液中且藉由用吸管吸取而混合。對於病毒對照樣品，將 110 μl 經稀釋之 RSV 病毒添加至 110 μl 基礎 EMEM 中。在 37℃下培育抗體-病毒或病毒對照混合物 2 小時。培育後，自含有 Vero 宿主細胞之 24 孔細胞培養板傾析培養基，且隨後將 100 μl 預培育之病毒-抗體或病毒對照混合物轉移至各孔中。每一測試及對照樣品製備一式三份。隨後在 37℃下在每 15 分鐘進行混合下培育細胞 1 小時。

培育期後，抽出含有病毒-抗體或病毒對照混合物之培養基且向各孔中添加 1 ml 覆蓋培養基（覆蓋培養基含有 EMEM、2% FBS、1% L-麩醯胺酸、0.75%甲基纖維素）。隨後在 37℃下（在 5% CO_2 下）培育 24 孔細胞培養板約 72 小時。在室溫下用 10%福馬林（formalin）固定細胞培養板 1 小時，用 ddH_2O 洗滌 10 次且在 37℃下用含 5%脫脂奶粉

（NFDM）及 0.05%吐溫 20 之 PBS 阻斷 1 小時。

培育後，傾析阻斷溶液且向各孔中添加 200 μL 小鼠抗 RSV 抗體（ab10018，Abcam，用 5% NFDM 以 1:1000 稀釋）。在 37℃下培育培養板 2 小時，用 ddH_2O 洗滌 10 次且向各孔中添加 200 μL 山羊抗小鼠 HRP 結合 IgG（Pierce，目錄號 31432，用 5% NFDM 以 1:1000 稀釋）。在 37℃下培育培養板 2 小時。用 ddH_2O 洗滌培養板 10 次且向各孔中添加 200 μL TrueBlue™過氧化酶受質（KPL 目錄號 50-78-02）。在室溫下使培養板顯色 10 分鐘。用 ddH_2O 洗滌培養板兩次並在紙巾上乾燥，且計數藍色空斑數目。使用 Prism（GraphPad）計算 ED50（50%中和之有效稀釋液）。根據下式計算空斑減少率：

空斑減少率（百分位）=（1-每一抗體稀釋液中之平均空斑數目/病毒對照孔中之平均空斑數目）*100

數據展示於下表 17-19 中。表 17 列出每一 Fab 對於各種 RSV 病毒株之 ED50。表 18 列出在不同 Fab 58c5 濃度下各種 RSV 病毒株之空斑計數。表 19 列出 Fab 58c5 之空斑減少率。表 20 列出 Fab 56E11、17C9、69F6 及 30D8 針對 RSV A2 之空斑減少率。結果指示 Fab 58c5 及 30D8 能夠中和所有 3 種 RSV 病毒株，而 Fab sc5 僅中和 RSV A2 及 RSV B-1，即使在較高抗體濃度下。基於中和檢定中所獲得之數據及 Fab 片段之分子量（約 50 kDa），Fab 58c5 對於試管內中和 RSV A2 之 ED_{50} 為約 320 pM，而 Fab 30D8 對於試管內中和 RSV A2 之 ED_{50} 為約 1/3（107 pM）。與 Fab 58c5 相

比，Fab 30D8 更有效針對 RSV B-1 及 RSV B/wash。

表 17. Fab 中和 ED_{50} 數據			
抗原	RSV A2	RSV B-1	RSV B/wash
58c5	320 pM (0.016 μg/mL)	840 pM (0.042 μg/mL)	500 pM (0.025 μg/mL)
sc5	0.016 μM (0.8 μg/mL)	0.042 μM (2.1 μg/mL)	> 0.2 μM (>10 μg/mL)
30D8	107 pM (5.35 ng/mL)	51 pM (2.55 ng/mL)	112 pM (5.6 ng/mL)
104E5	580 pM (29 ng/mL)	ND	ND
38F10	800 pM (40 ng/mL)	ND	ND
14G3	3400 pM (172 ng/mL)	ND	ND
90D3	800 pM (40 ng/mL)	560 pM (28 mg/mL)	660 pM (33 ng/mL)
56E11	930 pM (46.5 ng/mL)	ND	ND
17C9	352 pM (17.6 ng/mL)	ND	ND
69F6	260 pM (13 ng/mL)	ND	ND

ND：未測定

表 18.用 Fab 58c5 中和之平均空斑計數							
抗原	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.003 μg/ml	0 μg/ml
RSV A2	0	0	0	5.7	28.7	52.3	57.7
RSV B/wash	1.3	0.7	0	5	16.3	23.3	26.3
RSV B-1	0.3	0	0	4.7	8.7	11.7	12.3

表 19.用 Fab 58c5 中和之空斑減少率（%）							
抗原	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.003 μg/ml	0 μg/ml
RSV A2	100	100	100	90	50	9.4	0
RSV B/wash	95	97	100	81	38	11	0
RSV B-1	97.6	100	100	62	29	5	0

表 20.用 Fab 56E11、17C9 及 69F6 中和 RSV A2 之空斑減少率（%）							
抗體	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.0032 μg/ml	0.00064 μg/ml

表 20.用 Fab 56E11、17C9 及 69F6 中和 RSV A2 之空斑減少率（%）							
抗體	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.0032 μg/ml	0.00064 μg/ml
56E11	100	100	98.5	65.98	20.8	0	---
17C9	100	100	99.9	91.2	46.7	3.4	---
69F6	99.7	99.8	99.6	97.5	63.0	2.3	---
30D8	100	100	100	96.1	60.7	31.5	0.8

*使用 30D8 作為陽性對照組

實施例 7

IgG 之選殖及表現

在此實施例中，藉由選殖至 pCALM 哺乳動物表現載體（SEQ ID NO:102）中使展示中和 RSV 之潛力的 Fab 抗體轉化為 IgG。產生對每一抗體具有特異性之引子且藉由 PCR 擴增如最初選殖至 pCAL 載體(參見實施例 2)中之每一 Fab 的重鏈及輕鏈。輕鏈擴增產生 650 bp 片段且重鏈擴增產生 400 bp 片段。另外，產生允許重鏈與輕鏈重疊之連接子。該連接子亦包括標準重鏈恆定區。重鏈與輕鏈之重疊對於每一抗體產生兩端具有 SfiI 限切位點（SEQ ID NO:41）之 2.1 kB 卡匣。用 SfiI 消化各卡匣且將其選殖至 pCALM 載體中。在細菌中證實正確序列後，使用大量製備套組（Maxi Prep Kit)（Qiagen）分離用於哺乳動物轉染之 DNA。

為表現每一 IgG，使用每一 pCALM 載體感染約 2 億個 293F 細胞，產生約 200 微克 IgG。用 293fectin(Invitrogen，目錄號 51-0031）轉染 293F 細胞且產生 IgG 持續 72 小時。轉染後 72 小時後，收集細胞培養基，離心以移除細胞，且經由 0.4 微米過濾元件過濾滅菌。藉由管柱層析使用蛋白 A 管柱實現純化。使含有所表現之 IgG 的經過濾培養基通過

蛋白A管柱兩次。用50 mL PBS洗滌後，用9 mL 0.2 M甘胺酸（pH 2.2）洗提IgG且將其收集於2 M Tris中以實現中和。使用10 kDa透析卡匣（Pierce）針對4公升PBS透析洗提物。用10 kDa Amicon Ultra（Millipore）將樣品濃縮至1 mL。

實施例8

IgG結合檢定

在此實施例中，藉由ELISA（參見以上實施例4）測試以上實施例7中所產生之IgG形式的58c5、30D8、104E5、38F10、14G3、56E11、17C9及69F6、及抗RSV抗體莫維珠單抗（Wu等人 (2007) *J. Mol. Biol.* 368(3):652-665）結合於RSV F蛋白（重組）或RSV F蛋白（天然）溶解物之能力。結合（藉由滴定每一IgG所測定）之估計EC50如下表21中所示。IgG形式之30D8具有最高親和力，而IgG形式之58c5、104E、38F10、56E11、17C9及69F6具有約小10倍之親和力。另外，IgG形式之30D8對於RSV病毒株A2 F蛋白之親和力比莫維珠單抗大約10倍。

表21. IgG結合於RSV F蛋白		
抗原	IgG EC_{50}（估計）	抗原來源
IgG形式之58c5	24 pM	RSV F1溶解物（重組）
IgG形式之30D8	2.5 pM	RSV F1溶解物（重組）
IgG形式之104E5	14.5 pM	HEp2溶解物（天然）
IgG形式之38F10	35 pM	HEp2溶解物（天然）
IgG形式之14G3	251 pM	RSV F1溶解物（重組）
IgG形式之56E11	73 pM	RSV F1溶解物（重組）
IgG形式之17C9	59 pM	HEp2溶解物（天然）
IgG形式之69F6	63 pM	RSV F1溶解物（重組）
莫維珠單抗	27 pM	HEp2溶解物（天然）

實施例 9

IgG RSV 中和檢定

在此實施例中，測試以上實施例 7 中所產生之 IgG 形式之 58c5、30D8、104E5、38F10、14G3、56E11、17C9 及 69F6、及抗 RSV 抗體莫維珠單抗（Wu 等人 (2007) *J. Mol. Biol.* 368(3):652-665）中和各種 RSV 病毒株之能力。另外，分析 IgG 形式之 58c5 中和各種單株抗體抗性 RSV 逃避突變體（MARM）之能力。MARM 為不再能夠被其產生所針對之抗體中和的突變 RSV 病毒株。因此，58c5 中和特異性 MARM 之能力指示 58c5 之結合抗原決定基不同於 MARM 產生所針對之抗體的結合抗原決定基。

A.RSV 之中和

測試 IgG 形式之 58c5、30D8、104E5、38F10、14G3、56E11、17C9 及 69F6 中和 RSV 之能力（如以上實施例 6 中所述）。數據展示於下表 22-24 中。表 22 列出每一 RSV 病毒株之 ED50（50%中和之有效稀釋液）。表 23 列出在 IgG 形式之 58c5 的不同抗體濃度下各種 RSV 病毒株之空斑計數。表 24 列出在 IgG 58c5 之不同抗體濃度下各種 RSV 病毒株之空斑減少率。結果指示 IgG 形式之 58c5、30D8、104E5、38F10、14G3、90D3、56E11 及 17C9 能夠中和所有 3 種 RSV 病毒株，即使濃度不同。IgG 形式之 69F6 對於 RSV 病毒株 A2 具有選擇性。基於中和檢定中所獲得之數據及 IgG 片段之分子量（約 150 kDa），IgG 形式之 58c5 對於試

管內中和 RSV A2 之 ED_{50} 為約 133 pM。IgG 形式之 30D8 及 14G3 對於試管內中和 RSV A2 之 ED_{50} 分別為 89 pM 及 106 pM。

比較 IgG 形式之 30D8 與抗 RSV 抗體莫維珠單抗（Wu 等人 (2007) *J. Mol. Biol.* 368(3):652-665）對於三種 RSV 病毒株之中和活性，指示 IgG 30D8 為更有效中和抗體。對於 RSV 病毒株 A2，IgG 形式之 30D8 顯示中和改良 4 倍（89 pM 相對於 360 pM）。IgG 形式之 30D8 在中和 RSV 病毒株 B-1 方面比莫維珠單抗好 15 倍。對於 RSV 病毒株 B/wash，IgG 形式之 30D8 顯示中和增強 25 倍（115 pM 相對於 2.9 nM）。另外顯示 IgG 形式之 30D8 中和 RSV 之 Long 與 B/9320 病毒株。

表 22. IgG 中和數據（ED_{50}）

抗原	RSV A2	RSV B-1	RSV B/wash	RSV Long	RSV B/9320
IgG 形式之 58c5	133 pM (0.02 μg/mL)	280 pM (0.042 μg/mL)	193 pM (0.029 μg/mL)	ND	ND
IgG 形式之 30D8	89 pM (13.3 ng/mL)	55 pM (8.3 ng/mL)	115 pM (17.2 ng/mL)	95 pM	85 pM
IgG 形式之 104E5	800 pM (122 ng/mL)	1.7 nM (253 ng/mL)	8 nM (1.2 μg/mL)	ND	ND
IgG 形式之 38F10	553 pM (83 ng/mL)	1.4 nM (212 ng/mL)	5.3 nM (789 ng/mL)	ND	ND
IgG 形式之 14G3	106 pM (16 ng/mL)	10.7 nM (1.6 μg/mL)	4.5 nM (683 ng/mL)	ND	ND
IgG 形式之 90D3	1.8 nM (263 ng/mL)	1.4 nM (211 ng/mL)	1.4 nM (207 ng/mL)	ND	ND
IgG 形式之 56E11	853 pM	295 pM	282 pM	ND	ND
IgG 形式之 17C9	363 pM	329 pM	860 pM	ND	ND
IgG 形式之 69F6	225 pM	>67 nM	>67 nM	ND	ND
莫維珠單抗	360 pM	833 pM	2.9 nM	ND	ND

表 23.用 IgG 形式之 58c5 中和的平均空斑計數							
抗原	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.003 μg/ml	0 μg/ml
RSV A2	0.3	0	0.7	16.3	31	40.3	57.7
RSV B/wash	0	0	1.3	7.7	16.3	20.7	26.3
RSV B-1	0	0	0.3	4	9.3	11.7	12.3

表 24.用 IgG 形式之 58c5 中和的空斑減少率（%）							
抗原	10 μg/ml	2 μg/ml	0.4 μg/ml	0.08 μg/ml	0.016 μg/ml	0.003 μg/ml	0 μg/ml
RSV A2	99.5	100	99	72	46	30	0
RSV B/wash	100	100	95	71	38	21	0
RSV B-1	100	100	97.6	67.5	24	5	0

B.RSV 單株抗體抗性 RSV 逃避突變體之中和

如以上實施例 6 中所述，亦測試 IgG 形式之 58c5 中和數種單株抗體抗性 RSV 逃避突變體（由 Vanderbilt University 之 James Crowe 博士提供）之能力。下表 23 中所列之 MARM 衍生自 RSV 野生型病毒株 A2。針對人類 Fab 19 產生之 MARM 19（參見例如 Crowe 等人，Virology, 252:373-375 (1998)）含有胺基酸突變，異白胺酸 266 變為甲硫胺酸。針對鼠類 mAb 151 產生之 MARM 151 含有胺基酸突變，離胺酸 272 變為天冬醯胺。針對鼠類 mAb 1129（其為帕利珠單抗（SYNAGIS）之親本抗體）產生之 MARM 1129 含有胺基酸突變，絲胺酸 275 變為苯丙胺酸。

亦測試 IgG 形式之 58c5 中和數種 RSV 單株抗體抗性突變體（MARM）之能力。數據展示於下表 25-26 中。表 25 列出在不同抗體濃度下針對各種 MARM 之中和的空斑計數。表 26 列出在不同抗體濃度下針對各種 MARM 之中和的

空斑減少率。結果指示 IgG 形式之 58c5 能夠中和所有 3 種 RSV MARM。因此，IgG 形式之 58c5 結合與 Fab 19、鼠類 mAb 1129 及鼠類 mAb 151 不同的 RSV 病毒株 A2 之抗原決定基。

表 25. IgG 形式之 58c5 中和 RSV MARM 之平均空斑計數							
MARM	**10 μg/ml**	**2 μg/ml**	**0.4 μg/ml**	**0.08 μg/ml**	**0.016 μg/ml**	**0.003 μg/ml**	**0 μg/ml**
MARM 19	0.7	16.7	72	89.3	135	143	156
MARM 151	0	15.3	64.7	112	128	151	151
MARM 1129	0	0	2.3	5.7	11.7	17.7	22.3

表 26. IgG 形式之 58c5 中和 RSV MARM 之空斑減少率							
MARM	**10 μg/ml**	**2 μg/ml**	**0.4 μg/ml**	**0.08 μg/ml**	**0.016 μg/ml**	**0.003 μg/ml**	**0 μg/ml**
MARM 19	100	89	53.8	42.7	14	8	0
MARM 151	100	90	57	26	15	0	0
MARM 1129	100	100	90	74	47	21	0

實施例 10

競爭檢定

在此實施例中，進行競爭檢定，其中測試 Fab 58c5、30D8、56E11、17C9 及 69F6 與莫維珠單抗 IgG（Wu 等人 (2007) *J. Mol. Biol.* 368(3):652-665）競爭結合於 RSV F 蛋白之能力。另外測試 Fab 58c5 及 30D8 與 IgG 形式之 17C9 及 69F6 競爭結合於重組 RSV F 蛋白之能力。另外測試 Fab 56E11、17C9 及 69F6 與 IgG 形式之 58c5 及 30D8 競爭結合於重組 RSV F 蛋白之能力。作為競爭陽性對照組，測試 IgG 形式之各種抗體與各別 Fab 形式之相同抗體競爭之能力。

簡言之，如以上實施例 1 中所述，用重組或天然 RSV

病毒株 A2 F 蛋白製備 ELISA 培養板。在 37℃下用含 4%脫脂奶粉之 1×PBS 阻斷培養板 2 小時，隨後用洗滌緩衝液（PBS/0.05% Tween20）洗滌 4 次。用 PBS/3% BSA/0.01% Tween20 自 9 μg/mL 至 0.0001 μg/mL（所測試之實際濃度：9、3、1、0.3、0.1、0.03、0.01、0.003、0.001、0.0003、0.0001 μg/mL）滴定 Fab。以 0.5 μg/mL、0.1 μg/mL、0.05 μg/mL 及 0.01 μg/mL 之固定濃度添加 IgG 形式之測試抗體及莫維珠單抗（如下表 27 中所指示）。如下表 27 中所指示，將各 50 μL 經稀釋之 Fab 及固定濃度之 IgG 同時添加至培養板之各孔中，一式兩份，且在 37℃下培育培養板 2 小時，隨後用洗滌緩衝液洗滌 4 次。添加山羊抗人類 IgG Fc-γ HRP（Jackson ImmunoResearch，目錄號 109-035-098，以 1:1000 稀釋）且在 37℃下培育培養板 1 小時。用洗滌緩衝液洗滌 6 次後，添加 50 μL 1:1 v/v TMB:過氧化物溶液（Pierce，目錄號 34021）且使其顯色 7 分鐘。藉由添加 50 μL 2 N H_2SO_4 立即停止反應且使用 ELISA 培養板讀取器量測 450 nm 下之吸光度。

表 27.競爭檢定

	抗原	
	重組 F 蛋白	天然 F 蛋白
Fab 30D8 （9 至 0.0001 μg/mL）	0.05 μg/mL IgG 形式之 30D8	0.5 μg/mL IgG 形式之 30D8
	0.05 μg/mL IgG 形式之 58c5	0.05 μg/mL IgG 形式之 58c5
	0.1 μg/mL 莫維珠單抗 IgG	0.01 μg/mL 莫維珠單抗 IgG
Fab 58c5 （9 至 0.0001 μg/mL）	0.5 μg/mL IgG 形式之 30D8	0.5 μg/mL IgG 形式之 30D8
	0.05 μg/mL IgG 形式之 58c5	0.05 μg/mL IgG 形式之 58c5
	0.1 μg/mL 莫維珠單抗 IgG	0.01 μg/mL 莫維珠單抗 IgG

結果總結於下表 28 中。Fab 58C5、30D3、56E11、17C9 及 69F6 不與莫維珠單抗競爭結合於 RSV 病毒株 A2 F 蛋白。Fab 30D8 不與任一測試抗體競爭結合。Fab 58C5 與 IgG 形式之 69F6 競爭結合於 RSV F 蛋白。Fab 56E11 與 69F6 皆與 IgG 形式之 58c5 競爭結合於 RSV F 蛋白。抗體 58C5、69F6 及 56E11 共用 RSV 融合蛋白上之共同抗原決定基結合部位。

表 28.競爭檢定之總結

	58C5 Fab	30D8 Fab	56E11 Fab	17C9 Fab	69F6 Fab
莫維珠單抗 IgG	否	否	否	否	否
IgG 形式之 58C5	是	否	是	否	是
IgG 形式之 30D8	否	是	否	否	否
IgG 形式之 56E11	是	否	ND	ND	ND
IgG 形式之 17C9	否	否	ND	是	ND
IgG 形式之 69F6	是	否	ND	ND	是

ND：未測定

實施例 11

RSV MARM 產生及中和檢定

在此實施例中，針對莫維珠單抗及 IgG 形式之 58C5 產生單株抗體抗性 RSV 逃避突變體（MARM）。對於 IgG 形式之 30D8，進行 12 輪選擇且未鑑別出逃避突變體。進一步分析莫維珠單抗、IgG 形式之 58C5 及 30D8 以及 Fab 56E11、17C9 及 69F6 中和新產生之 MARM 之能力。

A.MARM 產生

1. 莫維珠單抗

使 RSV 病毒效價降低 3 個對數（對應於藉由中和檢定得知的 RSV A2 病毒之 99.9%抑制）之莫維珠單抗 IgG 的濃度預先經測定為 3.2 μg/mL。將 RSV A2 病毒粒子（2×10^6 個）與莫維珠單抗 IgG 之稀釋液一起預培育且使用此混合物感染 Vero 細胞單層（如以上實施例 6 中所述）。選擇具有仍顯示細胞毒性效應之最高抗體濃度之孔用於另外幾輪選擇。10 輪選擇後，獲得來自在 8 μg/mL 莫維珠單抗存在下生長之病毒的空斑。在中和檢定（如以上實施例 6 中所述）中測試來自此等空斑之病毒粒子且使用 RNeasy 萃取套組（Qiagen）製備來自陽性粒子之 RNA。選擇 6 種逃避突變體且藉由 PCR 擴增 F 基因。對 DNA 測序且與親本 RSV A2 病毒株（如 SEQ ID NO:485 所示）相比，所有 6 個純系均編碼位置 272 處之麩胺酸變為離胺酸的單一胺基酸取代（K272E，SEQ ID NO:486）。

下表 29 展示每一輪選擇之顯示細胞病變效應（CPE）的最高抗體濃度。如下表 29 中所示，7 輪選擇後鑑別出莫維珠單抗逃避突變體，如藉由顯示 CPE 之抗體濃度大於對應於如藉由中和檢定所測定 RSV A2 病毒之 99.9%抑制的莫維珠單抗濃度（亦即 > 3.2 μg/mL）所鑑別。

表 29.莫維珠單抗 MARM 選擇	
選擇輪數	抗體濃度（μg/mL）
1	0.5
2	0.5
3	0.75
4	1
5	2
6	3
7	4

8	8
9	8
10	8

2. 58C5

使 RSV 病毒效價降低 3 個對數（對應於藉由中和檢定得知的 RSV A2 病毒之 99.9%抑制）之 IgG 形式之 58C5 的濃度經測定為 0.8 μg/mL。將 RSV A2 病毒粒子（2×10^6 個）與 IgG 形式之 58C5 之稀釋液一起預培育且使用此混合物感染 Vero 細胞單層（如以上實施例 6 中所述）。選擇具有仍顯示細胞毒性效應之最高抗體濃度之孔用於另外幾輪選擇。12 輪選擇後，獲得來自在 2 μg/mL IgG 形式之 58C5 存在下生長之病毒的空斑。在中和檢定（如以上實施例 6 中所述）中測試來自此等空斑之病毒粒子且使用 RNeasy 萃取套組（Qiagen）製備來自陽性粒子之 RNA。選擇五種逃避突變體且藉由 PCR 擴增 F 基因。對 DNA 測序且與親本 RSV A2 病毒株（如 SEQ ID NO:485 所示）相比，所有 5 個純系均編碼三個胺基酸取代（N63K、M115K 及 E295G；SEQ ID NO:487）。

下表 30 展示每一輪選擇之顯示細胞病變效應（CPE）的最高抗體濃度。如下表 30 中所示，10 輪選擇後鑑別出 58C5 逃避突變體，如藉由顯示 CPE 之抗體濃度大於對應於如藉由中和檢定所測定 RSV A2 病毒之 99.9%抑制的 IgG 形式之 58C5 的濃度（亦即 > 0.8 μg/mL）所鑑別。

表 30. 58C5 MARM 選擇	
選擇輪數	抗體濃度（μg/mL）
1	0.2
2	0.2
3	0.3
4	0.4
5	0.6
6	0.6
7	0.6
8	0.6
9	0.6
10	**1.2**
11	1.6
12	2

3. 30D8

使 RSV 病毒效價降低 3 個對數之 IgG 形式之 30D8 的濃度經測定為 1 μg/mL。將 RSV A2 病毒粒子（2×10^6 個）與 IgG 形式之 30D8 之稀釋液一起預培育且使用此混合物感染 Vero 細胞單層（如以上實施例 6 中所述而產生）。選擇具有仍顯示細胞毒性效應之最高抗體濃度之孔用於另外幾輪選擇。12 輪選擇後，未鑑別出 30D8 逃避突變體，如下表 31 中所示。

表 31. 30D8 MARM 選擇	
選擇輪數	抗體濃度（μg/mL）
1	0.2
2	0.2
3	0.3
4	0.4
5	0.4
6	0.4
7	0.4
8	0.4
9	0.4
10	0.4
11	0.4
12	0.4

B. 中和檢定

測試莫維珠單抗、IgG 形式之 58C5 及 30D8 以及 Fab 56E11、17C9 及 69F6 中和 RSV A2 親本病毒株、莫維珠單抗 MARM 及 58C5 MARM 之能力。中和檢定程序如以上實施例 6 中所述。數據展示於下表 32-35 中。表 32 列出針對 RSV A2 親本病毒之中和的空斑減少率。表 33 列出針對莫維珠單抗 MARM 之中和的空斑減少率。表 34 列出針對 58c5 MARM 之中和的空斑減少率。表 35 為中和數據（ED_{50} 值）之總結。

結果指示所有抗體均能夠中和親本 RSV A2 病毒株，其中 IgG 形式之 58c5 及 30D8 顯示最強活性（參見表 32 及 35）。所有測試抗體均高度中和莫維珠單抗 MARM 而與親本病毒株相比無差異（參見表 33 及 35）。如所預期，莫維珠單抗在任一測試濃度下均無法中和莫維珠單抗 MARM。莫維珠單抗、IgG 形式之 30D8 及 Fab 17C9 高度中和 58C5 MARM 而在中和效力方面無差異（參見表 34 及 35）。如所預期，IgG 形式之 58c5 在任一測試濃度下均無法中和 58c5 MARM。結果顯示 IgG 形式之 58c5 及 30D8 以及 Fab 56E11、17C9 及 69F6 均中和莫維珠單抗 MARM，表明無競爭。因此，58c5、30D8、56E11、17C9 及 69F6 之抗原決定基不與莫維珠單抗之抗原決定基重疊，因為未觀察到競爭（參見以上表 28）且所有抗體均中和莫維珠單抗 MARM。

Fab 69F6 與 IgG 形式之 58c5 競爭結合於 RSV F 蛋白（參見以上表 28），但仍中和 58c5 MARM，即使在比中和親本

A2 病毒株略高之 ED_{50}（353 pM 相對於 256 pM）下。相比之下，Fab 56E11 與 IgG 形式之 58c5 競爭結合於 RSV F 蛋白（參見以上表 28），但在任一測試濃度下均不中和 58c5 MARM。因此，56E11 抗原決定基與 58c5 重疊，因為觀察到兩種抗體之間存在競爭且 56E11 Fab 無法中和 58C5 MARM。抗體 69F6 及 17C9 中和 58c5 MARM，表明其抗原決定基不與抗體 58c5 之抗原決定基重疊。然而，在 58c5 與 69F6 之間觀察到競爭（參見表 28），但因為 69F6 中和 58c5 MARM，所以所觀察到之競爭很可能歸因於位阻。

表 32.中和 RSV A2 親本病毒之空斑減少率						
抗體	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3.2 ng/ml
莫維珠單抗	100.0	98.87	82.27	50.40	19.25	0.40
IgG 形式之 58C5	100.0	100.0	99.6	87.0	49.2	6.1
IgG 形式之 30D8	100.0	100.0	96.2	81.0	58.2	11.9

表 33.中和莫維珠單抗 MARM 之空斑減少率						
抗體	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3.2 ng/ml
莫維珠單抗	13.3	1.7	0.0	0.2	3.3	0.0
IgG 形式之 58C5	97.6	95.8	92.0	74.6	43.0	1.5
IgG 形式之 30D8	98.7	98.6	98.2	91.8	55.7	8.7

表 34.中和 58C5 MARM 之空斑減少率						
抗體	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3.2 ng/ml
莫維珠單抗	94.8	92.9	83.9	47.1	6.5	0.0
IgG 形式之 58C5	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
IgG 形式之 30D8	93.6	87.7	83.9	80.0	58.1	8.4

表 35.中和（ED_{50}）值之總結			
	RSV A2 親本(ED_{50})	莫維珠單抗 MARM (ED_{50})	58C5 MARM (ED_{50})
莫維珠單抗 IgG	519 pM	>66.7 nM	641 pM
IgG 形式之 58C5	115 pM	173 pM	>66.7 nM
IgG 形式之 30D8	96 pM	93 pM	113 pM
56E11	1 nM	1.6 nM	>200 nM
17C9	436 pM	356 pM	353 pM
69F6	256 pM	266 pM	353 pM

實施例 12

58C5 及 30D8 結合抗原決定基之定位

在此實施例中，藉由針對抗體 58C5 或 30D8 結合而篩選 RSV F 蛋白之單一突變體文庫來測定與抗體 58C5 及 30D8 之結合有關的 RSV F 蛋白之殘基。

使用來自 Integral Molecular（Philadelphia, PA）之獵槍突變誘發定位技術（Shotgun Mutagenesis Mapping Technology）產生 RSV F 蛋白突變體文庫。簡言之，該技術允許表現及分析真核細胞內之大的突變目標蛋白質文庫。為檢定單株抗體（MAb）結合或功能之變化，個別地使目標蛋白質中之每一殘基突變，通常突變為多種其他胺基酸。使蛋白質在哺乳動物細胞系中表現，因此可對甚至需要真核生物轉譯或轉譯後加工之複雜蛋白質進行抗原決定基定位。

使用人類 RSV F A2 病毒株（NCBI 參考號 FJ614814）作為 RSV F 蛋白之親本質體。包括 C 端 V5 標籤以進行篩選。使 F 蛋白在 HEK 293 細胞中表現且使用免疫發光測定結合。使用隨機突變策略，產生含有 1029 個突變純系之 RSV

F蛋白文庫。使F蛋白之所有549個胺基酸突變，其中每個純系平均1.34個突變且每個胺基酸殘基平均2.46個突變。每個胺基酸突變至少一次（100%），且至少457個胺基酸（83.2%）突變兩次。使用結合F蛋白之莫維珠單抗及多株血清作為陽性對照組以判定所表現之F蛋白是否適當摺疊。已知莫維珠單抗結合RSV F蛋白之融合前與融合後構形。另外，58C5與30D8均對構形變化敏感，因此亦使用58C5作為30D8之對照物且使用30D8作為58C5之對照物。如以上實施例10中所示，58C5及30D8結合於RSV F蛋白之兩個非依賴性部位且另外皆對構形變化敏感。

使用轉染物之兩種非依賴性少量製備物（miniprep）篩選若干次。亦使用多株抗體檢驗每一關鍵純系之表面表現。至少測試樣品三次。針對評估促進抗體結合之關鍵殘基的選擇準則如下：

58C5之關鍵殘基顯示結合< 30D8結合之2倍；

30D8之關鍵殘基顯示結合< 58C5結合之2倍；

陽性對照組（多株血清或莫維珠單抗）> 20%發光；及

在相同部位之另一關鍵取代亦較佳。

結合於抗體58C5

結果展示於下表36-37中，其展示針對58C5及30D8與每一F蛋白突變體之結合、莫維珠單抗及/或多株血清之結合、58C5及30D8之值的平均值、30D8/58C5結合之比率及F蛋白中之突變的至少3種樣品（S1、S2及S3）之免疫發光。如下表36-37中所示，F蛋白中之殘基N63、E82、

Y86、K168、V207、N371、S405 及/或 E463 之突變導致抗體 58C5 無法結合。在兩種少量製備物篩選中鑑別殘基 E82。預先在 58C5 之逃避突變體或 MARM 中鑑別殘基 N63。此突變亦藉由 FACS 分析證實。當組合之關鍵殘基在融合前 RSV-F 之 3D 模型上呈現時，其叢集於棘（spike）之有限區域上，該區域與逃避突變體之棘頂部相同且說明 Mab 58C5 之抗體足跡。因此，58C5 結合構形抗原決定基。

當此等殘基在融合後 RSV-F 蛋白三聚體棘之 X 射線結構上呈現時，殘基分佈於蛋白質表面上將不可能成為抗體足跡之一部分的大區域內（參見例如 Morton 等人, (2003) *Virology* 311:275-288；McLellan 等人, (2010) *J Virology* 84(23):12236-12244；及 McLellan 等人, (2011) *J Mol Biol* 409:853-866）。58C5 之抗原決定基位於當 F 蛋白自融合前移至融合後狀態時經歷 F 蛋白之最顯著構形變化的域上。僅融合前棘上之叢集區域與抗體足跡一致。因此，抗原決定基之位置與如下資料一致：58C5 對於融合前構形具有特異性，其亦證實不會與莫維珠單抗、F101 及 30D8 競爭。因此，58C5 不與莫維珠單抗或 30D8 結合相同的抗原決定基。

表 36.用包括第一少量製備物之文庫篩選 58C5

58C5			30D8			多株	58C5	30D8		
S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	平均值	平均值	突變	30D8/58C5 比率
7.6	4.8	4.8		50.7	55.7	64.7	5.8	53.2	K168E	9.2
13.2	4.8	4.6	22.6	20.8	27.1	68.0	7.5	23.5	N63H	3.1
22.4	10.0	11.0	17.5	27.9	36.6	60.5	14.5	27.3	V207D	1.9
50.7	30.7	33.9	59.8	87.9	80.0	82.3	38.4	75.9	S405A	2.0
5.4	1.6	3.6	9.7	20.7	12.5	18.9	3.6	14.3	E82G	4.0

表 37.用包括第二少量製備物之文庫篩選 58C5					
抗體					
58C5	S1	8.6	55.6	13.1	11.1
	S2	8.9	16.1	10.2	7.2
	S3	7.9	25.3	10.2	6.3
	S4	2.1	54.5	1.2	2.4
30D8	S1	35.7	74.9	9.3	17.2
	S2	12	111.1	42.1	12.1
	S3	12	52.3	36.6	12.1
	S4	15.2	80	2.4	19.7
莫維珠單抗	平均值	42.1	100.9	26.9	24.8
多株	S1	37.1	137.1	14.4	7.7
58C5	平均值	6.9	37.9	8.7	6.8
30D8	平均值	18.7	79.6	22.6	15.3
突變		E82G	E463A	N371D	Y86C
30D8/58C5 比率		2.7	2.1	2.6	2.3

結合於抗體 30D8

結果展示於下表 38-39 中，其展示針對 58C5 及 30D8 與每一 F 蛋白突變體之結合、莫維珠單抗及/或多株血清之結合、58C5 及 30D8 之值的平均值、58C5/30D8 結合之比率及 F 蛋白中之突變的至少 3 種樣品（S1、S2 及 S3）之免疫發光。如下表 38-39 中所示，F 蛋白中殘基 V278、R339、F351、P353、M370、N371、C382、D392、M396 及/或 S403 之突變導致抗體 30D8 無法結合。在兩種少量製備物篩選中鑑別殘基 R339。M370 與 C382 之兩種不同突變導致無法使抗體 30D8 結合於 RSV F 蛋白。如上文對於 58C5 所示，關鍵殘基侷限於 RSV F 蛋白之一個域。當組合所有關鍵殘基時，其均叢集於 D1 域內，位於棒棒糖狀物（lollipop）的底部，恰好處於桿/莖區上方。根據 3D 模型，一些殘基為內部殘基，而其他殘基為融合前三聚體模型中不同原聚體之 D1 域之間的裂縫中之界面處之曝露叢集。當殘基在融合後

三聚體中呈現時，所有關鍵殘基均為內部殘基。儘管預期D1區之構形變化在融合前與融合後構形之間極有限，但原聚體次單元在融合前與融合後之間重排，產生更緻密且空隙更小的融合後結構。30D8 Mab定位於D1區與其視RSV F蛋白結構構形而定之結果一致。另外，關於58C5，抗原決定基不與58C5、莫維珠單抗或抗體101F競爭。此與3D模型上之位置一致。因此，30D8不與莫維珠單抗或58C5結合相同的抗原決定基。

表38.用包括第一少量製備物之文庫篩選30D8							
抗體							
58C5	S1	28.3	10	32.4	18.1	13.8	2.9
	S2						
	S3	28.7	23.5	31.5	43.2	26.4	6.1
	S4	44.1	13.9	32.7	26.3	13.2	14.7
30D8	S1	16.8	7.3	20.1	14.1	9.3	1.4
	S2	6.6	4.9	3.3	10.7	3.1	-1.4
	S3	1.9	1.1	2.3	7.2	1.5	-1.3
	S4	12.2	11.3	23.7	17.2	19.4	5
莫維珠單抗	平均值			28			
多株	S1	24.8	76.3	3	75.9	13.1	3.8
58C5	平均值	32.4	17.7	33.8	32.7	19.9	7.4
30D8	平均值	9.4	6.2	12.4	12.3	8.3	0.9
突變		C382R	R339W	S403A	P353S	C382S	F351S
58C5/30D8比率		3.5	2.9	2.7	2.7	2.4	8.2

表39.用包括第二少量製備物之文庫篩選30D8										
58C5			30D8			多株	58C5	30D8		
S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	平均值	平均值	突變	58C5/30D8比率
27.1	29.0	41.7	10.3	9.0	3.6	118.7	32.6	7.6	R339Q	4.3
26.0	37.6	43.5	16.8	3.1	9.0	61.2	35.7	9.7	M370R	3.7
93.0	47.6	46.1	38.8	10.1	6.7	35.2	62.2	18.5	M370T	3.4
45.2	66.4	133.6	46.6	11.8	16.6	69.1	81.7	25.0	N371Y	3.3
13.0	39.4	43.9	15.3	8.3	6.4	73.5	32.1	10.0	M396V	3.2
86.1	51.2	63.6	44.0	11.2	10.3	66.8	67.0	21.9	D392N	3.1
122.1	97.6	79.6	63.6	21.0	11.6	57.5	99.8	32.1	V278M	3.1

因為修改對於熟習此項技術者將顯而易見，所以希望本發明僅受隨附申請專利範圍之範疇限制。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

序列表

<110> 凱爾姆尼公司
威廉森，羅伯特 安東尼
瓦迪亞，傑罕格
帕斯庫，賈布里
奇歐，艾莉莎

<120> 抗-人類呼吸道融合性病毒(RSV)抗體及其使用方法

<130> 33335.01161.TW00/1161TW

<150> 61/399,310
<151> 2010-07-09

<150> 61/456,454
<151> 2010-11-05

<160> 487

<170> FastSEQ視窗版4.0版

<210> 1
<211> 228
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 Fab重鏈

<400> 1

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ala Leu Thr Cys Asn Val Ser Gly Ala Ser Ile Asn Ser Asp
            20                  25                  30
Asn Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln Arg Pro Gly Gly Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly His Ile Ser Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Ser Met Ser Leu Glu Thr Ser Gln Ser Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Ser Ala Val Tyr Phe
                85                  90                  95
Cys Ala Ala Cys Gly Ala Tyr Val Leu Ile Ser Asn Cys Gly Trp Phe
            100                 105                 110
Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115                 120                 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130                 135                 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145                 150                 155                 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165                 170                 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys
225
```

<210> 2

<211> 12
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VH CDR1

<400> 2
Gly Ala Ser Ile Asn Ser Asp Asn Tyr Tyr Trp Thr
 1   5   10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VH CDR2

<400> 3
His Ile Ser Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VH CDR3

<400> 4
Cys Gly Ala Tyr Val Leu Ile Ser Asn Cys Gly Trp Phe Asp Ser
 1   5   10   15

<210> 5
<211> 214
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5輕鏈

<400> 5
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Val Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Ala Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140

```
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180                 185                 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195                 200                 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VL CDR1

<400> 6
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VL CDR2

<400> 7
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1   5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5 VL CDR3

<400> 8
Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 9
<211> 228
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 Fab重鏈

<400> 9
```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Gly Ser
            20                  25                  30
Asn Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
```

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

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VH CDR1

<400> 10
```
Gly Asp Ser Ile Ser Gly Ser Asn Trp Trp Asn
 1               5                  10
```

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VH CDR2

<400> 11
```
Glu Ile Tyr Tyr Arg Gly Thr Thr Asn Tyr Lys Ser Ser Leu Lys Gly
 1               5                  10                  15
```

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VH CDR3

<400> 12
```
Gly Gly Arg Ser Thr Phe Gly Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
 1               5                  10                  15
```

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5輕鏈

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Asn Gln Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VL CDR1

<400> 14
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VL CDR2

<400> 15
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5 VL CDR3

<400> 16
Gln Gln Ser Tyr Asn Asn Gln Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 702
<212> DNA
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5重鏈

<400> 17
caggtccagc ttgtgcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctggccctc 60
acctgcaatg tctctggtgc ctccatcaat agtgataatt actactggac gtggatccgt 120
cagcgcccag gggggggcct ggagtggatt ggccacatct cttacactgg gaacacctac 180
tacaccccgt cactcaagag ccgactttcc atgtcactag agacatctca gagccaattc 240
tccctgaggc tgacctctgt gactgccgcg gactcggccg tctatttctg tgcggcctgc 300
ggggcatatg ttttaatatc aaactgtggc tggttcgact cctggggcca gggaacccag 360
gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tcccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaagttg agcccaaatc ttgtggtcgg ccaggccggc cg 702

<210> 18
<211> 645
<212> DNA
<213> 智慧人

<220>
<223> 58c5輕鏈

<400> 18
gaaatagtga tgacgcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggcaagccc ctaggctcct gatctacgga gcgtccaatt tggagacagg ggtcccatca 180
aggttcactg gaagtggata tgggacagac ttctctgtca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag taccaatatc tcccgtacac ttttgccccg 300
gggaccaagg tcgagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gctaa 645

<210> 19
<211> 687
<212> DNA
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5重鏈

<400> 19
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acttgcactg tctctggtga ctccatcagc ggctctaact ggtggaattg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatt atcgtgggac taccaattat 180
aagtcgtccc tcaagggtcg agtcaccatg tcagttgaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctga cctctgtgac cgccgcggac acggccgtat attattgtgc gagaggggg 300
aggtccacct ttggtccgga ctactactac tacatggacg tctggggcag agggaccacg 360
gtcaccgtct cctcagcgtc gaccaaaggt ccgtctgttt tcccgctggc tccgtcttct 420
aaatctacct ctggtggtac cgctgctctg ggttgcctgg ttaaagacta cttcccggaa 480
ccggttaccg tttcttggaa ctctggtgct ctgacctctg gtgttcacac cttcccggct 540
gttctgcagt cttctggtct gtactctctg tcttctgttg ttaccgttcc gtcttcttct 600
ctgggtaccc agacctacat ctgcaacgtt aaccacaaac cgtctaacac caaagttgac 660
aagaaagttg aaccgaaatc ttgcctg 687

<210> 20
<211> 642
<212> DNA
<213> 智慧人

<220>
<223> sc5輕鏈

<400> 20
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctgtaggtga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaag aactatttaa attggtatca acaaaaacca 120
gggaaagtcc cgaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttactc ctgtcaacag agttacaata accagctcac tttcggcggt 300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 21
<211> 1665
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> RSV A2 F蛋白

<400> 21
gctagcggta ccatgggcga gctcctcatc ctgaaggcca acgccatcac caccatcctg 60
accgctgtga ccttctgctt cgccagcggc cagaacatca ccgaggaatt ctaccagagc 120
acctgcagcg ccgtgagcaa gggctacctg agcgccctgc ggaccggctg gtacaccagc 180
gtgatcacca tcgagctgtc caacatcaaa gaaaacaagt gcaacggcac cgacgccaaa 240
gtgaagctga tcaagcagga actggacaag tacaagaacg ccgtgaccga gctgcagctg 300
ctgatgcaga gcaccccccc caccaacaac cgggccagaa gagaactgcc ccggttcatg 360
aactacaccc tgaacaacgc caagaaaacc aacgtgaccc tgagcaagaa gcggaagcgg 420
cggttcctgg gcttcctgct gggcgtgggc agcgccattg ccagcggcgt ggccgtgtcc 480
aaagtgctgc acctggaagg cgaagtgaac aagatcaagt ccgccctgct gtccaccaac 540
aaggccgtgg tgtccctgag caacggcgtg agcgtgctga ccagcaaggt gctggatctg 600
aagaactaca tcgacaagca gctgctgccc atcgtgaaca agcagagctg cagcatcagc 660
aacatcgaga cagtgatcga gttccagcag aagaacaacc ggctgctgga aatcacccgg 720
gagttcagcg tgaacgctgg cgtgaccacc cccgtgtcca cctacatgct gaccaactcc 780
gagctgctct ccctgatcaa tgacatgccc atcaccaacg accagaaaaa gctgatgagc 840
aacaacgtgc agatcgtgcg gcagcagagc tactccatca tgagcatcat caaagaagag 900
gtgctggcct acgtggtgca gctgcccctg tacggcgtga tcgacacccc ctgctggaag 960
ctgcacacca gccccctgtg caccaccaac accaaagagg gcagcaacat ctgcctgacc 1020
cggaccgacc ggggctggta ctgcgacaac gccggcagcg tgtcattctt cccacaagcc 1080
gagacatgca aggtgcagag caaccgggtg ttctgcgaca ccatgaacag cctgaccctg 1140
cccagcgaga tcaacctgtg caacgtggac atcttcaacc ccaagtacga ctgcaagatc 1200
atgacctcca agaccgacgt gtccagctcc gtgatcacct ccctgggcgc catcgtgtcc 1260

tgctacggca agaccaagtg caccgccagc aacaagaacc ggggcatcat caagaccttc 1320
agcaacggct gcgactacgt gtccaacaag ggcatggaca ccgtgtccgt gggcaacaca 1380
ctgtactacg tgaataagca ggaaggcaag agcctgtacg tgaagggcga gcccatcatc 1440
aacttctacg acccccctggt gttccccagc gacgagttcg acgccagcat cagccaggtg 1500
aacgagaaga tcaaccagag cctggccttc atcagaaaga gcgacgagct gctgcacaat 1560
gtgaatgccg gcaagtccac caccaaccaa gcttacgtag aacaaaaact catctcagaa 1620
gaggatctga atagcgccgt cgaccatcat catcatcatc attga 1665

<210> 22
<211> 6
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> NheI限切位點

<400> 22
gctagc 6

<210> 23
<211> 6
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> HindIII限切位點

<400> 23
aagctt 6

<210> 24
<211> 5521
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pcDNA 3.1/myc-His(-) C載體

<400> 24
gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180
ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240
gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300
tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360
cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480
atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900
gtttaaacgg gccctctaga ctcgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattcc 960
accacactgg actagtggat ccgagctcgg taccaagctt acgtagaaca aaaactcatc 1020
tcagaagagg atctgaatag cgccgtcgac catcatcatc atcatcattg agtttaaacg 1080
gtctccagct taagtttaaa ccgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca 1140
tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc 1200
ctttcctaat aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg 1260
gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct 1320
ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag gcggaaagaa ccagctgggg ctctaggggg 1380
tatccccacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc 1440
gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt 1500
ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc 1560

cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt 1620
agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt 1680
aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaacc ctatctcggt ctattctttt 1740
gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa 1800
aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga aagtccccag 1860
gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg 1920
gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag 1980
caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc agttccgccc 2040
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctctg 2100
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc ttttgcaaaa 2160
agctcccggg agcttgtata tccattttcg gatctgatca agagacagga tgaggatcgt 2220
ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc 2280
tattcggcta tgactgggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc 2340
tgtcagcgca ggggcgcccg gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg 2400
aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag 2460
ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtgccgg 2520
ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg 2580
caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac 2640
atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg 2700
acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgcgcatgc 2760
ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg 2820
aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc 2880
aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc 2940
gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc 3000
ttcttgacga gttcttctga gcgggactct ggggttcgaa atgaccgacc aagcgacgcc 3060
caacctgcca tcacgagatt tcgattccac cgccgccttc tatgaaaggt tgggcttcgg 3120
aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc ggggatctca tgctggagtt 3180
cttcgcccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt tacaaataaa gcaatagcat 3240
cacaaatttc acaaataaag catttttttc actgcattct agttgtggtt tgtccaaact 3300
catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct agctagagct tggcgtaatc 3360
atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac acaacatacg 3420
agccggaagc ataaagtgta aagcctgggg tgcctaatga gtgagctaac tcacattaat 3480
tgcgttgcgc tcactgcccg ctttccagtc gggaaacctg tcgtgccagc tgcattaatg 3540
aatcggccaa cgcgcgggga gaggcggttt gcgtattggg cgctcttccg cttcctcgct 3600
cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc 3660
ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg 3720
ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg 3780
ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg 3840
actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac 3900
cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca 3960
tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc tgggctgtgt 4020
gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc 4080
caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag 4140
agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac 4200
tagaagaaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt 4260
tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa 4320
gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg 4380
gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa 4440
aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat 4500
atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc 4560
gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat 4620
acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc 4680
ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtggtcc 4740
tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag 4800
ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg tggtgtcacg 4860
ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg 4920
atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt cctccgatcg ttgtcagaag 4980
taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt 5040
catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac tcaaccaagt cattctgaga 5100
atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca atacgggata ataccgcgcc 5160
acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc 5220
aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgatc 5280
ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaaatgc 5340
cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tccttttca 5400
atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat 5460

ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgt 5520
c 5521

<210> 25
<211> 550
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> RSV A2 F蛋白

<400> 25
Met Gly Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu
1 5 10 15
Thr Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu
20 25 30
Phe Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala
35 40 45
Leu Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn
50 55 60
Ile Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile
65 70 75 80
Lys Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu
85 90 95
Leu Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu
100 105 110
Pro Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val
115 120 125
Thr Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly
130 135 140
Val Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His
145 150 155 160
Leu Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn
165 170 175
Lys Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys
180 185 190
Val Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val
195 200 205
Asn Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe
210 215 220
Gln Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val
225 230 235 240
Asn Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser
245 250 255
Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys
260 265 270
Lys Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser
275 280 285
Ile Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu
290 295 300
Pro Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser
305 310 315 320
Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr
325 330 335
Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe
340 345 350
Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys
355 360 365
Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn
370 375 380
Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys
385 390 395 400
Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser
405 410 415
Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile

```
            420                 425                 430
Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met
        435                 440                 445
Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu
    450                 455                 460
Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp
465                 470                 475                 480
Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val
                485                 490                 495
Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu
            500                 505                 510
Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Gln Ala Tyr
        515                 520                 525
Val Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp
    530                 535                 540
His His His His His His
545                 550
```

<210> 26
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH1a正向引子

<400> 26
ggatcctctt cttggtggca gcag 24

<210> 27
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH1b正向引子

<400> 27
gcatcctttt cttggtggca gcac 24

<210> 28
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH1c正向引子

<400> 28
gggtcttctg cttgctggct gtag 24

<210> 29
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH1d正向引子

<400> 29
ggatcctctt cttggtggga gcag 24

<210> 30
<211> 24

<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH2a正向引子

<400> 30
ctgaccatcc cttcatggct cttg 24

<210> 31
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH2b正向引子

<400> 31
ctgaccaccc cttcctgggt cttg 24

<210> 32
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3a正向引子

<400> 32
gctattttar aaggtgtcca gtgt 24

<210> 33
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3b正向引子

<400> 33
gctcttttaa gaggtgtcca gtgt 24

<210> 34
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH3c正向引子

<400> 34
gctatttaaa aaggtgtcca atgt 24

<210> 35
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH4a正向引子

<400> 35
ctggtggcag ctcccagatg ggtc 24

<210> 36

<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH5a正向引子

<400> 36
ctcctggctg ttctccaagg agtc 24

<210> 37
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH-g 1-REV反向引子

<400> 37
acaagatttg ggctcaactt tcttgtcc 28

<210> 38
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH-g 2-REV反向引子

<400> 38
tttgcgctca actgtcttgt ccaccttg 28

<210> 39
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH-g 3-REV反向引子

<400> 39
tttgagctca actctcttgt ccaccttg 28

<210> 40
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH-g 4-REV反向引子

<400> 40
atatttggac tcaactctct tgtccacc 28

<210> 41
<211> 13
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> SfiI限切位點

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)...(9)

<223> N = a或g或c或t

<400> 41
ggccnnnnng gcc 13

<210> 42
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH1a正向引子

<400> 42
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtkcagc tggtgcag 48

<210> 43
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH1b正向引子

<400> 43
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtccagc ttgtgcag 48

<210> 44
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH1c正向引子

<400> 44
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca saggtccagc tggtacag 48

<210> 45
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH1d正向引子

<400> 45
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caratgcagc tggtgcag 48

<210> 46
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH2a正向引子

<400> 46
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca cagatcacct tgaaggag 48

<210> 47
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH3a正向引子

<400> 47
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca gargtgcagc tggtggag 48

<210> 48
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH4a正向引子

<400> 48
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca cagstgcagc tgcaggag 48

<210> 49
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH4b正向引子

<400> 49
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtgcagc tacagcag 48

<210> 50
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH5a正向引子

<400> 50
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca gargtgcagc tggtgcag 48

<210> 51
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH6正向引子

<400> 51
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtacagc tgcagcag 48

<210> 52
<211> 48
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCal30 VH7正向引子

<400> 52
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtscagc tggtgcaa 48

<210> 53
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VHII-g1-Rev反向引子

<400> 53
tgcggccggc ctggccgacc acaagatttg ggctcaactt tc 42

<210> 54
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VHII-g2-Rev反向引子

<400> 54
tgcggccggc ctggccgacc tttgcgctca actgtcttgt cc 42

<210> 55
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VHII-g3-Rev反向引子

<400> 55
tgcggccggc ctggccgacc tttgagctca actctcttgt cc 42

<210> 56
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VHII-g4-Rev反向引子

<400> 56
tgcggccggc ctggccgacc atatttggac tcaactctct tg 42

<210> 57
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 1a正向引子

<400> 57
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atccagatga cccag 45

<210> 58
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 1b正向引子

<400> 58
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atccagttga cccag 45

<210> 59
<211> 45
<212> DNA

<213> 人造序列

<220>
<223> VK 1c正向引子

<400> 59
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgcc atccggttga cccag 45

<210> 60
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 2a正向引子

<400> 60
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgat attgtgatga cycag 45

<210> 61
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 3a正向引子

<400> 61
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgttga cgcag 45

<210> 62
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 3b正向引子

<400> 62
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgttga cacag 45

<210> 63
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 4a正向引子

<400> 63
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa atagtgatga cgcag 45

<210> 64
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 4a正向引子

<400> 64
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atcgtgatga cccag 45

<210> 65
<211> 45

<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 5a正向引子

<400> 65
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa acgacactca cgcag 45

<210> 66
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 6a正向引子

<400> 66
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgctga ctcag 45

<210> 67
<211> 45
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK 6b正向引子

<400> 67
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgat gttgtgatga cacag 45

<210> 68
<211> 44
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCALCK(G)L反向引子

<400> 68
ctccttatta attaattagc actctcccct gttgaagctc tttg 44

<210> 69
<211> 50
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL1-F正向引子

<400> 69
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagtctgtgc tgackcagcc 50

<210> 70
<211> 50
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL2-F正向引子

<400> 70
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagtctgccc tgactcagcc 50

<210> 71

<211> 50
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL3A-F正向引子

<400> 71
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcctatgagc tgacwcagcy 50

<210> 72
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL3B-F正向引子

<400> 72
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcttctgagc tgactcagga c 51

<210> 73
<211> 50
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL3C-F正向引子

<400> 73
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcctatgwgc tgactcagcc 50

<210> 74
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL4A-F正向引子

<400> 74
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt ctgcctgtgc tgactcagcc c 51

<210> 75
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL4B-F正向引子

<400> 75
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagcytgtgc tgactcaatc r 51

<210> 76
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL5/9-F正向引子

<400> 76
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagsctgtgc tgactcagcc r 51

<210> 77
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL6-F正向引子

<400> 77
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt aattttatgc tgactcagcc c 51

<210> 78
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL7/8-F正向引子

<400> 78
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagrctgtgg tgactcagga g 51

<210> 79
<211> 51
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VL10-F正向引子

<400> 79
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt caggcagggc tgactcagcc a 51

<210> 80
<211> 43
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> pCALCL(T)-R反向引子

<400> 80
ctccttatta attaattatg agcattctgy akgggcmayt gtc 43

<210> 81
<211> 4765
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2g12/pCal載體

<400> 81
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480
gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720

ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg 1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcggaaga gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat 1980
gcagctggca cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg 2040
tgagttagct cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt 2100
tgtgtggaat tgtgagcgga taacaattga attaaggagg atataattat gaaatacctg 2160
ctgccgaccg cagccgctgg tctgctgctg ctcgcggccc agccggccat ggccgccggt 2220
gttgttatga cccagtctcc gtctaccctg tctgcttctg ttggtgacac catcaccatc 2280
acctgccgtg cttctcagtc tatcgaaacc tggctggctt ggtaccagca gaaaccgggt 2340
aaagctccga aactgctgat ctacaaggct tctaccctga aaaccggtgt tccgtctcgt 2400
ttctctggtt ctggttctgg taccgagttc accctgacca tctctggtct gcagttcgac 2460
gacttcgcta cctaccactg ccagcactac gctggttact ctgctacctt cggtcagggt 2520
acccgtgttg aaatcaaacg taccgttgct gctccgtctg ttttcatctt cccgccgtct 2580
gacgaacagc tgaaatctgg taccgcttct gttgtttgcc tgctgaacaa cttctacccg 2640
cgtgaagcta aagttcagtg gaaagttgac aacgctctgc agtctggtaa ctctcaggaa 2700
tctgttaccg aacaggactc taaagactct acctactctc tgtcttctac cctgaccctg 2760
tctaaagctg actacgaaaa gcacaaagtt tacgcttgcg aagttaccca ccagggtctg 2820
tcttctccgg ttaccaaatc tttcaaccgt ggtgaatgct aattaattaa taaggaggat 2880
ataattatga aaaagacagc tatcgcgatt gcagtggcac tggctggttt cgctaccgta 2940
gcccaggcgg ccgcagaagt tcagctggtt gaatctggtg gtggtctggt taaagctggt 3000
ggttctctga tcctgtcttg cggtgtttct aacttccgta tctctgctca caccatgaac 3060
tgggttcgtc gtgttccggg tggtggtctg gaatgggttg cttctatctc tacctcttct 3120
acctaccgtg actacgctga cgctgttaaa ggtcgtttca ccgtttctcg tgacgacctg 3180
gaagacttcg tttacctgca gatgcataaa atgcgtgttg aagacaccgc tatctactac 3240
tgcgctcgta aaggttctga ccgtctgtct gacaacgacc cgttcgacgc ttggggtccg 3300
ggtaccgttg ttaccgtttc tccggcgtcg accaaaggtc cgtctgtttt cccgctggct 3360
ccgtcttcta aatctacctc tggtggtacc gctgctctgg gttgcctggt taaagactac 3420
ttcccggaac cggttaccgt ttcttggaac tctggtgctc tgacctctgg tgttcacacc 3480
ttcccggctg ttctgcagtc ttctggtctg tactctctgt cttctgttgt taccgttccg 3540
tcttcttctc tgggtaccca gacctacatc tgcaacgtta accacaaacc gtctaacacc 3600
aaagttgaca agaaagttga accgaaatct tgcctgcgat cgcggccagg ccggccgcac 3660
catcaccatc accatggcgc atacccgtac gacgttccgg actacgcttc tactagttag 3720
aagggtggtg gctctgaggg tggcggttct gagggtggcg gctctgaggg aggcggttcc 3780
ggtggtggct ctggttccgg tgattttgat tatgaaaaga tggcaaacgc taataagggg 3840
gctatgaccg aaaatgccga tgaaaacgcg ctacagtctg acgctaaagg caaacttgat 3900
tctgtcgcta ctgattacgg tgctgctatc gatggtttca ttggtgacgt ttccggcctt 3960
gctaatggta atggtgctac tggtgatttt gctggctcta attcccaaat ggctcaagtc 4020
ggtgacggtg ataattcacc tttaatgaat aatttccgtc aatatttacc ttccctccct 4080
caatcggttg aatgtcgccc ttttgtcttt ggcgctggta aaccatatga attttctatt 4140
gattgtgaca aaataaactt attccgtggt gtctttgcgt ttcttttata tgttgccacc 4200
tttatgtatg tattttctac gtttgctaac atactgcgta ataaggagtc ttaagctagc 4260
taacgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatgggacg cgccctgtag 4320
cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag 4380
cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt ctcgccacgt tcgccggctt 4440
tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca 4500
cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt agtgggccat cgccctgata 4560
gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca 4620

aactggaaca acactcaacc ctatctcggt ctattctttt gatttataag ggattttgcc 4680
gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa 4740
caaaatatta acgcttacaa tttag 4765

<210> 82
<211> 40
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> FabLinkerCK-Fwd

<400> 82
gagcttcaac aggggagagt gctaattaat taataaggag 40

<210> 83
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> FabLinker-Rev

<400> 83
tgcggccgcc tgcgctacgg tagcaaagcc agccagtgcc ac 42

<210> 84
<211> 22
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Sfi正向引子

<400> 84
tcgcggccca gccggccatg gc 22

<210> 85
<211> 18
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Sfi反向引子

<400> 85
tgcggccggc ctggccga 18

<210> 86
<211> 4779
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 4E10 pCAL載體

<400> 86
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480

gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg 1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcggaaga gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat 1980
gcagctggca cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg 2040
tgagttagct cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt 2100
tgtgtggaat tgtgagcgga taacaattga attaaggagg atataattat gaaatacctg 2160
ctgccgaccg cagccgctgg tctgctgctg ctcgcggccc agccggccat ggccgccggt 2220
gaaattgtct tgacgcaaag cccggggacc cagtcgctgt ccccgggaga gcgcgcgacc 2280
ctgtcatgtc gtgcgagtca aagtgtcggt aacaataaac tggcttggta ccagcaacgt 2340
cctgggcagg caccgcgctt actcatttac ggagcctctt cacgtcccag cggggtagcg 2400
gatcgtttct ccggttctgg cagcggcact gatttcacct taacaatctc gcgtctggaa 2460
ccggaagatt ttgccgtcta ttactgtcag caatacggcc agtccttgtc tacatttggc 2520
cagggaacga aagtggaggt aaaacgtacc gttgctgccc ccagtgtttt catctttcca 2580
ccgtcagacg agcagctgaa gtctggtacc gcaagtgtgg tttgcctcct gaataacttt 2640
tatcctcgcg aagcgaaagt tcagtggaag gtggataatg ccctgcagtc gggtaatagc 2700
caggaaagcg tgaccgaaca agattcaaaa gactccacat attctctgag ttcgactctt 2760
acgttaagca aagctgacta tgaaaagcac aaagtttatg catgcgaggt gacgcatcag 2820
ggtctttcca gcccagtaac taaatcattc aaccgcggcg aatgttaatt aataaggagg 2880
atataattat gaaaaagaca gctatcgcga ttgcagtggc actggctggt ttcgctaccg 2940
tagcccaggc ggccgcacag gtgcaactgg tgcagagtgg ggccgaagtt aaacgcccag 3000
gttcgtccgt aaccgtctca tgcaaggcca gcggtggctc tttctctacg tacgcgctgt 3060
cctgggttcg tcaggccccg ggtcgtggac ttgaatggat gggcggcgta ataccgctgc 3120
tcaccatcac taattacgca ccgcgtttcc agggccgcat tacaatcacc gcggaccgtt 3180
cgacctcaac ggcatatctc gagttaaact cactgcgtcc tgaagatacc gcagtgtatt 3240
actgcgctcg tgaaggtacc actggctggg gctggttggg taaaccgatt ggtgcgttcg 3300
cacattgggg gcaaggcaca cttgttactg tcagctctgc ctctacgaaa ggaccgagcg 3360
tctttccctt ggctccaagt agcaaatcaa cgagcggagg gacagccgcg ttaggatgtc 3420
tggtgaagga ctattttccg gaaccagtta ccgtcagttg gaactcgggc gcgttaactt 3480
ccggtgttca cacatttccc gctgttctgc aaagtagcgg tctgtattcc ctgtcctcag 3540
tagtgacagt tccttcgagt tctctgggca ctcagaccta tatttgcaat gtgaaccata 3600
aacctagcaa tacgaaagtg gataagaaag tagagccgaa atcttgtctg cgatcgcggc 3660
caggccggcc gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt ccggactacg 3720
cttctactag ttagaagggt ggtggctctg agggtggcgg ttctgagggt ggcggctctg 3780
agggaggcgg ttccggtggt ggctctggtt ccggtgattt tgattatgaa aagatggcaa 3840
acgctaataa gggggctatg accgaaaatg ccgatgaaaa cgcgctacag tctgacgcta 3900
aaggcaaact tgattctgtc gctactgatt acggtgctgc tatcgatggt ttcattggtg 3960
acgtttccgg ccttgctaat ggtaatggtg ctactggtga ttttgctggc tctaattccc 4020
aaatggctca agtcggtgac ggtgataatt caccttaat gaataatttc cgtcaatatt 4080
taccttccct ccctcaatcg gttgaatgtc gccctttgt ctttggcgct ggtaaaccat 4140
atgaattttc tattgattgt gacaaaataa acttattccg tggtgtcttt gcgtttcttt 4200
tatatgttgc cacctttatg tatgtatttt ctacgtttgc taacatactg cgtaataagg 4260
agtcttaagc tagctaacga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa tggcgaatgg 4320
gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc 4380

gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc 4440
acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt 4500
agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc acgtagtggg 4560
ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt 4620
ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc ttttgattta 4680
taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt 4740
aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgctt acaatttag 4779

<210> 87
<211> 25
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' LVKappa1/2正向引子

<400> 87
atgaggstcc cygctcagct gctgg 25

<210> 88
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' LVKappa3正向引子

<400> 88
ctcttcctcc tgctactctg gctcccag 28

<210> 89
<211> 25
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' LVKappa4正向引子

<400> 89
atttctctgt tgctctggat ctctg 25

<210> 90
<211> 26
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VK-rev反向引子

<400> 90
gcactctccc ctgttgaagc tctttg 26

<210> 91
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' L-VH1正向引子

<400> 91
acaggtgccc actcccaggt gcag 24

<210> 92
<211> 23

<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' L-VH3正向引子

<400> 92
aaggtgtcca gtgtgargtg cag 23

<210> 93
<211> 27
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' L-VH4/6正向引子

<400> 93
cccagatggg tcctgtccca ggtgcag 27

<210> 94
<211> 24
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5' L-VH5正向引子

<400> 94
caaggagtct gttccgaggt gcag 24

<210> 95
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3' CgammaCH1反向引子

<400> 95
ggaaggtgtg cacgccgctg gtc 23

<210> 96
<211> 6
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> SalI限切位點

<400> 96
gtcgac 6

<210> 97
<211> 32
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3' SalIJH 1/2/4/5正向引子

<400> 97
tgcgaagtcg acgctgagga gacggtgacc ag 32

<210> 98

<211> 34
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3' SalIJH3正向引子

<400> 98
tgcgaagtcg acgctgaaga gacggtgacc attg 34

<210> 99
<211> 33
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 3' SalIJH6正向引子

<400> 99
tgcgaagtcg acgctgagga gacggtgacc gtg 33

<210> 100
<211> 118
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> Fab連接子

<400> 100
gagcttcaac aggggagagt gctaattaat taataaggag gatataatta tgaaaaagac 60
agctatcgcg attgcagtgg cactggctgg ctttgctacc gtagcgcagg cggccgca 118

<210> 101
<211> 391
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> CH1片段

<400> 101
gtcgaccaaa ggtccgtctg ttttcccgct ggctccgtct tctaaatcta cctctggtgg 60
taccgctgct ctgggttgcc tggttaaaga ctacttcccg gaaccggtta ccgtttcttg 120
gaactctggt gctctgacct ctggtgttca caccttcccg gctgttctgc agtcttctgg 180
tctgtactct ctgtcttctg ttgttaccgt tccgtcttct tctctgggta cccagaccta 240
catctgcaac gttaaccaca aaccgtctaa caccaaagtt gacaagaaag ttgaaccgaa 300
atcttgcctg cgatcgcggc caggccggcc gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc 360
gtacgacgtt ccggactacg cttctactag t 391

<210> 102
<211> 5432
<212> DNA
<213> pCALM

<400> 102
atgcattagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga 60
gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca acgacccccg 120
cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg 180
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca 240
tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcattatgc 300
ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc 360
tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc 420
acggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcaccaaaa 480
tcaacgggac tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccca ttgacgcaaa tgggcggtag 540

gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctggttta gtgaaccgtc agatccgcta 600
gcgattacgc caagctcgaa attaaccctc actaaaggga acaaaagctg gagctccacc 660
gcggtggcgg ccgcccacca tggactggac ctggcggatc ctgttcctgg tggccgcggc 720
caccggggcc cacagcaaag ggaaagggaa aggggctagc accaagggcc ccagcgtgtt 780
ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcacc gccgccctgg gctgcctggt 840
gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gagctggaac agcggcgccc tgaccagcgg 900
cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg tacagcctga gcagcgtggt 960
gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc 1020
cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc tgcgacaaaa ctcacacatg 1080
cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa 1140
acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt 1200
gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa 1260
tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgggtgg tcagcgtcct 1320
caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa 1380
agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc 1440
acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac 1500
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 1560
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct 1620
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 1680
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 1740
taaacgggcc aagcgggcac ccgtgaagca gaccctgaac ttcgacctgc tgaagctggc 1800
cggcgacgtg gagagcaacc ccggccccat gaggctccct gctcagctcc tggggctgct 1860
aatgctctgg gtccctggct cgagtgagaa agggaaaggg aaataaggta ccaggtaagt 1920
gtacccaatt cgccctatag tgagtcgtat tacaattcac tcgatcgccc ttcccaacag 1980
ttgcgcagcc tgaatggcga atggagatcc aatttttaag tgtataatgt gttaaactac 2040
tgattctaat tgtttgtgta ttttagattc acagtcccaa ggctcatttc aggcccctca 2100
gtcctcacag tctgttcatg atcataatca gccataccac atttgtagag gttttacttg 2160
ctttaaaaaa cctcccacac ctccccctga acctgaaaca taaaatgaat gcaattgttg 2220
ttgttaactt gtttattgca gcttataatg gttacaaata aagcaatagc atcacaaatt 2280
tcacaaataa agcatttttt tcactgcatt ctagttgtgg tttgtccaaa ctcatcaatg 2340
tatcttaacg cgtaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt 2400
taaatcagct cattttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta taaatcaaaa 2460
gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc actattaaag 2520
aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg cccactacgt 2580
gaaccatcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact aaatcggaac 2640
cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaacgt ggcgagaaag 2700
gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg 2760
cgcgtaacca ccacacccgc cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgtc aggtggcact 2820
tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg 2880
tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagaat 2940
cctgaggcgg aaagaaccag ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga aagtccccag 3000
gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg 3060
gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag 3120
caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc agttccgccc 3180
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg 3240
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc ttttgcaaag 3300
atcgatcaag agacaggatg aggatcgttt cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca 3360
ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca acagacaatc 3420
ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc 3480
aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg gctatcgtgg 3540
ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg 3600
gactggctgc tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct 3660
gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct 3720
acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa 3780
gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac gaagaacatc aggggctcgc gccagccgaa 3840
ctgttcgcca ggctcaaggc gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc 3900
gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt catcgactgt 3960
ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctacccg tgatattgct 4020
gaagaacttg gcggcgaatg ggctgaccgc ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc 4080
gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt cttgacgagt tcttctgagc gggactctgg 4140
ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca acctgccatc acgagatttc gattccaccg 4200
ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg ggacgccggc tggatgatcc 4260
tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc taggggggagg ctaactgaaa 4320
cacggaagga gacaataccg gaaggaaccc gcgctatgac ggcaataaaa agacagaata 4380
aaacgcacgg tgttgggtcg tttgttcata aacgcggggt tcggtcccag ggctggcact 4440

ctgtcgatac cccaccgaga ccccattggg gccaatacgc ccgcgtttct tccttttccc 4500
caccccaccc cccaagttcg ggtgaaggcc cagggctcgc agccaacgtc ggggcggcag 4560
gccctgccat agcctcaggt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt 4620
aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 4680
gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 4740
atcctttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 4800
tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca 4860
gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 4920
actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 4980
gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 5040
agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 5100
ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 5160
aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 5220
cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 5280
gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 5340
cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat 5400
cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cc 5432

<210> 103
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VH鏈

<400> 103
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 104
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VH域

<400> 104

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VH CDR1

<400> 105

```
Thr Ser Gly Met Ser Val Gly
 1               5
```

<210> 106
<211> 16
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VH CDR2

<400> 106
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VH CDR3

<400> 107
Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 108
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VL鏈

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 109
<211> 106
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VL域

<400> 109
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VL CDR1

<400> 110
Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VL CDR2

<400> 111
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Synagis VL CDR3

<400> 112
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 113
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VH鏈

<400> 113

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VH域

<400> 114
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VH CDR1

<400> 115
Thr Ala Gly Met Ser Val Gly
1 5

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VH CDR3

<400> 116
Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VL鏈

<400> 117
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

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

<210> 118
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VL域

<400> 118

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VL CDR1

<400> 119

```
Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VL CDR2

<400> 120
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF VL CDR3

<400> 121
Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 122
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VH鏈

<400> 122
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 123
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VH域

<400> 123

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VH CDR1

<400> 124
Thr Pro Gly Met Ser Val Gly
1 5

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VH CDR2

<400> 125
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VH CDR3

<400> 126
Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 127
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VL鏈

<400> 127
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 128
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VL域

<400> 128
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 129
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VL CDR1

<400> 129
Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P1212 VL CDR2

<400> 130
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser
1 5

<210> 131
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VH鏈

<400> 131

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 132
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VH域

<400> 132
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VH CDR2

<400> 133
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 134
<211> 208
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VL鏈

<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser

```
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
```

<210> 135
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VL域

<400> 135

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P12f4 VL CDR2

<400> 136

```
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser
 1               5
```

<210> 137
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VH鏈

<400> 137

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
```

```
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 138
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VH域

<400> 138

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
```

```
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VH CDR3

<400> 139
```
Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1               5                  10
```

<210> 140
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VL鏈

<400> 140
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 141
<211> 106

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VL域

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VL CDR1

<400> 142
Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> P11d4 VL CDR2

<400> 143
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 144
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1e9 VH鏈

<400> 144
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser

```
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 145
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1e9 VH域

<400> 145

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

```
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 146
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1e9 VL鏈

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210> 147
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1e9 VL域

<400> 147
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
```

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1e9 VL CDR2

<400> 148
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 149
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VH鏈

<400> 149

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
```

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 150
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VH域

<400> 150
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VH CDR2

<400> 151
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 152
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VL鏈

<400> 152
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 153
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VL域

<400> 153
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr

```
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A12a6 VL CDR1

<400> 154
Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 155
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VH鏈

<400> 155

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
```

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 156
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VH域

<400> 156
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VH CDR2

<400> 157
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 158
<211> 213
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VL鏈

<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 159
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VL域

<400> 159
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13c4 VL CDR2

<400> 160
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser
1 5

<210> 161
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VH鏈

<400> 161
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

```
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 162
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VH域

<400> 162

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VH CDR2

<400> 163

```
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15
```

<210> 164
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VL鏈

<400> 164

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
```

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

<210> 165
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VL域

<400> 165

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17d4 VL CDR1

<400> 166

```
Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 167
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4 VH鏈

<400> 167

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
```

Gly Lys
450

<210> 168
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4 VH域

<400> 168
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4 VL鏈

<400> 169
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

```
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 170
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4 VL域

<400> 170
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4 VL CDR2

<400> 171
```
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser
 1               5
```

<210> 172
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A8c7 VH鏈

<400> 172
```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 173
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A8c7 VH域

<400> 173

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
```

```
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 174
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A8c7 VL鏈

<400> 174

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 175
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A8c7 VL域

<400> 175

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 176
<211> 451
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IX-493L1FR VH鏈

<400> 176

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
        35                  40                  45
Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro
    50                  55                  60
Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln
65                  70                  75                  80
Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr 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 Arg 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 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 Glu Glu Met 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> 177
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IX-493L1FR VL鏈

<400> 177

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 178
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IX-493L1FR VL域

<400> 178

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
```

```
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 179
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> M3H9 VH鏈

<400> 179

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

```
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 180
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> M3H9 VL鏈

<400> 180

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 181
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> M3H9 VL域

<400> 181

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 182
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Y10H6 VH鏈

<400> 182
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 183
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Y10H6 VL鏈

<400> 183

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 184
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Y10H6 VL域

<400> 184
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Y10H6 VL CDR2

<400> 185
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser
1 5

<210> 186
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> DG VH鏈

<400> 186
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 187
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> DG VH域

```
<400> 187
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1                5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> DG VH CDR3

<400> 188
Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 189
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> DG VL鏈

<400> 189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 190
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF(1) VH鏈

<400> 190
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

```
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 191
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF(1) VL鏈

<400> 191

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
```

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

<210> 192
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF(1) VL域

<400> 192

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Phe Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> AFFF(1) VL CDR3

<400> 193

```
Phe Gln Gly Ser Phe Tyr Pro Phe Thr
 1               5
```

<210> 194

<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 6H8 VH鏈

<400> 194

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
```

450

<210> 195
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 6H8 VL鏈

<400> 195

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 6H8 VL域

<400> 196

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 6H8 VL CDR2

<400> 197
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser
1 5

<210> 198
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L1-7E5 VH鏈

<400> 198
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

```
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 199
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L1-7E5 VL鏈

<400> 199

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 200
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L1-7E5 VL域

<400> 200
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 201
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L2-15B10 VH鏈

<400> 201
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 202
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L2-15B10 VL鏈

<400> 202

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1                5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L2-15B10 VL域

<400> 203
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> L2-15B10 VL CDR2

<400> 204
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 205
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13a11 VH鏈

<400> 205
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145   150   155   160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165   170   175

```
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 206
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13a11 VH域

<400> 206

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 207
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13a11 VL鏈

<400> 207
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Tyr Arg His Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13a11 VL域

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Tyr Arg His Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 209

<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A13a11 VL CDR2

<400> 209
Asp Thr Tyr Arg His Ser Ser
1 5

<210> 210
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1h5 VH鏈

<400> 210
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 211
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1h5 VL鏈

<400> 211

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 212
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1h5 VL域

<400> 212

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
```

```
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 213
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1h5 VL CDR1

<400> 213
```
Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A1h5 VL CDR2

<400> 214
```
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser
 1               5
```

<210> 215
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4(1) VH鏈

<400> 215
```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 216
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4(1) VL鏈

<400> 216

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1                  5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
```

```
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4(1) VL域

<400> 217

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4(1) VL CDR2

<400> 218

```
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser
 1               5
```

<210> 219
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4L1 VH鏈

<400> 219

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 220
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4L1 VL鏈

<400> 220
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 221
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4L1 VL域

<400> 221
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 222
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4-F25S VH鏈

<400> 222

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 223

<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4-F25S VL鏈

<400> 223
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 224
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4-F25S VL域

<400> 224
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 225
<211> 7

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A4B4-F25S VL CDR2

<400> 225
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 226
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H3-3F4 VH鏈

<400> 226
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145   150   155   160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165   170   175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180   185   190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195   200   205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210   215   220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225   230   235   240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245   250   255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260   265   270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275   280   285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290   295   300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305   310   315   320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325   330   335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340   345   350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

```
          355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
      370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
          435                 440                 445
Gly Lys
      450
```

<210> 227
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H3-3F4 VH域

<400> 227

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
          35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
      50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115                 120
```

<210> 228
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H3-3F4 VL鏈

<400> 228

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
          35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
      50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
```

```
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 229
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> H3-3F4 VL域

<400> 229

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VL CDR2

<400> 230

```
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser
 1               5
```

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> M3H9 VL CDR2

<400> 231

```
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser
 1               5
```

<210> 232
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> IX-493L1FR VH域

<400> 232
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 233
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VH鏈

<400> 233
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Gly Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

```
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 234
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VH域

<400> 234

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Gly Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VH CDR2

<400> 235
Asp Ile Trp Trp Gly Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 236
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VL鏈

<400> 236
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 237
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VL域

<400> 237
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp

```
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 238
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A3e2 VL CDR2

<400> 238
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 239
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VH鏈

<400> 239

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
```

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 240
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VH域

<400> 240

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 241
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VH CDR3

<400> 241

```
Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1               5                  10
```

<210> 242

<211> 197
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VL鏈

<400> 242
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
 1   5   10   15
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
            20   25   30
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
        35   40   45
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
    50   55   60
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
65   70   75   80
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
                85   90   95
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
            100   105   110
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
        115   120   125
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
    130   135   140
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
145   150   155   160
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
                165   170   175
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
            180   185   190
Asn Arg Gly Glu Cys
        195

<210> 243
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VL域

<400> 243
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VL CDR1

<400> 244
Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A14a4 VL CDR2

<400> 245
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser
1 5

<210> 246
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VH鏈

<400> 246
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 247
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VH域

<400> 247

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 248
<211> 197
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VL鏈

<400> 248

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
 1               5                  10                  15
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
```

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

<210> 249
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VL域

<400> 249

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VL CDR1

<400> 250

```
Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 251
<211> 7

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A16b4 VL CDR2

<400> 251
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 252
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17b5 VH鏈

<400> 252
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145   150   155   160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165   170   175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180   185   190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195   200   205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210   215   220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225   230   235   240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245   250   255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260   265   270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275   280   285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290   295   300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305   310   315   320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325   330   335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340   345   350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

```
         355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 253
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17b5 VH域

<400> 253

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 254
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17b5 VL鏈

<400> 254

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
```

```
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 255
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17b5 VL域

<400> 255

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 256
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17b5 VLCDR2

<400> 256

```
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser
 1               5
```

<210> 257
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VH鏈

<400> 257

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

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val 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 Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 258
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VH域

<400> 258
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 259
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VH CDR2

<400> 259
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 260
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VL鏈

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

```
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VL域

<400> 261

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17f5 VL CDR2

<400> 262

```
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser
 1               5
```

<210> 263
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17h4 VL鏈

<400> 263

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
```

```
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 264
<211> 106
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17h4 VL域

<400> 264

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 265
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17h4 VL CDR1

<400> 265

```
Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> A17h4 VL CDR2

<400> 266
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 267
Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15
Gly Gly

<210> 268
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 268
Gly Ser Gly Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 269
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 269
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 270
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 270
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gln
1 5 10 15

<210> 271
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 連接子

<400> 271
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Val Asp
1 5 10

<210> 272
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 272
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Lys Gly
1 5 10

<210> 273
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 273
Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15
Leu Asp

<210> 274
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 連接子

<400> 274
Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Glu Leu Ala Phe Arg Ser Leu Asp
1 5 10 15

<210> 275
<211> 298
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 275
Met Ser Lys Thr Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg Thr
1 5 10 15
Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Lys
20 25 30
Leu Asn Leu Lys Ser Ile Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met
35 40 45
Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser
50 55 60
Ala Asn His Lys Val Thr Leu Thr Thr Ala Ile Ile Gln Asp Ala Thr
65 70 75 80
Asn Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Asn Pro Gln

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

<210> 276
<211> 2165
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 276

```
Met Asp Pro Ile Ile Asn Gly Asn Ser Ala Asn Val Tyr Leu Thr Asp
 1                5                  10                  15
Ser Tyr Leu Lys Gly Val Ile Ser Phe Ser Glu Cys Asn Ala Leu Gly
            20                  25                  30
Ser Tyr Ile Phe Asn Gly Pro Tyr Leu Lys Asn Asp Tyr Thr Asn Leu
        35                  40                  45
Ile Ser Arg Gln Asn Pro Leu Ile Glu His Met Asn Leu Lys Lys Leu
    50                  55                  60
Asn Ile Thr Gln Ser Leu Ile Ser Lys Tyr His Lys Gly Glu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Leu Glu Glu Pro Thr Tyr Phe Gln Ser Leu Leu Met Thr Tyr Lys Ser
                85                  90                  95
Met Thr Ser Ser Glu Gln Ile Ala Thr Thr Asn Leu Leu Lys Lys Ile
            100                 105                 110
Ile Arg Arg Ala Ile Glu Ile Ser Asp Val Lys Val Tyr Ala Ile Leu
        115                 120                 125
Asn Lys Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asp Lys Ile Lys Ser Asn Asn Gly
    130                 135                 140
Gln Asp Glu Asp Asn Ser Val Ile Thr Thr Ile Ile Lys Asp Asp Ile
145                 150                 155                 160
Leu Ser Ala Val Lys Asp Asn Gln Ser His Leu Lys Ala Asp Lys Asn
                165                 170                 175
His Ser Thr Lys Gln Lys Asp Thr Ile Lys Thr Thr Leu Leu Lys Lys
            180                 185                 190
Leu Met Cys Ser Met Gln His Pro Pro Ser Trp Leu Ile His Trp Phe
        195                 200                 205
Asn Leu Tyr Thr Lys Leu Asn Asn Ile Leu Thr Gln Tyr Arg Ser Asn
    210                 215                 220
Glu Val Lys Asn His Gly Phe Thr Leu Ile Asp Asn Gln Thr Leu Ser
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Phe Gln Phe Ile Leu Asn Gln Tyr Gly Cys Ile Val Tyr His Lys
                245                 250                 255
Glu Leu Lys Arg Ile Thr Val Thr Thr Tyr Asn Gln Phe Leu Thr Trp
            260                 265                 270
Lys Asp Ile Ser Leu Ser Arg Leu Asn Val Cys Leu Ile Thr Trp Ile
        275                 280                 285
Ser Asn Cys Leu Asn Thr Leu Asn Lys Ser Leu Gly Leu Arg Cys Gly
    290                 295                 300
Phe Asn Asn Val Ile Leu Thr Gln Leu Phe Leu Tyr Gly Asp Cys Ile
305                 310                 315                 320
Leu Lys Leu Phe His Asn Glu Gly Phe Tyr Ile Ile Lys Glu Val Glu
                325                 330                 335
Gly Phe Ile Met Ser Leu Ile Leu Asn Ile Thr Glu Glu Asp Gln Phe
            340                 345                 350
Arg Lys Arg Phe Tyr Asn Ser Met Leu Asn Asn Ile Thr Asp Ala Ala
        355                 360                 365
Asn Lys Ala Gln Lys Asn Leu Leu Ser Arg Val Cys His Thr Leu Leu
    370                 375                 380
Asp Lys Thr Val Ser Asp Asn Ile Ile Asn Gly Arg Trp Ile Ile Leu
385                 390                 395                 400
Leu Ser Lys Phe Leu Lys Leu Ile Lys Leu Ala Gly Asp Asn Asn Leu
                405                 410                 415
Asn Asn Leu Ser Glu Leu Tyr Phe Leu Phe Arg Ile Phe Gly His Pro
            420                 425                 430
Met Val Asp Glu Arg Gln Ala Met Asp Ala Val Lys Ile Asn Cys Asn
        435                 440                 445
Glu Thr Lys Phe Tyr Leu Leu Ser Ser Leu Ser Met Leu Arg Gly Ala
    450                 455                 460
Phe Ile Tyr Arg Ile Ile Lys Gly Phe Val Asn Asn Tyr Asn Arg Trp
465                 470                 475                 480
Pro Thr Leu Arg Asn Ala Ile Val Leu Pro Leu Arg Trp Leu Thr Tyr
                485                 490                 495
Tyr Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Ser Leu Leu Glu Leu Thr Glu Arg Asp
            500                 505                 510
Leu Ile Val Leu Ser Gly Leu Arg Phe Tyr Arg Glu Phe Arg Leu Pro
        515                 520                 525
Lys Lys Val Asp Leu Glu Met Ile Ile Asn Asp Lys Ala Ile Ser Pro
    530                 535                 540
Pro Lys Asn Leu Ile Trp Thr Ser Phe Pro Arg Asn Tyr Met Pro Ser
545                 550                 555                 560
His Ile Gln Asn Tyr Ile Glu His Glu Lys Leu Lys Phe Ser Glu Ser
                565                 570                 575
Asp Lys Ser Arg Arg Val Leu Glu Tyr Tyr Leu Arg Asp Asn Lys Phe
            580                 585                 590
Asn Glu Cys Asp Leu Tyr Asn Cys Val Val Asn Gln Ser Tyr Leu Asn
        595                 600                 605
Asn Pro Asn His Val Val Ser Leu Thr Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ser
    610                 615                 620
Val Gly Arg Met Phe Ala Met Gln Pro Gly Met Phe Arg Gln Val Gln
625                 630                 635                 640
Ile Leu Ala Glu Lys Met Ile Ala Glu Asn Ile Leu Gln Phe Phe Pro
                645                 650                 655
Glu Ser Leu Thr Arg Tyr Gly Asp Leu Glu Leu Gln Lys Ile Leu Glu
            660                 665                 670
Leu Lys Ala Gly Ile Ser Asn Lys Ser Asn Arg Tyr Asn Asp Asn Tyr
        675                 680                 685
Asn Asn Tyr Ile Ser Lys Cys Ser Ile Ile Thr Asp Leu Ser Lys Phe
    690                 695                 700
Asn Gln Ala Phe Arg Tyr Glu Thr Ser Cys Ile Cys Ser Asp Val Leu
705                 710                 715                 720
Asp Glu Leu His Gly Val Gln Ser Leu Phe Ser Trp Leu His Leu Thr
                725                 730                 735
Ile Pro His Val Thr Ile Ile Cys Thr Tyr Arg His Ala Pro Pro Tyr
            740                 745                 750
Ile Gly Asp His Ile Val Asp Leu Asn Asn Val Asp Glu Gln Ser Gly
```

```
        755                 760                 765
Leu Tyr Arg Tyr His Met Gly Gly Ile Glu Gly Trp Cys Gln Lys Leu
    770                 775                 780
Trp Thr Ile Glu Ala Ile Ser Leu Leu Asp Leu Ile Ser Leu Lys Gly
785                 790                 795                 800
Lys Phe Ser Ile Thr Ala Leu Ile Asn Gly Asp Asn Gln Ser Ile Asp
                805                 810                 815
Ile Ser Lys Pro Ile Arg Leu Met Glu Gly Gln Thr His Ala Gln Ala
            820                 825                 830
Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Asn Ser Leu Lys Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr
        835                 840                 845
Ala Gly Ile Gly His Lys Leu Lys Gly Thr Glu Thr Tyr Ile Ser Arg
    850                 855                 860
Asp Met Gln Phe Met Ser Lys Thr Ile Gln His Asn Gly Val Tyr Tyr
865                 870                 875                 880
Pro Ala Ser Ile Lys Lys Val Leu Arg Val Gly Pro Trp Ile Asn Thr
                885                 890                 895
Ile Leu Asp Asp Phe Lys Val Ser Leu Glu Ser Ile Gly Ser Leu Thr
            900                 905                 910
Gln Glu Leu Glu Tyr Arg Gly Glu Ser Leu Leu Cys Ser Leu Ile Phe
        915                 920                 925
Arg Asn Val Trp Leu Tyr Asn Gln Ile Ala Leu Gln Leu Lys Asn His
    930                 935                 940
Ala Leu Cys Asn Asn Lys Leu Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Val Leu Lys
945                 950                 955                 960
His Leu Lys Thr Phe Phe Asn Leu Asp Asn Ile Asp Thr Ala Leu Thr
                965                 970                 975
Leu Tyr Met Asn Leu Pro Met Leu Phe Gly Gly Gly Asp Pro Asn Leu
            980                 985                 990
Leu Tyr Arg Ser Phe Tyr Arg Arg Thr Pro Asp Phe Leu Thr Glu Ala
        995                 1000                1005
Ile Val His Ser Val Phe Ile Leu Ser Tyr Tyr Thr Asn His Asp Leu
    1010                1015                1020
Lys Asp Lys Leu Gln Asp Leu Ser Asp Asp Arg Leu Asn Lys Phe Leu
1025                1030                1035                1040
Thr Cys Ile Ile Thr Phe Asp Lys Asn Pro Asn Ala Glu Phe Val Thr
                1045                1050                1055
Leu Met Arg Asp Pro Gln Ala Leu Gly Ser Glu Arg Gln Ala Lys Ile
            1060                1065                1070
Thr Ser Glu Ile Asn Arg Leu Ala Val Thr Glu Val Leu Ser Thr Ala
        1075                1080                1085
Pro Asn Lys Ile Phe Ser Lys Ser Ala Gln His Tyr Thr Thr Thr Glu
    1090                1095                1100
Ile Asp Leu Asn Asp Ile Met Gln Asn Ile Glu Pro Thr Tyr Pro His
1105                1110                1115                1120
Gly Leu Arg Val Val Tyr Glu Ser Leu Pro Phe Tyr Lys Ala Glu Lys
                1125                1130                1135
Ile Val Asn Leu Ile Ser Gly Thr Lys Ser Ile Thr Asn Ile Leu Glu
            1140                1145                1150
Lys Thr Ser Ala Ile Asp Leu Thr Asp Ile Asp Arg Ala Thr Glu Met
        1155                1160                1165
Met Arg Lys Asn Ile Thr Leu Leu Ile Arg Ile Leu Pro Leu Asp Cys
    1170                1175                1180
Asn Arg Asp Lys Arg Glu Ile Leu Ser Met Glu Asn Leu Ser Ile Thr
1185                1190                1195                1200
Glu Leu Ser Lys Tyr Val Arg Glu Arg Ser Trp Ser Leu Ser Asn Ile
                1205                1210                1215
Val Gly Val Thr Ser Pro Ser Ile Met Tyr Thr Met Asp Ile Lys Tyr
            1220                1225                1230
Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ser Gly Ile Ile Ile Glu Lys Tyr Asn Val
        1235                1240                1245
Asn Ser Leu Thr Arg Gly Glu Arg Gly Pro Thr Lys Pro Trp Val Gly
    1250                1255                1260
Ser Ser Thr Gln Glu Lys Lys Thr Met Pro Val Tyr Asn Arg Gln Val
1265                1270                1275                1280
```

Leu Thr Lys Lys Gln Arg Asp Gln Ile Asp Leu Leu Ala Lys Leu Asp
1285 1290 1295
Trp Val Tyr Ala Ser Ile Asp Asn Lys Asp Glu Phe Met Glu Glu Leu
1300 1305 1310
Ser Ile Gly Thr Leu Gly Leu Thr Tyr Glu Lys Ala Lys Lys Leu Phe
1315 1320 1325
Pro Gln Tyr Leu Ser Val Asn Tyr Leu His Arg Leu Thr Val Ser Ser
1330 1335 1340
Arg Pro Cys Glu Phe Pro Ala Ser Ile Pro Ala Tyr Arg Thr Thr Asn
1345 1350 1355 1360
Tyr His Phe Asp Thr Ser Pro Ile Asn Arg Ile Leu Thr Glu Lys Tyr
1365 1370 1375
Gly Asp Glu Asp Ile Asp Ile Val Phe Gln Asn Cys Ile Ser Phe Gly
1380 1385 1390
Leu Ser Leu Met Ser Val Val Glu Gln Phe Thr Asn Val Cys Pro Asn
1395 1400 1405
Arg Ile Ile Leu Ile Pro Lys Leu Asn Glu Ile His Leu Met Lys Pro
1410 1415 1420
Pro Ile Phe Thr Gly Asp Val Asp Ile His Lys Leu Lys Gln Val Ile
1425 1430 1435 1440
Gln Lys Gln His Met Phe Leu Pro Asp Lys Ile Ser Leu Thr Gln Tyr
1445 1450 1455
Val Glu Leu Phe Leu Ser Asn Lys Thr Leu Lys Ser Gly Ser His Val
1460 1465 1470
Asn Ser Asn Leu Ile Leu Ala His Lys Ile Ser Asp Tyr Phe His Asn
1475 1480 1485
Thr Tyr Ile Leu Ser Thr Asn Leu Ala Gly His Trp Ile Leu Ile Ile
1490 1495 1500
Gln Leu Met Lys Asp Ser Lys Gly Ile Phe Glu Lys Asp Trp Gly Glu
1505 1510 1515 1520
Gly Tyr Ile Thr Asp His Met Phe Ile Asn Leu Lys Val Phe Phe Asn
1525 1530 1535
Ala Tyr Lys Thr Tyr Leu Leu Cys Phe His Lys Gly Tyr Gly Lys Ala
1540 1545 1550
Lys Leu Glu Cys Asp Met Asn Thr Ser Asp Leu Leu Cys Val Leu Glu
1555 1560 1565
Leu Ile Asp Ser Ser Tyr Trp Lys Ser Met Ser Lys Val Phe Leu Glu
1570 1575 1580
Gln Lys Val Ile Lys Tyr Ile Leu Ser Gln Asp Ala Ser Leu His Arg
1585 1590 1595 1600
Val Lys Gly Cys His Ser Phe Lys Leu Trp Phe Leu Lys Arg Leu Asn
1605 1610 1615
Val Ala Glu Phe Thr Val Cys Pro Trp Val Val Asn Ile Asp Tyr His
1620 1625 1630
Pro Thr His Met Lys Ala Ile Leu Thr Tyr Ile Asp Leu Val Arg Met
1635 1640 1645
Gly Leu Ile Asn Ile Asp Arg Ile His Ile Lys Asn Lys His Lys Phe
1650 1655 1660
Asn Asp Glu Phe Tyr Thr Ser Asn Leu Phe Tyr Ile Asn Tyr Asn Phe
1665 1670 1675 1680
Ser Asp Asn Thr His Leu Leu Thr Lys His Ile Arg Ile Ala Asn Ser
1685 1690 1695
Glu Leu Glu Asn Asn Tyr Asn Lys Leu Tyr His Pro Thr Pro Glu Thr
1700 1705 1710
Leu Glu Asn Ile Leu Ala Asn Pro Ile Lys Ser Asn Asp Lys Lys Thr
1715 1720 1725
Leu Asn Asp Tyr Cys Ile Gly Lys Asn Val Asp Ser Ile Met Leu Pro
1730 1735 1740
Leu Leu Ser Asn Lys Lys Leu Ile Lys Ser Ser Ala Met Ile Arg Thr
1745 1750 1755 1760
Asn Tyr Ser Lys Gln Asp Leu Tyr Asn Leu Phe Pro Met Val Val Ile
1765 1770 1775
Asp Arg Ile Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Ala Lys Ser Asn Gln Leu
1780 1785 1790
Tyr Thr Thr Thr Ser His Gln Ile Ser Leu Val His Asn Ser Thr Ser

1795 1800 1805
Leu Tyr Cys Met Leu Pro Trp His His Ile Asn Arg Phe Asn Phe Val
1810 1815 1820
Phe Ser Ser Thr Gly Cys Lys Ile Ser Ile Glu Tyr Ile Leu Lys Asp
1825 1830 1835 1840
Leu Lys Ile Lys Asp Pro Asn Cys Ile Ala Phe Ile Gly Glu Gly Ala
1845 1850 1855
Gly Asn Leu Leu Leu Arg Thr Val Val Glu Leu His Pro Asp Ile Arg
1860 1865 1870
Tyr Ile Tyr Arg Ser Leu Lys Asp Cys Asn Asp His Ser Leu Pro Ile
1875 1880 1885
Glu Phe Leu Arg Leu Tyr Asn Gly His Ile Asn Ile Asp Tyr Gly Glu
1890 1895 1900
Asn Leu Thr Ile Pro Ala Thr Asp Ala Thr Asn Asn Ile His Trp Ser
1905 1910 1915 1920
Tyr Leu His Ile Lys Phe Ala Glu Pro Ile Ser Leu Phe Val Cys Asp
1925 1930 1935
Ala Glu Leu Ser Val Thr Val Asn Trp Ser Lys Ile Ile Ile Glu Trp
1940 1945 1950
Ser Lys His Val Arg Lys Cys Lys Tyr Cys Ser Ser Val Asn Lys Cys
1955 1960 1965
Met Leu Ile Val Lys Tyr His Ala Gln Asp Asp Ile Asp Phe Lys Leu
1970 1975 1980
Asp Asn Ile Thr Ile Leu Lys Thr Tyr Val Cys Leu Gly Ser Lys Leu
1985 1990 1995 2000
Lys Gly Ser Glu Val Tyr Leu Val Leu Thr Ile Gly Pro Ala Asn Ile
2005 2010 2015
Phe Pro Val Phe Asn Val Val Gln Asn Ala Lys Leu Ile Leu Ser Arg
2020 2025 2030
Thr Lys Asn Phe Ile Met Pro Lys Lys Ala Asp Lys Glu Ser Ile Asp
2035 2040 2045
Ala Asn Ile Lys Ser Leu Ile Pro Phe Leu Cys Tyr Pro Ile Thr Lys
2050 2055 2060
Lys Gly Ile Asn Thr Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ser Val Val Ser Gly
2065 2070 2075 2080
Asp Ile Leu Ser Tyr Ser Ile Ala Gly Arg Asn Glu Val Phe Ser Asn
2085 2090 2095
Lys Leu Ile Asn His Lys His Met Asn Ile Leu Lys Trp Phe Asn His
2100 2105 2110
Val Leu Asn Phe Arg Ser Thr Glu Leu Asn Tyr Asn His Leu Tyr Met
2115 2120 2125
Val Glu Ser Thr Tyr Pro Tyr Leu Ser Glu Leu Leu Asn Ser Leu Thr
2130 2135 2140
Thr Asn Glu Leu Lys Lys Leu Ile Lys Ile Thr Gly Ser Leu Leu Tyr
2145 2150 2155 2160
Asn Phe His Asn Glu
2165

<210> 277
<211> 391
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 277
Met Ala Leu Ser Lys Val Lys Leu Asn Asp Thr Leu Asn Lys Asp Gln
1 5 10 15
Leu Leu Ser Ser Ser Lys Tyr Thr Ile Gln Arg Ser Thr Gly Asp Asn
20 25 30
Ile Asp Thr Pro Asn Tyr Asp Val Gln Lys His Leu Asn Lys Leu Cys
35 40 45
Gly Met Leu Leu Ile Thr Glu Asp Ala Asn His Lys Phe Thr Gly Leu
50 55 60
Ile Gly Met Leu Tyr Ala Met Ser Arg Leu Gly Arg Glu Asp Thr Ile
65 70 75 80

```
Lys Ile Leu Lys Asp Ala Gly Tyr His Val Lys Ala Asn Gly Val Asp
                85                  90                  95
Ile Thr Thr Tyr Arg Gln Asp Ile Asn Gly Lys Glu Met Lys Phe Glu
            100                 105                 110
Val Leu Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ile Gln Val Asn Ile Glu
        115                 120                 125
Ile Glu Ser Arg Lys Ser Tyr Lys Lys Leu Leu Lys Glu Met Gly Glu
    130                 135                 140
Val Ala Pro Glu Tyr Arg His Asp Ser Pro Asp Cys Gly Met Ile Ile
145                 150                 155                 160
Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Ile Thr Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Thr Ala Val Ile Arg Arg Ala Asn Asn Val Leu Lys Asn
            180                 185                 190
Glu Ile Lys Arg Tyr Lys Gly Leu Ile Pro Lys Asp Ile Ala Asn Ser
        195                 200                 205
Phe Tyr Glu Val Phe Glu Lys His Pro His Leu Ile Asp Val Phe Val
    210                 215                 220
His Phe Gly Ile Ala Gln Ser Ser Thr Arg Gly Gly Ser Arg Val Glu
225                 230                 235                 240
Gly Ile Phe Ala Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ser Gly Gln Val
                245                 250                 255
Met Leu Arg Trp Gly Val Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu
            260                 265                 270
Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr
        275                 280                 285
Glu Tyr Ala Gln Lys Leu Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Leu
    290                 295                 300
Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Gln Phe Pro Asn Phe
305                 310                 315                 320
Ser Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Met Gly Glu
                325                 330                 335
Tyr Arg Gly Thr Pro Arg Asn Gln Asp Leu Tyr Asp Ala Ala Lys Ala
            340                 345                 350
Tyr Ala Glu Gln Leu Lys Glu Asn Gly Val Ile Asn Tyr Ser Val Leu
        355                 360                 365
Asp Leu Thr Ala Glu Glu Leu Glu Ala Ile Lys His Gln Leu Asn Pro
    370                 375                 380
Lys Glu Asp Asp Val Glu Leu
385                 390
```

<210> 278
<211> 391
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 278

```
Met Ala Leu Ser Lys Val Lys Leu Asn Asp Thr Leu Asn Lys Asp Gln
 1               5                  10                  15
Leu Leu Ser Ser Ser Lys Tyr Thr Ile Gln Arg Ser Thr Gly Asp Ser
            20                  25                  30
Ile Asp Thr Pro Asn Tyr Asp Val Gln Lys His Ile Asn Lys Leu Cys
        35                  40                  45
Gly Met Leu Leu Ile Thr Glu Asp Ala Asn His Lys Phe Thr Gly Leu
    50                  55                  60
Ile Gly Met Leu Tyr Ala Met Ser Arg Leu Gly Arg Glu Asp Thr Ile
65                  70                  75                  80
Lys Ile Leu Arg Asp Ala Gly Tyr His Val Lys Ala Asn Gly Val Asp
                85                  90                  95
Val Thr Thr His Arg Gln Asp Ile Asn Gly Lys Glu Met Lys Phe Glu
            100                 105                 110
Val Leu Thr Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Ile Gln Ile Asn Ile Glu
        115                 120                 125
Ile Glu Ser Arg Lys Ser Tyr Lys Lys Met Leu Lys Glu Met Gly Glu
```

```
    130                 135                 140
Val Ala Pro Glu Tyr Arg His Asp Ser Pro Asp Cys Gly Met Ile Ile
145                 150                 155                 160
Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Ile Thr Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg
                165                 170                 175
Ser Gly Leu Thr Ala Val Ile Arg Arg Ala Asn Asn Val Leu Lys Asn
            180                 185                 190
Glu Met Lys Arg Tyr Lys Gly Leu Leu Pro Lys Asp Ile Ala Asn Ser
        195                 200                 205
Phe Tyr Glu Val Phe Glu Lys Tyr Pro His Phe Ile Asp Val Phe Val
    210                 215                 220
His Phe Gly Ile Ala Gln Ser Ser Thr Arg Gly Gly Ser Arg Val Glu
225                 230                 235                 240
Gly Ile Phe Ala Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ala Gly Gln Val
                245                 250                 255
Met Leu Arg Trp Gly Val Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu
            260                 265                 270
Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr
        275                 280                 285
Glu Tyr Ala Gln Lys Leu Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Leu
    290                 295                 300
Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Gln Phe Pro His Phe
305                 310                 315                 320
Ser Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Met Gly Glu
                325                 330                 335
Tyr Arg Gly Thr Pro Arg Asn Gln Asp Leu Tyr Asp Ala Ala Lys Ala
            340                 345                 350
Tyr Ala Glu Gln Leu Lys Glu Asn Gly Val Ile Asn Tyr Ser Val Leu
        355                 360                 365
Asp Leu Thr Ala Glu Glu Leu Glu Ala Ile Lys His Gln Leu Asn Pro
    370                 375                 380
Lys Asp Asn Asp Val Glu Leu
385                 390
```

<210> 279
<211> 241
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 279

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

```
Glu Ala Met Ala Arg Leu Arg Asn Glu Glu Ser Glu Lys Met Ala Lys
        195                 200                 205
Asp Thr Ser Asp Glu Val Ser Leu Asn Pro Thr Ser Glu Lys Leu Asn
    210                 215                 220
Asn Leu Leu Glu Gly Asn Asp Ser Asp Asp Asp Leu Ser Leu Glu Asp
225                 230                 235                 240
Phe
```

<210> 280
<211> 256
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 280

```
Met Glu Thr Tyr Val Asn Lys Leu His Glu Gly Ser Thr Tyr Thr Ala
 1               5                  10                  15
Ala Val Gln Tyr Asn Val Leu Glu Lys Asp Asp Asp Pro Ala Ser Leu
            20                  25                  30
Thr Ile Trp Val Pro Met Phe Gln Ser Ser Met Pro Ala Asp Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Lys Glu Leu Ala Asn Val Asn Ile Leu Val Lys Gln Ile Ser Thr
    50                  55                  60
Pro Lys Gly Pro Ser Leu Arg Val Met Ile Asn Ser Arg Ser Ala Val
65                  70                  75                  80
Leu Ala Gln Met Pro Ser Lys Phe Thr Ile Cys Ala Asn Val Ser Leu
                85                  90                  95
Asp Glu Arg Ser Lys Leu Ala Tyr Asp Val Thr Thr Pro Cys Glu Ile
            100                 105                 110
Lys Ala Cys Ser Leu Thr Cys Leu Lys Ser Lys Asn Met Leu Thr Thr
        115                 120                 125
Val Lys Asp Leu Thr Met Lys Thr Leu Asn Pro Thr His Asp Ile Ile
    130                 135                 140
Ala Leu Cys Glu Phe Glu Asn Ile Val Thr Ser Lys Lys Val Ile Ile
145                 150                 155                 160
Pro Thr Tyr Leu Arg Ser Ile Ser Val Arg Asn Lys Asp Leu Asn Thr
                165                 170                 175
Leu Glu Asn Ile Thr Thr Thr Glu Phe Lys Asn Ala Ile Thr Asn Ala
            180                 185                 190
Lys Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Leu Leu Leu Val Ile Thr Val Thr Asp
        195                 200                 205
Asn Lys Gly Ala Phe Lys Tyr Ile Lys Pro Gln Ser Gln Phe Ile Val
    210                 215                 220
Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Glu Lys Glu Ser Ile Tyr Tyr Val Thr Thr
225                 230                 235                 240
Asn Trp Lys His Thr Ala Thr Arg Phe Ala Ile Lys Pro Met Glu Asp
                245                 250                 255
```

<210> 281
<211> 64
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 281

```
Met Glu Asn Thr Ser Ile Thr Ile Glu Phe Ser Ser Lys Phe Trp Pro
 1               5                  10                  15
Tyr Phe Thr Leu Ile His Met Ile Thr Thr Ile Ile Ser Leu Leu Ile
            20                  25                  30
Ile Ile Ser Ile Met Ile Ala Ile Leu Asn Lys Leu Cys Glu Tyr Asn
        35                  40                  45
Ala Phe His Asn Lys Thr Phe Glu Leu Pro Arg Ala Arg Ile Asn Thr
    50                  55                  60
```

<210> 282
<211> 574
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<220>

<400> 282

```
Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Leu Cys Phe Val Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Thr Lys Asn Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
```

```
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Ser
                565                 570
```

<210> 283
<211> 83
<212> PRT
<213> 人類呼吸道融合性病毒

<400> 283

```
Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Leu Asn Lys Glu Thr Thr
 1               5                  10                  15
Thr Asn Pro Thr Lys Asn Leu Thr Leu Lys Thr Thr Glu Arg Asp Thr
            20                  25                  30
Ser Thr Ser Gln Ser Thr Val Leu Asp Thr Ser Thr Ser Lys His Ile
        35                  40                  45
Ile Leu Gln Gln Ser Leu His Ser Thr Thr Pro Glu Asn Thr Pro Asn
    50                  55                  60
Phe Thr Gln Thr Pro Thr Ala Ser Glu Pro Ser Thr Ser Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80
Gln Lys Thr
```

<210> 284
<211> 21
<212> PRT
<213> 中華蟾蜍(Bufo gargarizans)

<220>
<223> 亞洲蟾蜍抗菌肽(Buforin) II

<400> 284

```
Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
 1               5                  10                  15
Arg Leu Leu Arg Lys
            20
```

<210> 285
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV3

<400> 285

```
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser
 1               5                  10                  15
```

<210> 286
<211> 17
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV6

<400> 286
Gly Arg Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys Arg Lys Arg Leu Lys
 1   5   10   15
Pro

<210> 287
<211> 15
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV7

<400> 287
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Asp Pro
 1   5   10   15

<210> 288
<211> 17
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV7b

<400> 288
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Pro Arg Ser
 1   5   10   15
Arg

<210> 289
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> DPV3/10

<400> 289
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg
 1   5   10   15
His Leu

<210> 290
<211> 19
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>

<223> DPV10/6

<400> 290
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys
 1   5   10   15
Arg Lys Arg

<210> 291
<211> 19
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV1047

<400> 291
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 292
<211> 18
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV1048

<400> 292
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Asp Val

<210> 293
<211> 14
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV10

<400> 293
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg His Leu Gly Ser Gly
 1   5   10

<210> 294
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV15

<400> 294
Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg
 1   5   10   15

<210> 295
<211> 22
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> DPV15b

<400> 295
Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg
 1   5   10   15
Arg Glu Arg Gln Ser Arg
            20

<210> 296
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> GALA

<400> 296
Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His
 1   5   10   15
Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
            20   25   30

<210> 297
<211> 21
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類血纖維蛋白原beta鏈

<400> 297
Lys Gly Ser Trp Tyr Ser Met Arg Lys Met Ser Met Lys Ile Arg Pro
 1   5   10   15
Phe Phe Pro Gln Gln
            20

<210> 298
<211> 20
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類血纖維蛋白原gamma鏈前驅體

<400> 298
Lys Thr Arg Tyr Tyr Ser Met Lys Lys Thr Thr Met Lys Ile Ile Pro
 1   5   10   15
Phe Asn Arg Leu
            20

<210> 299
<211> 20
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 人類血纖維蛋白原alpha鏈

<400> 299
Arg Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Arg Ala Val Arg Met Lys Ile Arg Pro
 1   5   10   15
Leu Val Thr Gln
            20

<210> 300
<211> 24
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類hCT (9-32)

<400> 300
Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln
 1   5   10   15
Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
            20

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> HN-1

<400> 301
Thr Ser Pro Leu Asn Ile His Asn Gly Gln Lys Leu
 1   5   10

<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> 流行性感冒病毒

<220>
<223> 流行性感冒病毒核蛋白(NLS)

<400> 302
Asn Ser Ala Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser
 1   5   10

<210> 303
<211> 30
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> KALA

<400> 303
Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His
 1   5   10   15
Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala
            20   25   30

<210> 304
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Ku70

<400> 304
Val Pro Met Leu Lys Pro Met Leu Lys Glu
1 5 10

<210> 305
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MAP

<400> 305
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ala

<210> 306
<211> 27
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> MPG

<400> 306
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 307
<211> 16
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類纖維母細胞生長因子4

<400> 307
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 308
<211> 9
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類N50 (NLS of NF-kB P50)

<400> 308
Val Gln Arg Lys Arg Gln Lys Leu Met
 1   5

<210> 309
<211> 21
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Pep-1

<400> 309
Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys
 1   5   10   15
Lys Lys Arg Lys Val
            20

<210> 310
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Pep-7

<400> 310
Ser Asp Leu Trp Glu Met Met Met Val Ser Leu Ala Cys Gln Tyr
 1   5   10   15

<210> 311
<211> 16
<212> PRT
<213> 果蠅觸角足突變

<220>
<223> 果蠅穿透肽(Penetratin)

<400> 311
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1   5   10   15

<210> 312
<211> 17
<212> PRT
<213> 果蠅觸角足突變

<220>
<223> 果蠅穿透肽變異體

<400> 312
Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 313
<211> 7
<212> PRT
<213> 果蠅觸角足突變

<220>
<223> 果蠅短穿透肽

<400> 313
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1   5

<210> 314
<211> 17
<212> PRT
<213> 果蠅觸角足突變

<220>
<223> 果蠅穿透肽42-58

<400> 314
Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 聚精胺酸R7

<400> 315
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 316
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 聚精胺酸R9

<400> 316
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 317
<211> 16
<212> PRT
<213> 褐鼠

<220>
<223> 大鼠pISL

<400> 317
Arg Val Ile Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys
 1   5   10   15

<210> 318
<211> 28

<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<223> 普立昂小鼠PrPc1-28

<400> 318
Met Ala Asn Leu Gly Tyr Trp Leu Leu Ala Leu Phe Val Thr Met Trp
 1   5   10   15
Thr Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro
            20   25

<210> 319
<211> 18
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<223> 小鼠pVEC

<400> 319
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
 1   5   10   15
Ser Lys

<210> 320
<211> 16
<212> PRT
<213> 小鼠

<220>
<223> 小鼠pVEC變異體

<400> 320
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
 1   5   10   15

<210> 321
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> SAP

<400> 321
Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro
 1   5   10   15
Pro Pro

<210> 322
<211> 7
<212> PRT
<213> 猿猴病毒

<220>
<223> SV-40 (NLS)

<400> 322

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
1 5

<210> 323
<211> 18
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬SynB1

<400> 323
Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr
1 5 10 15
Gly Arg

<210> 324
<211> 10
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬SynB3

<400> 324
Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe
1 5 10

<210> 325
<211> 17
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬SynB4

<400> 325
Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser
1 5 10 15
Arg

<210> 326
<211> 14
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 47-60

<400> 326
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 327
<211> 11
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 47-57

<400> 327
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 328
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 47-56

<400> 328
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5   10

<210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 48-56

<400> 329
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 330
<211> 10
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 48-57

<400> 330
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 49-57

<400> 331
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5

<210> 332
<211> 8
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 49-56

<400> 332
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 333
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 48-60

<400> 333
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 1   5   10

<210> 334
<211> 5
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 48-52

<400> 334
Gly Arg Lys Lys Arg
 1   5

<210> 335
<211> 36
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 37-72

<400> 335
Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
 1   5   10   15
Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser
            20   25   30
Leu Ser Lys Gln
        35

<210> 336
<211> 35
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 38-72

<400> 336
Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg
 1   5   10   15
Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser Leu
            20   25   30
Ser Lys Gln

35

<210> 337
<211> 13
<212> PRT
<213> 人類免疫缺乏病毒

<220>
<223> HIV第I型Tat 47-59

<400> 337
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro
1 5 10

<210> 338
<211> 27
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 細胞穿透肽(Transportan)

<400> 338
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
1 5 10 15
Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
20 25

<210> 339
<211> 21
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 細胞穿透肽10

<400> 339
Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu
1 5 10 15
Ala Lys Lys Ile Leu
20

<210> 340
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 細胞穿透肽衍生物

<400> 340
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly
1 5 10

<210> 341
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 細胞穿透肽衍生物

<400> 341
Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 1   5   10

<210> 342
<211> 34
<212> PRT
<213> 單純疱疹病毒

<220>
<223> 單純疱疹病毒1 VP22

<400> 342
Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
 1   5   10   15
Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
            20   25   30
Val Asp

<210> 343
<211> 26
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> VT5

<400> 343
Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr
 1   5   10   15
Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp
            20   25

<210> 344
<211> 27
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 基於訊號序列之肽

<400> 344
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
 1   5   10   15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
            20   25

<210> 345
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 兩親媒性模型肽(Amphiphilic model peptide)

<400> 345
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
 1   5   10   15

Leu Ala

<210> 346
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 細菌細胞壁滲透

<400> 346
Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys
 1   5   10

<210> 347
<211> 37
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類LL-37

<400> 347
Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
 1   5   10   15
Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
            20   25   30
Pro Arg Thr Glu Ser
        35

<210> 348
<211> 31
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬天蠶素(cecropin) P1

<400> 348
Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
 1   5   10   15
Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
            20   25   30

<210> 349
<211> 30
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類alpha防禦素(defensin)

<400> 349
Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
 1   5   10   15
Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
            20   25   30

<210> 350

<211> 36
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> 人類beta防禦素

<400> 350
Asp His Tyr Asn Cys Val Ser Ser Gly Gly Gln Cys Leu Tyr Ser Ala
 1   5   10   15
Cys Pro Ile Phe Thr Lys Ile Gln Gly Thr Cys Tyr Arg Gly Lys Ala
            20   25   30
Lys Cys Cys Lys
        35

<210> 351
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 環肽細菌素(Bactenecin)

<400> 351
Arg Lys Cys Arg Ile Trp Ile Arg Val Cys Arg
 1   5   10

<210> 352
<211> 42
<212> PRT
<213> 野豬

<220>
<223> 豬PR-39

<400> 352
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
 1   5   10   15
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro
            20   25   30
Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Gly Lys Arg
        35   40

<210> 353
<211> 13
<212> PRT
<213> 家牛

<220>
<223> 牛抑菌素(Indolicidin)

<400> 353
Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
 1   5   10

<210> 354
<211> 27
<212> PRT
<213> 猿猴免疫缺乏病毒

<220>

<223> SIV MPS

<400> 354
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 355
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> pIs1

<400> 355
Pro Val Ile Arg Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys
1 5 10 15
Lys

<210> 356
<211> 330
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> hIgG1重鏈恆定

<400> 356
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 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> 357
<211> 326
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> hIgG2重鏈恆定

<400> 357

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

<210> 358
<211> 377
<212> PRT
<213> 智慧人

<220>
<223> hIgG3重鏈恆定

<400> 358
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125
Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220
Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320
Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 359
<211> 327
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> hIgG4重鏈恆定

<400> 359

```
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 Ser 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> 360
<211> 231
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> hIgG1 Fc

<400> 360

```
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1               5                  10                  15
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
```

65 70 75 80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
130 135 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 361
<211> 232
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> hIgG1 Fc

<400> 361
Glu Pro Arg Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Asp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110
Leu Pro Ala Pro Met Gln Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Arg
145 150 155 160
His Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 362

<211> 129
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23重鏈

<400> 362
Gln Val Lys Leu Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 1   5   10   15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Val Thr Phe Ser Ala
            20   25   30
Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45
Val Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
    50   55   60
Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65   70   75   80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Ser His Leu Pro Asp Tyr Trp Asn Leu Asp Tyr Thr Arg Phe
            100   105   110
Phe Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115   120   125
Ser

<210> 363
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23重CDR1

<400> 363
Ala Tyr Ala Met Ser
 1   5

<210> 364
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23重CDR2

<400> 364
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 365
<211> 19
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23重CDR3

<400> 365

```
His Leu Pro Asp Tyr Trp Asn Leu Asp Tyr Thr Arg Phe Phe Tyr Tyr
 1               5                  10                  15
Met Asp Val
```

<210> 366
<211> 120
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19H重鏈

<400> 366

```
Gln Val Lys Leu Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Leu Ala
 1               5                  10                  15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Thr Leu Ser Gly
            20                  25                  30
Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45
Val Ser Ser Ile Thr Gly Gly Ser Asn Phe Ile Asn Tyr Ser Asp Ser
    50                  55                  60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
65                  70                  75                  80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Thr Ala Pro Ile Ala Pro Pro Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 367
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19H重CDR1

<400> 367

```
Gly Tyr Thr Met His
 1               5
```

<210> 368
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19H重CDR2

<400> 368

```
Ser Ile Thr Gly Gly Ser Asn Phe Ile Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 1               5                  10                  15
Gly
```

<210> 369
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19H重CDR3

<400> 369
Ala Pro Ile Ala Pro Pro Tyr Phe Asp His
 1   5   10

<210> 370
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22輕鏈

<400> 370
Met Ala Glu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Ser Pro
                85   90   95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22輕CDR1

<400> 371
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1   5   10

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22輕CDR2

<400> 372
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1   5

<210> 373
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22軽CDR3

<400> 373
Gln Gln Tyr Asp Ile Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 374
<211> 109
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv23軽鏈

<400> 374
Met Ala Glu Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Val Ala Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asp Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
100 105

<210> 375
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv23軽CDR1

<400> 375
Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asp Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 376
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv23軽CDR2

<400> 376
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 377
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> Rsv23輕CDR3

<400> 377
Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 378
<211> 108
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19輕鏈

<400> 378
Met Ala Glu 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 Thr Gln Ser Val Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Met Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Ala Ser Ile Asn Thr Pro Leu
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Arg Ile Asp Met Arg Arg Thr
100 105

<210> 379
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19輕CDR1

<400> 379
Arg Ala Thr Gln Ser Val Ser Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 380
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19輕CDR2

<400> 380
Asp Ala Ser Thr Ser Gln Ser
1 5

<210> 381
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> Rsv13/19輕CDR3

<400> 381
Gln Ala Ser Ile Asn Thr Pro Leu
1 5

<210> 382
<211> 574
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 呼吸道融合性病毒株A2 F蛋白

<400> 382
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95
Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
130 135 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145 150 155 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
165 170 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
180 185 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
195 200 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
210 215 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225 230 235 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
245 250 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
260 265 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
275 280 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
290 295 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305 310 315 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
325 330 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
340 345 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
355 360 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn Val
370 375 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385 390 395 400

```
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 383
<211> 28
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> VH-g1(a/b)-REV引子

<400> 383
acaagatttg ggctcaacty tcttgtcc 28

<210> 384
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 1引子

<400> 384
ggtcctgggc ccagtctgtg ctg 23

<210> 385
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 2引子

<400> 385
ggtcctgggc ccagtctgcc ctg 23

<210> 386
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 3引子

<400> 386
gctctgtgac ctcctatgag ctg 23

<210> 387
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 4/5引子

<400> 387
ggtctctctc scagcytgtg ctg 23

<210> 388
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 6引子

<400> 388
gttcttgggc caattttatg ctg 23

<210> 389
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 7引子

<400> 389
ggtccaattc ycaggctgtg gtg 23

<210> 390
<211> 23
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 5'L VLambda 8引子

<400> 390
gagtggattc tcagactgtg gtg 23

<210> 391
<211> 6822
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 28d11/pCAL載體

<400> 391
atgcattagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga 60
gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca acgacccccg 120
cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg 180
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca 240
tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcattatgc 300
ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc 360
tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc 420
acggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcaccaaaa 480
tcaacgggac tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccca ttgacgcaaa tgggcggtag 540

gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctggttta gtgaaccgtc agatccgcta 600
gcgattacgc caagctcgaa attaaccctc actaaaggga acaaaagctg gagctccacc 660
gcggtggcgg ccgcccacca tggactggac ctggcggatc ctgttcctgg tggccgcggc 720
caccggggcc cacagccagc tgcagctgca ggagtcgggc ccaggactgg tgaaggtttc 780
ggacaccctg tccctcagct gcactgtctc tggtgactcc atcaatagtt attcctggag 840
ttggatccgg cagcccccag ggaagggact tgagtggatt ggatatctct attacagtgg 900
gagctccaat tatagtccct ccctcaaggg ccgagtcacc atgtcgctag acacgtccaa 960
gaaccagttt tccctgaagc ttcactctct gaccgctgcg gacacggccg tctattactg 1020
tgcgagagga tcttgtggta gaaccacctg ctactgggaa aaccactact acatggacgt 1080
ctggggcaaa gggaccgcgg tcaccgtctc ctcacagctg cagctgcagg agtcgggccc 1140
aggactggtg aaggtttcgg acaccctgtc cctcagctgc actgtctctg gtgactccat 1200
caatagttat tcctggagtt ggatccggca gcccccaggg aagggacttg agtggattgg 1260
atatctctat tacagtggga gctccaatta tagtccctcc ctcaagggcc gagtcaccat 1320
gtcgctagac acgtccaaga accagttttc cctgaagctt cactctctga ccgctgcgga 1380
cacggccgtc tattactgtg cgagaggatc ttgtggtaga accacctgct actgggaaaa 1440
ccactactac atggacgtct ggggcaaagg gaccgcggtc accgtctcct cagctagcac 1500
caagggcccc agcgtgttcc ccctggcccc cagcagcaag agcaccagcg gcggcaccgc 1560
cgccctgggc tgcctggtga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtga gctggaacag 1620
cggcgccctg accagcggcg tgcacacctt ccccgccgtg ctgcagagca gcggcctgta 1680
cagcctgagc agcgtggtga ccgtgcccag cagcagcctg ggcacccaga cctacatctg 1740
caacgtgaac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggagc ccaagagctg 1800
cgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt 1860
cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac 1920
atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga 1980
cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta 2040
ccgggtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa 2100
gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa 2160
agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 2220
gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga 2280
gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2340
cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2400
gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2460
cctctccctg tctccgggta aacgggccaa gcgggcaccc gtgaagcaga ccctgaactt 2520
cgacctgctg aagctggccg gcgacgtgga gagcaacccc ggccccatga ggctccctgc 2580
tcagctcctg gggctgctaa tgctctgggt ccctggctcg agtgaggttc tgcctgtgct 2640
gactcagcca ccctcagcgt ctgcgacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg 2700
aagcagctcc aacatcgggc gtaatactgt aaactggtac cagcgtctcc caggaacggc 2760
ccccaaactc ctcatctata atactaatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc 2820
tggctccaag tctggcacct cagccgccct ggccatcagt ggactccagt ctgaggatga 2880
ggctgagtat tactgtgcag cctgggatga cagcctgaat ggcctttctt gggtgttcgg 2940
cggagggacc aagctgaccg tcctaagtca gcccaaggct gccccctcgg tcactctgtt 3000
cccgccctcc tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcataagtga 3060
cttctacccg ggagccgtga cagcctggaa ggcagatagc agccacgtca aggcgggagt 3120
ggagaccacc acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag 3180
cctgacgcct gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg 3240
gagcaccgtg gagaagacaa ttgcccctac agaatgctca taaggccggg acggccggta 3300
ccaggtaagt gtacccaatt cgccctatag tgagtcgtat tacaattcac tcgatcgccc 3360
ttcccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga atggagatcc aatttttaag tgtataatgt 3420
gttaaactac tgattctaat tgtttgtgta ttttagattc acagtcccaa ggctcatttc 3480
aggcccctca gtcctcacag tctgttcatg atcataatca gccataccac atttgtagag 3540
gttttacttg ctttaaaaaa cctcccacac ctccccctga acctgaaaca taaaatgaat 3600
gcaattgttg ttgttaactt gtttattgca gcttataatg gttacaaata aagcaatagc 3660
atcacaaatt tcacaaataa agcatttttt tcactgcatt ctagttgtgg tttgtccaaa 3720
ctcatcaatg tatcttaacg cgtaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt 3780
aaatttttgt taaatcagct catttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta 3840
taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc 3900
actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg 3960
cccactacgt gaaccatcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact 4020
aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaacgt 4080
ggcgagaaag gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc 4140
ggtcacgctg cgcgtaacca ccacacccgc cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgtc 4200
aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca 4260
ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa 4320
aaggaagaat cctgaggcgg aaagaaccag ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga 4380
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 4440

accaggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc 4500
aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc 4560
agttccgccc attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag 4620
gccgcctccg cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc 4680
ttttgcaaag atcgatcaag agacaggatg aggatcgttt cgcatgattg aacaagatgg 4740
attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca 4800
acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggt 4860
tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg 4920
gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga 4980
agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca 5040
ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgct 5100
tgatccggct acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat cgcatcgagc gagcacgtac 5160
tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac gaagaacatc aggggctcgc 5220
gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt 5280
gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt 5340
catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctacccg 5400
tgatattgct gaagaacttg gcggcgaatg ggctgaccgc ttcctcgtgc tttacggtat 5460
cgccgctccc gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt cttgacgagt tcttctgagc 5520
gggactctgg ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca acctgccatc acgagatttc 5580
gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg ggacgccggc 5640
tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc taggggggagg 5700
ctaactgaaa cacggaagga gacaataccg gaaggaaccc gcgctatgac ggcaataaaa 5760
agacagaata aaacgcacgg tgttgggtcg tttgttcata aacgcggggt tcggtcccag 5820
ggctggcact ctgtcgatac cccaccgaga ccccattggg gccaatacgc ccgcgtttct 5880
tccttttccc caccccaccc cccaagttcg ggtgaaggcc cagggctcgc agccaacgtc 5940
ggggcggcag gccctgccat agcctcaggt tactcatata tactttagat tgatttaaaa 6000
cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa 6060
atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga 6120
tcttcttgag atccttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg 6180
ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact 6240
ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac 6300
cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg 6360
gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg 6420
gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga 6480
acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc 6540
gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg 6600
agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc 6660
tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc 6720
agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt 6780
cctgcgttat cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cc 6822

<210> 392
<211> 61
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> FabLinkerCLambda-Fwd

<400> 392
gacartkgcc cmtrcagaat gctcataatt aattaataag gaggatataa ttatgaaaaa 60
g 61

<210> 393
<211> 42
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> FabLinker-Rev-IT*

<400> 393
tgcggccgcc tacgctacgg tagcaaagcc agccagtgcc ac 42

<210> 394

<211> 5882
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 2G12 pCAL IT*載體

<400> 394
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480
gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg 1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcgacacc atcgaatggc gcaaaacctt tcgcggtatg gcatgatagc gcccggaaga 1980
gagtcaattc agggtggtga atgtgaaacc agtaacgtta tacgatgtcg cagagtatgc 2040
cggtgtctct tatcagaccg tttcccgcgt ggtgaaccag gccagccacg tttctgcgaa 2100
aacgcgggaa aaagtggaag cggcgatggc ggagctgaat tacattccca accgcgtggc 2160
acaacaactg gcgggcaaac agtcgttgct gattggcgtt gccacctcca gtctggccct 2220
gcacgcgccg tcgcaaattg tcgcggcgat taaatctcgc gccgatcaac tgggtgccag 2280
cgtggtggtg tcgatggtag aacgaagcgg cgtcgaagcc tgtaaagcgg cggtgcacaa 2340
tcttctcgcg caacgcgtca gtgggctgat cattaactat ccgctggatg accaggatgc 2400
cattgctgtg gaagctgcct gcactaatgt tccggcgtta tttcttgatg tctctgacca 2460
gacacccatc aacagtatta ttttctccca tgaagacggt acgcgactgg gcgtggagca 2520
tctggtcgca ttgggtcacc agcaaatcgc gctgttagcg ggcccattaa gttctgtctc 2580
ggcgcgtctg cgtctggctg gctggcataa atatctcact cgcaatcaaa ttcagccgat 2640
agcggaacgg gaaggcgact ggagtgccat gtccggtttt caacaaacca tgcaaatgct 2700
gaatgagggc atcgttccca ctgcgatgct ggttgccaac gatcagatgg cgctgggcgc 2760
aatgcgcgcc attaccgagt ccgggctgcg cgttggtgcg gatatctcgg tagtgggata 2820
cgacgatacc gaagacagct catgttatat cccgccgtta accaccatca aacaggattt 2880
tcgcctgctg gggcaaacca gcgtggaccg cttgctgcaa ctctctcagg gccaggcggt 2940
gaagggcaat cagctgttgc ccgtctcact ggtgaaaaga aaaaccaccc tggcgcccaa 3000
tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt 3060
ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcggt acccgataaa agcggcttcc tgacaggagg 3120
ccgttttgtt ttgcagccca cctcaacgca attaatgtga gttagctcac tcattaggca 3180
ccccaggctt tacactttat gcttccggct cgtatgttgt gtggaattgt gagcggataa 3240
caattgaatt aaggaggata taattatgaa atacctgctg ccgaccgcag ccgctggtct 3300
gctgctgctc gcggcctagc cggccatggc cgccggtgtt gttatgaccc agtctccgtc 3360
taccctgtct gcttctgttg gtgacaccat caccatcacc tgccgtgctt ctcagtctat 3420

```
cgaaacctgg ctggcttggt accagcagaa accgggtaaa gctccgaaac tgctgatcta 3480
caaggcttct accctgaaaa ccggtgttcc gtctcgtttc tctggttctg gttctggtac 3540
cgagttcacc ctgaccatct ctggtcttgca gttcgacgac ttcgctacct accactgcca 3600
gcactacgct ggttactctg ctaccttcgg tcagggtacc cgtgttgaaa tcaaacgtac 3660
cgttgctgct ccgtctgttt tcatcttccc gccgtctgac gaacagctga aatctggtac 3720
cgcttctgtt gtttgcctgc tgaacaactt ctacccgcgt gaagctaaag ttcagtggaa 3780
agttgacaac gctctgcagt ctggtaactc tcaggaatct gttaccgaac aggactctaa 3840
agactctacc tactctctgt cttctaccct gaccctgtct aaagctgact acgaaaagca 3900
caaagtttac gcttgcgaag ttacccacca gggtctgtct tctccggtta ccaaatcttt 3960
caaccgtggt gaatgctaat taattaataa ggaggatata attatgaaaa agacagctat 4020
cgcgattgca gtggcactgg ctggtttcgc taccgtagcc taggcggccg cagaagttca 4080
gctggttgaa tctggtggtg gtctggttaa agctggtggt tctctgatcc tgtcttgcgg 4140
tgtttctaac ttccgtatct ctgctcacac catgaactgg gttcgtcgtg ttccgggtgg 4200
tggtctggaa tgggttgctt ctatctctac ctcttctacc taccgtgact acgctgacgc 4260
tgttaaaggt cgtttcaccg tttctcgtga cgacctggaa gacttcgttt acctgcagat 4320
gcataaaatg cgtgttgaag acaccgctat ctactactgc gctcgtaaag gttctgaccg 4380
tctgtctgac aacgacccgt tcgacgcttg gggtccgggt accgttgtta ccgtttctcc 4440
ggcgtcgacc aaaggtccgt ctgttttccc gctggctccg tcttctaaat ctacctctgg 4500
tggtaccgct gctctgggtt gcctggttaa agactacttc ccggaaccgg ttaccgtttc 4560
ttggaactct ggtgctctga cctctggtgt tcacaccttc ccggctgttc tgcagtcttc 4620
tggtctgtac tctctgtctt ctgttgttac cgttccgtct tcttctctgg gtacccagac 4680
ctacatctgc aacgttaacc acaaaccgtc taacaccaaa gttgacaaga aagttgaacc 4740
gaaatcttgc ctgcgatcgc ggccaggccg gccgcaccat caccatcacc atggcgcata 4800
cccgtacgac gttccggact acgcttctac tagttaggag ggtggtggct ctgagggtgg 4860
cggttctgag ggtggcggct ctgagggagg cggttccggt ggtggctctg gttccggtga 4920
ttttgattat gaaaagatgg caaacgctaa taaggggggct atgaccgaaa atgccgatga 4980
aaacgcgcta cagtctgacg ctaaaggcaa acttgattct gtcgctactg attacggtgc 5040
tgctatcgat ggtttcattg gtgacgtttc cggccttgct aatggtaatg gtgctactgg 5100
tgattttgct ggctctaatt cccaaatggc tcaagtcggt gacggtgata attcaccttt 5160
aatgaataat ttccgtcaat atttaccttc cctccctcaa tcggttgaat gtcgcccttt 5220
tgtctttggc gctggtaaac catatgaatt ttctattgat tgtgacaaaa taaacttatt 5280
ccgtggtgtc tttgcgtttc ttttatatgt tgccaccttt atgtatgtat tttctacgtt 5340
tgctaacata ctgcgtaata aggagtctta agctagctaa cgatcgccct tcccaacagt 5400
tgcgcagcct gaatggcgaa tgggacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg 5460
tggtggttac gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg 5520
ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg 5580
ggctcccttt agggttccga tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt 5640
agggtgatgg ttcacgtagt gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt 5700
tggagtccac gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta 5760
tctcggtcta ttcttttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat tggttaaaaa 5820
atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga attttaacaa aatattaacg cttacaattt 5880
ag                                                                5882
```

<210> 395
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8輕鏈

<400> 395

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Ala Ser Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Gln Asn Val
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
        35                  40                  45
Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Arg Asp Gln
                85                  90                  95
Ala Val Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
```

```
                100                 105                 110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
        115                 120                 125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
                165                 170                 175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
            180                 185                 190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
        195                 200                 205
Ile Ala Pro Thr Glu Cys
    210
```

<210> 396
<211> 224
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 Fab重鏈

<400> 396

```
Glu Val Gln Leu Leu Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Gly His
            20                  25                  30
Thr Ile Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Val Ser Thr Asn Asn Gly Asn Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Ile
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Met Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Trp Leu Val Met Gly Gly Phe Ala Phe Asp His Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Leu 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 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

<210> 397
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5輕鏈

<400> 397

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Pro Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Thr Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Ser Ala Val Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Thr Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Phe Ser Ile Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Ala Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Leu 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> 398
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 Fab重鏈

<400> 398

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

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys
225

<210> 399
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10輕鏈

<400> 399
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Pro Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Met Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Gln Lys Ala Ser Asn Leu Glu Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Ala
50 55 60
Ser Gly Phe Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Gly
85 90 95
Leu Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 400
<211> 227
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 Fab重鏈

<400> 400
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Lys
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Ile Thr Asp Phe
20 25 30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Leu Ile Ser Tyr Asn Glu Val Asn Ile His Tyr Gly Glu Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Gly Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys

```
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Val Trp Glu Asp Ser Trp Leu Ser Leu Ala Cys Phe Gln
            100                 105                 110
Glu Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Val Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
    210                 215                 220
Lys Ser Cys
225
```

<210> 401
<211> 220
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3輕鏈

<400> 401

```
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly
 1                5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
            20                  25                  30
Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Ser Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys
65                  70                  75                  80
Ile Ser Arg Val Glu Ala Asp Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln
                85                  90                  95
Arg Met Glu Phe Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Asp Ile
            100                 105                 110
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125
Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140
Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160
Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
        195                 200                 205
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 402
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 Fab重鏈

<400> 402
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Asn His Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Ala Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Ala Leu Ser Ile Asp Thr Ser Gly Asp Gln Phe
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Val Arg Gly Leu Phe Phe Ile Thr Ala Arg Pro Tyr Trp Tyr Phe
100 105 110
Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Ala Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys
225

<210> 403
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3輕鏈

<400> 403
Ala Ile Arg Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Tyr Ile Ser Leu Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln 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> 404
<211> 226
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 Fab重鏈

<400> 404

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Gly Ser Gly Phe Thr Leu Lys Asn Tyr
            20                  25                  30
Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Tyr Ile
        35                  40                  45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Val Val Lys Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gly Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Arg Gly Phe Ser Ile Asp Lys Tyr Asp Ser Ser Val Asp Glu Tyr
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Ile Ala Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
        115                 120                 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
    130                 135                 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145                 150                 155                 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
                165                 170                 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
            180                 185                 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
        195                 200                 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
    210                 215                 220
Ser Cys
225
```

<210> 405
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VH CDR1

<400> 405

```
Gly Phe Thr Phe Ser Gly His Thr Ile Ala
 1               5                  10
```

<210> 406

<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VH CDR2

<400> 406
Trp Val Ser Thr Asn Asn Gly Asn Thr Glu Tyr Ala Gln Lys Ile Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 407
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VH CDR3

<400> 407
Glu Trp Leu Val Met Gly Gly Phe Ala Phe Asp His
 1   5   10

<210> 408
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VL CDR1

<400> 408
Gly Ala Asn Asn Ile Gly Ser Gln Asn Val His
 1   5   10

<210> 409
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VL CDR2

<400> 409
Asp Asp Arg Asp Arg Pro Ser
 1   5

<210> 410
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VL CDR3

<400> 410
Gln Val Trp Asp Ser Ser Arg Asp Gln Ala Val Ile
 1   5   10

<210> 411
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VH CDR1

<400> 411
Gly Gly Thr Phe Asp Thr Tyr Thr Ile Ser
 1   5   10

<210> 412
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VH CDR2

<400> 412
Arg Ile Ile Pro Ser Leu Gly Glu Thr Asn Tyr Ala His Lys Leu Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 413
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VH CDR3

<400> 413
Arg Ile Thr Gly Pro Val Asp Trp Val Trp Asp Tyr Gly Met Asp Val
 1   5   10   15

<210> 414
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VL CDR1

<400> 414
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Thr Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 415
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VL CDR2

<400> 415
Ala Val Ser Asn Leu Gln Ser

1 5

<210> 416
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VL CDR3

<400> 416
Gln Gln Ser Phe Ser Ile Pro Leu Thr
1 5

<210> 417
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VH CDR1

<400> 417
Gly Phe Ser Ile Thr Asp Phe Gly Ile His
1 5 10

<210> 418
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VH CDR2

<400> 418
Leu Ile Ser Tyr Asn Glu Val Asn Ile His Tyr Gly Glu Ser Val Arg
1 5 10 15
Gly

<210> 419
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VH CDR3

<400> 419
Asp Val Trp Glu Asp Ser Trp Leu Ser Leu Ala Cys Phe Gln Glu
1 5 10 15

<210> 420
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VL CDR1

<400> 420
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1   5   10

<210> 421
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VL CDR2

<400> 421
Lys Ala Ser Asn Leu Glu Asp
 1   5

<210> 422
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VL CDR3

<400> 422
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Gly Leu Ser
 1   5   10

<210> 423
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VH CDR1

<400> 423
Gly Ala Ser Ile Ser Ser Asp Asn His Tyr Trp Ser
 1   5   10

<210> 424
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VH CDR2

<400> 424
Ser Ile Tyr Tyr Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 425
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VH CDR3

<400> 425
Gly Leu Phe Phe Ile Thr Ala Arg Pro Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 426
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VL CDR1

<400> 426
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Asp Asp Gly Asn Thr Tyr Leu
1 5 10 15
Asp

<210> 427
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VL CDR2

<400> 427
Thr Leu Ser Tyr Arg Ala Ser
1 5

<210> 428
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VL CDR3

<400> 428
Met Gln Arg Met Glu Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 429
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VH CDR1

<400> 429
Gly Phe Thr Leu Lys Asn Tyr Glu Met Asn
1 5 10

<210> 430
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 90D3 VH CDR2

<400> 430
Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Asn Val Val Lys Tyr Val Asp Ser Val Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 431
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VH CDR3

<400> 431
Gly Phe Ser Ile Asp Lys Tyr Asp Ser Ser Val Asp Glu Tyr
 1   5   10

<210> 432
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VL CDR1

<400> 432
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Phe Leu Asn
 1   5   10

<210> 433
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VL CDR2

<400> 433
Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly
 1   5

<210> 434
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VL CDR3

<400> 434
Gln Gln Thr Tyr Ile Ser Leu Tyr Thr
 1   5

<210> 435
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 58c5 VH CDR1

<400> 435
Ser Asp Asn Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 436
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> sc5 VH CDR1

<400> 436
Gly Ser Asn Trp Trp Asn
1 5

<210> 437
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 VH CDR1

<400> 437
Gly His Thr Ile Ala
1 5

<210> 438
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 VH CDR1

<400> 438
Thr Tyr Thr Ile Ser
1 5

<210> 439
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 VH CDR1

<400> 439
Asp Phe Gly Ile His
1 5

<210> 440
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 VH CDR1

<400> 440
Ser Asp Asn His Tyr Trp Ser
1 5

<210> 441
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 VH CDR1

<400> 441
Asn Tyr Glu Met Asn
1 5

<210> 442
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8輕鏈

<400> 442
cagtctgtgc tgacgcaggc atcctcggtg tcagtggccc caggacagac ggccagaatt 60
acctgtgggg caaacaacat tggaagtcaa aatgttcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg ttttggtcgt ctatgatgat cgcgaccggc cctcagggat ccctgaccga 180
ttctctggct ccaactctgg gaatacggcc accctgacca tcagcagggt cgaggccggg 240
gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtagtc gtgatcaggc cgtaattttt 300
ggcggaggga ccaagctgac cgtcctaggt cagcccaagg ctgcccctc ggtcactctg 360
ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt 420
gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg 480
ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac 540
ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat 600
gaagggagca ccgtggagaa gacaattgcc cctacagaat gctca 645

<210> 443
<211> 672
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 30D8 Fab重鏈

<400> 443
gaggtgcagc tgttgcagtc tggagcagag ttgaagaagc ctggggcctc agtgaagatc 60
tcctgcaaga cttctggttt caccttttagc ggtcatacta tcgcctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggctgg gtcagcacta ataatggaaa cacagagtat 180
gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg actatggaca catcaacgag cacagtctac 240
atggagttga ggagcctgac atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagagagtgg 300
ctggtcatgg ggggcttcgc ctttgaccac tggggccagg gaaccctgct caccgtctcc 360
tcagcctcca ccaagggccc atcggtcttc cccctggcac cctcctccaa gagcacctct 420
gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcagctt gggcacccag 600
acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gagagttgag 660
cccaaatctt gt 672

<210> 444
<211> 645
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5輕鏈

<400> 444
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgcctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaag acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggagagccc ctaaactcct gatctctgct gtgtccaatt tacaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagtg gcaccggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcagcag agtttcagta ttccgctcac tttcggcgga 300
ggggccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa ctctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gctaa 645

<210> 445
<211> 684
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 104E5 Fab重鏈

<400> 445
caggtccaat tggaacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagc cttctggagg caccttcgac acatacacta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaac gtcttgagtg gctgggaagg atcatccctt cacttggtga aacaaactat 180
gcacacaaac tccagggcag agtcacgatt accgcggaca aagccacgag tgtcgtctat 240
atggacctga gcgacctgac atccgaggac gcggccgtct attactgtgc atttcgtata 300
actggacctg tcgactgggt ctgggactat gggatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcagcgtct cgtcagcctc cagcaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagagagttg agcccaaatc ttgt 684

<210> 446
<211> 684
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10輕鏈

<400> 446
ccggccatgg ccgccggtga catccagttg acccagtctc cccccaccct gtctgcgtct 60
gtgggagaca gagtctccat gacttgccgg gccagtcaga gtattagtaa ctggttggcc 120
tggtatcagc aaaaaccagg gaaagccct aaactcctca tccagaaggc gtccaattta 180
gaagatggcg tcccctcacg gttcaccgcc agtggatttg ggacagaatt cactctcacc 240
atcagcagcc tacagcctga tgatttcgca acttattact gtcaacagta taatagttac 300
tcaggcctca gtttcggcgg agggaccaag gtggacatca aacgaactgt ggctgcacca 360
tctgtcttca tcttcccgcc atctgatgag cagttgaaat ctggaactgc ctctgttgtg 420
tgcctgctga ataacttcta tcccagagag gccaaagtac agtggaaggt ggataacgcc 480
ctccaatcgg gtaactccca ggagagtgtc acagagcagg acagcaagga cagcacctac 540
agcctcagca gcaccctgac gctgagcaaa gcagactacg agaaacacaa agtctacgcc 600
tgcgaagtca cccatcaggg cctgagctcg cccgtcacaa agagcttcaa caggggagag 660
tgctaattaa ttaataagga ggat 684

<210> 447
<211> 726
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 38F10 Fab重鏈

<400> 447
gcggccgcag aggtgcagct gttggagtct gggggagacg tggtccagcc tgggaagtcc 60
ctgagactct cctgcacagc ctctggattc agcatcactg actttggcat ccactgggtc 120
cgccaggctc caggcaaggg gctggagtgg gtggccctta tttcatataa cgaagtaaat 180
atacactatg gcgagtccgt gaggggccgc ttcaccatct ccagagacat tgccaagaac 240
acagtatatc tgcagatgaa tggcctgaga cctgaagaca cgggtgtgta tttttgtgcg 300
agggatgtct gggaggactc gtggctgtca cttgcgtgct tccaggaatg gggccagggc 360
tccctggtcg tcgtctcatc agcctccacc aagggcccat cggtcttccc cctggcaccc 420
tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctggtcaa ggactacttc 480
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc 540
ccggctgtcc tacagtcctc aggactctac tccctcagca gcgtggtgac cgtgccctcc 600
agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 660
gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt ggtcggccag gccggccgca ccatcaccat 720
caccat 726

<210> 448
<211> 663
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3輕鏈

<400> 448
gatgttgtga tgacccagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcttg gatagtgatg atggaaacac ctatttggac 120
tggtacctgc agaagccagg gcagtctcca cagctcctga tctatacact ttcctatcgg 180
gcctctggag tcccagacag gttcagtggc agtgggtcag gcactgattt cacactgaaa 240
atcagcaggg tggaggctga cgatgttgga atttattact gcatgcaacg tatggagttt 300
cccttcacct tcggccaagg gacacgactg gacattaaac gaactgtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgc 660
taa 663

<210> 449
<211> 684
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 14G3 Fab重鏈

<400> 449
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgc ctccatcagc agtgataatc actactggag ttggattcga 120
cagccccccg ggaagggcct ggagtggatt gcttccatct attacactgg tggcaccaac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgactcgcc ttatcaatag acacgtccgg ggaccagttc 240
tccttgaagc tgagctctgt gactgccgca gacacggccg tctattactg tgtcaggggc 300
ttgtttttca taacagctcg tccctactgg tacttcgatc tctggggccg tggcaccctg 360
gtcgctgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tcccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660

aagagagttg agcccaaatc ttgt 684

<210> 450
<211> 642
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3輕鏈

<400> 450
gccatccggt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcagc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattagc aacttttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggagagccc cgaaactcct gatctctgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag acttacattt ccctgtacac ctttggccag 300
gggaccaaac tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 451
<211> 723
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 90D3 Fab輕鏈

<400> 451
gcggccgcac aggtgcagct ggtggagtcg gggggaggcc tggtaaagcc tggagggtcc 60
ctgagactct cgtgtgtagg ctctggattc accctcaaga attatgagat gaattgggtc 120
cgccaggctc cagggcaggg gctacaatat atttcataca tcagtagcag tggcaatgtc 180
gttaagtacg tagactctgt gcagggccga ttcaccatct ccagagacaa cgccgggaat 240
tcgctgtatc tccaaatgaa caacctgagg gccgaggaca cggccactta ttactgtgtg 300
agaggttttt cgatcgataa gtatgatagc agtgttgatg aatactgggg ccagggaatc 360
gcggtcaccg tctcctcagc ctccaccaag ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc 420
tccaagagca cctctggggg cacagcggcc ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc 480
gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg 540
gctgtcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc 600
agcttgggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg 660
gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtggt cggccaggcc ggccgcacca tcaccatcac 720
cat 723

<210> 452
<211> 227
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11重鏈

<400> 452
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Val Ser Ile Asn Ser Asn
20 25 30
Asn Tyr Phe Trp Ala Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr His Tyr Asn Ala Ser
50 55 60
Leu Gln Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Ser Gln Phe
65 70 75 80

```
Ser Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ser Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Ala Ser Glu Ser Ile Phe Trp Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
        115                 120                 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
    130                 135                 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
145                 150                 155                 160
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
                165                 170                 175
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
            180                 185                 190
Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
        195                 200                 205
Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
    210                 215                 220
Lys Ser Cys
225
```

<210> 453
<211> 216
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11輕鏈

```
<400> 453
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Ser Pro Gly Gln
 1               5                  10                  15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu
        35                  40                  45
Ile Ile Ser Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Gly Arg Phe
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Val Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Ala Gly Ser
                85                  90                  95
Arg His Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
        115                 120                 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205
Thr Ile Ala Pro Ala Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 454
<211> 236
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9重鏈

<400> 454
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Val Arg Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Asp Ser Phe Asn Asp Tyr
20 25 30
Phe Trp Thr Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Ser His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ala Val Thr Ala Ala Asp Thr Thr Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95
Arg Gly Val Arg Ser Arg Pro Pro Pro Ser Tyr Arg Gly Ser Gly Ser
100 105 110
Pro Pro Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
115 120 125
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
130 135 140
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
145 150 155 160
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
165 170 175
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
180 185 190
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
195 200 205
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
210 215 220
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
225 230 235

<210> 455
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9輕鏈

<400> 455
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Phe Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Val 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> 456
<211> 221
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6重鏈

<400> 456

```
Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Glu
 1               5                  10                  15
Ser Leu Lys Ile Ala Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Trp Ile Ala Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Ile Ile Phe Pro Asn Asp Ser Asp Ala Thr Tyr Ser Pro Ser Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Gln Val Thr Met Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Trp Asn Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gln Tyr Tyr Leu Gly Ser Phe Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
        115                 120                 125
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
    130                 135                 140
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145                 150                 155                 160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
                165                 170                 175
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
            180                 185                 190
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
        195                 200                 205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
```

<210> 457
<211> 216
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6輕鏈

<400> 457

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
```

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

<210> 458
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VH CDR1

<400> 458
Gly Val Ser Ile Asn Ser Asn Asn Tyr Phe Trp Ala
1 5 10

<210> 459
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VH CDR2

<400> 459
Asn Ile Tyr Tyr Gly Gly Ser Thr His Tyr Asn Ala Ser Leu Gln Ser
1 5 10 15

<210> 460
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VH CDR3

<400> 460
Ser Glu Ser Ile Phe Trp Asp Tyr Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 461
<211> 14

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VL CDR1

<400> 461
Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1   5   10

<210> 462
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VL CDR2

<400> 462
Glu Val Thr Lys Arg Pro Ser
 1   5

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VL CDR3

<400> 463
Ser Ser Tyr Ala Gly Ser Arg His Val Val
 1   5   10

<210> 464
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VH CDR1

<400> 464
Gly Asp Ser Phe Asn Asp Tyr Phe Trp Thr
 1   5   10

<210> 465
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VH CDR2

<400> 465
Glu Ile Ser His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 466
<211> 25

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VH CDR3

<400> 466
Gly Val Arg Ser Arg Pro Pro Pro Ser Tyr Arg Gly Ser Gly Ser Pro
 1   5   10   15
Pro Tyr Tyr His Tyr Gly Met Asp Val
            20   25

<210> 467
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VL CDR1

<400> 467
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Asn Thr Trp Leu Ala
 1   5   10

<210> 468
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VL CDR2

<400> 468
Ala Ala Ser Phe Leu Gln Ser
 1   5

<210> 469
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VL CDR3

<400> 469
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
 1   5

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VH CDR1

<400> 470
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Ala
 1   5   10

<210> 471
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VH CDR2

<400> 471
Ile Ile Phe Pro Asn Asp Ser Asp Ala Thr Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
 1   5   10   15
Gly

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VH CDR3

<400> 472
Gln Tyr Tyr Leu Gly Ser Phe Glu Ser
 1   5

<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VL CDR1

<400> 473
Gln Ala Ser Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 474
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VL CDR2

<400> 474
Asp Ala Ser Tyr Leu Asp Thr
 1   5

<210> 475
<211> 11
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VL CDR3

<400> 475
Gln Gln Tyr Asp Asp Leu Arg Gly Gly Phe Thr
 1   5   10

<210> 476
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11輕鏈

<400> 476
caggctgtgc tgactcagcc tccctccgcg tccgggtctc ctggacagtc agtcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggt ggttataatt atgtctcctg gtaccaacaa 120
caccccggga aagcccccag actcataatt tctgaagtca ctaagcggcc ctcaggggtc 180
cctggtcgct tctccggctc caagtctggc aacacggcct ccctgaccgt ctctgggctc 240
caggctgagg atgaggctga ttattactgc agctcatatg caggcagcag gcatgtggtt 300
ttcggcggag ggaccaagtt gaccgtcctc ggtcagccca aggctgcccc ctcggtcact 360
ctgttcccgc cctcctctga ggagcttcaa gccaacaagg ccacactggt gtgtctcata 420
agtgacttct acccgggagc cgtgacagtg gcctggaagg cagatagcag ccccgtcaag 480
gcgggagtgg agaccaccac accctccaaa caaagcaaca acaagtacgc ggccagcagc 540
tacctgagcc tgacgcctga gcagtggaag tcccacagaa gctacagctg ccaggtcacg 600
catgaaggga gcaccgtgga gaagacaatt gcccctgcag aatgctca 648

<210> 477
<211> 681
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11重鏈

<400> 477
gaggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcagtg tctctggtgt ctccatcaac agcaacaatt atttctgggc ctggatccgc 120
cagcccccag gcaaggggct ggagtggatt gggaatatct attatggtgg gagcacccac 180
tacaatgcgt ccctgcagag tcgagtcacc atatccgtag acacgtccaa gagccagttc 240
tccctgaagc tgaactctgt gacctccgcc gacacggctg tgtattactg tgcggcttcc 300
gagtctatct tttgggacta ctactacggc ctggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ctgcctccac caagggccca tcggtcttcc ccctggcacc ctcctccaag 420
agcacctctg ggggcacagc ggccctgggc tgcctggtca aggactactt ccccgaaccg 480
gtgacggtgt cgtggaactc aggcgccctg accagcggcg tgcacacctt cccggctgtc 540
ctacagtcct caggactcta ctccctcagc agcgtggtga ccgtgccctc cagcagcttg 600
ggcacccaga cctacatctg caacgtgaat cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
aaagttgagc ccaaatcttg t 681

<210> 478
<211> 642
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9輕鏈

<400> 478
gaaattgtgt tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gaatattaat acctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa cttgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac cttcggccag 300
gggaccaagg tggaagtcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 479
<211> 708
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9重鏈

<400> 479
caggtacagc tgcagcagtg gggcgcagga ctggtgaggc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtga ctccttcaat gattacttct ggacgtggat ccgccagacc 120
ccaggaaagg ggctggagtg gattggggaa atcagtcata gtggaagcac caactacagc 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatatca gttgacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aaactcagcg ctgtgaccgc cgcggacacg actgtgtatt tctgtgcgag aggtgtccgc 300
tcccgacccc ctccgagtta ccgtggctcg ggctcccccc cttactacca ttacggtatg 360
gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc gtctcctcag cctccaccaa gggcccatcg 420
gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc 480
ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc 540
agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta cagtcctcag gactctactc cctcagcagc 600
gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac 660
aagcccagca acaccaaggt ggacaagaga gttgagccca aatcttgt 708

<210> 480
<211> 648
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6輕鏈

<400> 480
gaaattgtgt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atctcttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatttaa attggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctacgat gcatcctatt tggacacagg ggtcccatca 180
aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagattttg caacatatta ctgtcaacaa tatgatgatc tccgggggggg gttcactttc 300
ggccctggga ccaaagtgga cgtcaaacga actgtggctg caccatctgt cttcatcttc 360
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 420
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 480
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 540
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 600
cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc ttcaacaggg gagagtgc 648

<210> 481
<211> 663
<212> DNA
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6重鏈

<400> 481
cagatgcagc tggtgcagtc tggagcagag gtgagaaagc cgggggagtc tctgaagatc 60
gcctgtaagg gttccggata cagttttacc agctactgga tcgcctgggt gcgccagatg 120
cccgggaaag gcctggaatg gctggggatc atctttccta atgactctga tgccacatac 180
agcccgtcct tccaaggcca ggtcaccatg tcagtcgaca agtccatcag caccgcctac 240
ctgcagtgga acagcctgaa ggcctcggac accgccgtgt atttttgtgc gagacagtat 300
tatcttggct cgtttgaatc ctggggccaa ggaaccacgg tcaccgtctc ctcagcctcc 360
accaagggcc catcggtctt ccccctggca ccctcctcca agagcacctc tgggggcaca 420
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac 480
tcaggcgccc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccggctg tcctacagtc ctcaggactc 540
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgccc tccagcagct tgggcaccca gacctacatc 600
tgcaacgtga atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaagttga gcccaaatct 660
tgt 663

<210> 482
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 56E11 VH CDR1

<400> 482
Ser Asn Asn Tyr Phe Trp Ala
1 5

<210> 483
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 17C9 VH CDR1

<400> 483
Asp Tyr Phe Trp Thr
1 5

<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 69F6 VH CDR1

<400> 484
Ser Tyr Trp Ile Ala
1 5

<210> 485
<211> 574
<212> PRT
<213> 呼吸道融合性病毒

<220>
<223> F蛋白

<400> 485
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
1 5 10 15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
20 25 30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
35 40 45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
50 55 60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65 70 75 80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
85 90 95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
100 105 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
115 120 125

```
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 486
<211> 574
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 莫維珠單抗MARM F蛋白

<400> 486

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Glu
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
```

```
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 487
<211> 574
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 58C5 MARM F蛋白

<400> 487

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Lys Ile
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Lys Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Gly Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
```

```
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

201201839

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：100124177 A61K 39/395 (2006.01)

※申請日：100.7.8 ※IPC 分類：

A61P 31/12 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

抗-人類呼吸道融合性病毒(RSV)抗體及其使用方法

ANTI-HUMAN RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) ANTIBODIES AND METHODS OF USE

二、中文發明摘要：

本文提供免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（Respiratory Syncytial Virus，RSV）之融合（F）蛋白的抗體或其抗原結合片段。亦提供預防、治療及診斷病毒感染及/或治療 RSV 介導性疾病之一或多種症狀的方法。亦提供產生免疫特異性結合 RSV F 蛋白之抗體的方法。

三、英文發明摘要：

Provided herein are antibodies or antigen-binding fragments thereof that immunospecifically bind to the fusion (F) protein of Respiratory Syncytial Virus (RSV). Also provided are methods for of prevention, treatment and diagnosis of viral infection and/or the treatment of one more symptoms of RSV-mediated disease. Methods of generating antibodies that immunospecifically bind RSV F protein also are provided.

七、申請專利範圍：

1.一種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中：

在該抗體或其抗原結合片段存在下，在超過 10 輪或更多輪病毒複製後，RSV 不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

2.如申請專利範圍第 1 項之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體或其抗原結合片段存在下，在超過 11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 輪病毒複製後，RSV 不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

3.如申請專利範圍第 1 項之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體或其抗原結合片段存在下，在 20 輪病毒複製後，RSV 不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

4.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其特異性結合於分離之 RSV F 蛋白或病毒粒子中之 RSV F 蛋白。

5.如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段包含：

可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:405 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:405 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序

列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 406 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:406 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:407 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:407 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 408 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:408 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:409 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:409 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:410 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:410 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列

一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；且

該抗體或其抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（Respiratory Syncytial Virus，RSV）融合（F）蛋白及/或中和 RSV。

6.如申請專利範圍第 1 至 5 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:405 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 406 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:407 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 408 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:409 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:410 所示之胺基酸序列的 VL CDR3。

7.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為全長抗體。

8.如申請專利範圍第 1 至 7 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為全長 IgG 抗體。

9.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為選自 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段之抗原結合片段。

10.如申請專利範圍第 1 至 6 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其為 Fab 或 scFv。

11.如申請專利範圍第 1 至 10 項中任一項之抗 RSV 抗

體或抗原結合片段，其包含：

VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:396之胺基酸1-121所示或與SEQ ID NO:396之胺基酸1-121所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:395之胺基酸1-110所示或與SEQ ID NO:395之胺基酸1-110所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致。

12.如申請專利範圍第1至11項中任一項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:396之胺基酸1-121所示；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:395之胺基酸1-110所示。

13.如申請專利範圍第1至12項中任一項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

具有 SEQ ID NO:396 所示之胺基酸序列的重鏈；及

具有 SEQ ID NO:395 所示之胺基酸序列的輕鏈。

14.如申請專利範圍第 1 至 13 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為 30D8 之抗體特異性結合於相同的抗原決定基。

15.如申請專利範圍第 9 至 14 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其命名為 30D8。

16.一種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段包含：

可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:464 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:464 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 465 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:465 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:466 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:466 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 467 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:467 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:468 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:468 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:469 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:469 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；且

該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白及/或中和 RSV。

17.如申請專利範圍第 16 項之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段含有：

可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:464 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 465 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:466 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 467 所示之胺基

酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:468 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:469 所示之胺基酸序列的 VL CDR3。

18.如申請專利範圍第 16 或 17 項之抗 RSV 抗體，其為全長抗體。

19.如申請專利範圍第 16 至 18 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為全長 IgG 抗體。

20.如申請專利範圍第 16 或 17 項之抗 RSV 抗體，其為選自 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段之抗原結合片段。

21.如申請專利範圍第 16 或 17 項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其為 Fab 或 scFv。

22.如申請專利範圍第 16 至 21 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其包含：

VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 所示或與 SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:455 之胺基酸 1-107 所示或與 SEQ ID NO:455 之胺基酸 1-107

所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致。

23.如申請專利範圍第 16 至 22 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其包含：

VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:454 之胺基酸 1-133 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:455 之胺基酸 1-107 所示。

24.如申請專利範圍第 16 至 23 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其包含：

具有 SEQ ID NO:454 所示之胺基酸序列的重鏈；及

具有 SEQ ID NO:455 所示之胺基酸序列的輕鏈。

25.如申請專利範圍第 16 至 24 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為 17C9 之抗體特異性結合於相同的抗原決定基。

26.如申請專利範圍第 20 至 25 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其命名為 17C9。

27.一種抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:411 所示之胺

基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:411 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 412 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:412 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:413 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:413 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 414 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:414 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:415 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:415 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含

SEQ ID NO:416 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:416 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；

b）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:417 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:417 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 418 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:418 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:419 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:419 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 420 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:420 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:421 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:421 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:422 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:422 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；

c）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:423 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:423 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 424 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:424 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:425 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:425 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 426 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:426 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:427 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:427 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:428 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:428 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；

d）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:429 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:429 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 430 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:430 具有至少 80%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:431所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:431具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 432所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:432具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:433所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:433具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:434所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:434具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；

e）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:458所示之胺

基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:458 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 459 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:459 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:460 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:460 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 461 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:461 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:462 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:462 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含

SEQ ID NO:463 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:463 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；及

f）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:470 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:470 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 471 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:471 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:472 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:472 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 473 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:473 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:474 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:474 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:475 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:475 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR3；且

該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白及/或中和 RSV。

28.如申請專利範圍第 27 項之抗 RSV 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:411 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 412 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:413 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 414 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:415 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:416 所示之胺基酸序列的 VL CDR3；

b）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:417 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 418 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:419 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 420 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:421 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:422 所示之胺基酸序列的 VL CDR3；

c）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:423 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 424 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:425 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 426 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:427 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:428 所示之胺基酸序列的 VL CDR3；

d）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:429 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 430 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:431 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 432 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:433 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:434 所示之胺基酸序列的 VL CDR3；

e）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:458 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 459 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:460 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 461 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:462 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:463 所示之胺基酸序列的 VL CDR3；及

f）可變重鏈，其含有包含 SEQ ID NO:470 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 471 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:472 所示之胺基酸殘基序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 473 所示之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:474 所示之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:475 所示之胺基酸序列的 VL CDR3。

29.如申請專利範圍第 27 或 28 項之抗 RSV 抗體，其為全長抗體。

30.如申請專利範圍第 27 至 29 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為全長 IgG 抗體。

31.如申請專利範圍第 27 或 28 項之抗 RSV 抗體，其為選自 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段之抗原結合片段。

32.如申請專利範圍第 31 項之抗 RSV 抗體，其為 Fab

或 scFv。

33.如申請專利範圍第 27 至 32 項中任一項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:398 之胺基酸 1-125 所示或與 SEQ ID NO:398 之胺基酸 1-125 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107 所示或與 SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；

b）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:400 之胺基酸 1-124 所示或與 SEQ ID NO:400 之胺基酸 1-124 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、

82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:399之胺基酸1-108所示或與SEQ ID NO:399之胺基酸1-108所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；

c）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:402之胺基酸1-125所示或與SEQ ID NO:402之胺基酸1-125所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:401之胺基酸1-113所示或與SEQ ID NO:401之胺基酸1-113所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；

d）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123 所示或與 SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:403 之胺基酸 1-107 所示或與 SEQ ID NO:403 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；

e）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:452 之胺基酸 1-124 所示或與 SEQ ID NO:452 之胺基酸 1-124 所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:453之胺基酸1-111所示或與SEQ ID NO:453之胺基酸1-111所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

f) VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:456之胺基酸1-118所示或與SEQ ID NO:456之胺基酸1-118所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示或與SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

34.如申請專利範圍第27至33項中任一項之抗RSV抗

體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:398 之胺基酸 1-125 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107 所示；

b）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:400 之胺基酸 1-124 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:399 之胺基酸 1-108 所示；

c）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:402 之胺基酸 1-125 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:401 之胺基酸 1-113 所示；

d）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:404 之胺基酸 1-123 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:403 之胺基酸 1-107 所示；

e）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:452 之胺基酸 1-124 所示；及

VL 域，其中該 VL 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:453 之胺基酸 1-111 所示；及

f）VH 域，其中該 VH 域之胺基酸序列如 SEQ ID NO:456 之胺基酸 1-118 所示；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示。

35.如申請專利範圍第27至34項中任一項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）包含SEQ ID NO:398所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:397之胺基酸1-107所示之胺基酸序列的輕鏈；

b）包含SEQ ID NO:400所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:399所示之胺基酸序列的輕鏈；

c）包含SEQ ID NO:402所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:401所示之胺基酸序列的輕鏈；

d）包含SEQ ID NO:404所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:403所示之胺基酸序列的輕鏈；

e）包含SEQ ID NO:452所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:453所示之胺基酸序列的輕鏈；及

f）包含SEQ ID NO:456所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含SEQ ID NO:457所示之胺基酸序列的輕鏈。

36.如申請專利範圍第27至35項中任一項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為104E5、38F10、14G3、90D3、56E11或69F6之抗體特異性結合於相同的人類RSV F蛋白上之抗原決定基。

37.如申請專利範圍第31至35項中任一項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其命名為104E5、38F10、14G3、90D3、56E11或69F6。

38.如申請專利範圍第1至37項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段在試管內空斑減少檢定中中和RSV之EC_{50}為小於2 nM或對於分離之RSV F蛋白或對於RSV病毒之親和力為至少10^8 M^{-1}。

39.如申請專利範圍第1至38項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段在試管內空斑減少檢定中中和RSV之EC_{50}為小於2 nM或約2 nM至小於0.005 nM或約0.005 nM；小於1 nM或約1 nM至小於0.005 nM或約0.005 nM；小於0.5 nM或約0.5 nM至小於0.005 nM或約0.005 nM；小於1 nM或約1 nM至小於0.01 nM或約0.01 nM；小於1 nM或約1 nM至小於0.05 nM或約0.05 nM；或小於0.5 nM或約0.5 nM至小於0.05 nM或約0.05 nM。

40.一種抗體或其抗原結合片段，其包含可變重（VH）鏈及可變輕（VL）鏈，其中該抗體或抗原結合片段與如申請專利範圍第1至39項中任一項之抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於相同的人類RSV F蛋白或RSV病毒粒子上

之抗原決定基。

41.如申請專利範圍第1至40項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於RSV F蛋白中包含SEQ ID NO:25所示之胺基序列的一部分。

42.如申請專利範圍第1至41項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中和RSV。

43.如申請專利範圍第1至42項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中和RSV亞型A及B。

44.如申請專利範圍第1至43項中任一項之抗體或抗原結合片段，其為嵌合抗體。

45.一種多價抗體，其包含：

第一抗原結合部分，其包含如申請專利範圍第1至44項中任一項之抗體或抗原結合片段或與多聚化域結合之其抗原結合片段；及

第二抗原結合部分，其包含與第二多聚化域結合之抗病毒抗體之抗原結合片段，其中：

該第一多聚化域與該第二多聚化域為互補或相同的，藉此該第一抗原結合部分與第二抗原結合部分形成多價抗體。

46.如申請專利範圍第45項之多價抗體，其中該第二抗原結合部分包含抗RSV抗體或其抗原結合片段。

47.如申請專利範圍第45或46項之多價抗體，其中該抗RSV抗體或抗原結合片段為如申請專利範圍第1至46項

中任一項之抗體或抗原結合片段。

48.如申請專利範圍第 45 至 47 項中任一項之多價抗體，其中該抗病毒抗體為選自以下之抗 RSV 抗體或抗原結合片段：帕利珠單抗（palivizumab）、莫維珠單抗（motavizumab）、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2 及其抗原結合片段。

49.如申請專利範圍第 45 項之多價抗體，其中該第二抗原結合部分包含免疫特異性結合副流行性感冒病毒（parainfluenza virus，PIV）或人類偏肺病毒（human metapneumovirus，hMPV）之抗原的抗病毒抗體之抗原結合片段。

50.一種組合，其包含：

如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段；及

抗病毒劑。

51.如申請專利範圍第 50 項之組合，其中該抗病毒劑為病毒唑（ribavirin）。

52.如申請專利範圍第 50 項之組合，其中該抗病毒劑為與該第一抗體不同之另一抗病毒抗體。

53.如申請專利範圍第 52 項之組合，其包含兩種或更多

種選自如申請專利範圍第1至44項中任一項之抗體或抗原結合片段的不同抗RSV抗體或其抗原結合片段。

54.如申請專利範圍第52項之組合，其中該另一抗病毒抗體選自帕利珠單抗、莫維珠單抗、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2及其抗原結合片段。

55.如申請專利範圍第52項之組合，其中該另一抗病毒抗體選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或抗原結合片段。

56.一種醫藥組成物，其包含：

如申請專利範圍第1至44項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第45至49項中任一項之多價抗體或如申請專利範圍第50至55項中任一項之組合；及

醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

57.如申請專利範圍第56項之醫藥組成物，其經調配成凝膠、軟膏、液體、懸浮液、氣溶膠、錠劑、丸劑或散劑。

58.如申請專利範圍第56項之醫藥組成物，其經調配成鼻用噴霧。

59.如申請專利範圍第56至58項中任一項之醫藥組成物，其經調配用於經肺、鼻內或非經腸投藥。

60.如申請專利範圍第 56 至 59 項中任一項之醫藥組成物，其經調配用於單次劑量投藥。

61.如申請專利範圍第 56 至 60 項中任一項之醫藥組成物，其為持續釋放調配物。

62.一種治療個體病毒感染之方法，其包含向該個體投予治療有效量之如申請專利範圍第 56 至 61 項中任一項之醫藥組成物。

63.一種治療或抑制個體病毒感染之一或多種症狀的方法，其包含向該個體投予治療有效量之如申請專利範圍第 56 至 61 項中任一項之醫藥組成物。

64.一種預防個體病毒感染之方法，其包含向該個體投予防治有效量之如申請專利範圍第 56 至 61 項中任一項之醫藥組成物。

65.如申請專利範圍第 62 至 64 項中任一項之方法，其中該病毒感染為 RSV 感染。

66.如申請專利範圍第 65 項之方法，其中該感染為上呼吸道感染。

67.如申請專利範圍第 62 至 66 項中任一項之方法，其中該個體為哺乳動物。

68.如申請專利範圍第 62 至 67 項中任一項之方法，其中該個體為人類。

69.如申請專利範圍第 68 項之方法，其中該人類個體為人類嬰兒、因 RSV 感染而早產或處於住院風險中之人類嬰兒、老年人、患有囊腫性纖維化、支氣管肺發育不良、先

天性心臟病、先天性免疫缺乏、後天性免疫缺乏、白血病或非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma）之人類個體、或經歷器官或組織移植或輸血之人類個體。

70.如申請專利範圍第69項之方法，其中該移植為骨髓移植或肝臟移植。

71.如申請專利範圍第62至70項中任一項之方法，其中該醫藥組成物區域性（topically）、非經腸、局部或全身投予。

72.如申請專利範圍第62至71項中任一項之方法，其中該醫藥組成物經鼻內、肌肉內、皮內、腹膜內、靜脈內、皮下、經口或藉由經肺投藥來投予。

73.如申請專利範圍第62至72項中任一項之方法，其中該組成物由霧化器或吸入器來投予。

74.如申請專利範圍第62至73項中任一項之方法，其中該組成物在RSV季節期間投予一次、兩次、三次、四次或五次。

75.如申請專利範圍第62至74項中任一項之方法，其中該組成物在RSV季節之前在一個月、兩個月或三個月內投予一次、兩次、三次、四次或五次。

76.如申請專利範圍第62至75項中任一項之方法，其進一步包含投予一或多種抗病毒劑。

77.如申請專利範圍第76項之方法，其中該抗病毒劑為病毒唑。

78.如申請專利範圍第62至76項中任一項之方法，其

進一步包含投予一或多種其他抗病毒抗體或其抗原結合片段。

79.如申請專利範圍第78項之方法，其中該一或多種其他抗病毒抗體選自抗RSV抗體或其抗原結合片段。

80.如申請專利範圍第79項之方法，其中該一或多種其他抗RSV抗體選自帕利珠單抗、莫維珠單抗、AFFF、P12f2、P12f4、P11d4、A1e9、A12a6、A13c4、A17d4、A4B4、A8c7、1X-493L1、FR H3-3F4、M3H9、Y10H6、DG、AFFF(1)、6H8、L1-7E5、L2-15B10、A13a11、A1h5、A4B4(1)、A4B4L1FR-S28R、A4B4-F52S、rsv6、rsv11、rsv13、rsv19、rsv21、rsv22、rsv23、RF-1、RF-2及其抗原結合片段。

81.如申請專利範圍第78項之方法，其中該一或多種其他抗病毒抗體選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或抗原結合片段。

82.如申請專利範圍第76至81項中任一項之方法，其中該醫藥組成物及該抗病毒劑經調配成單一組成物或各別組成物。

83.如申請專利範圍第76至82項中任一項之方法，其中該醫藥組成物與該抗病毒劑依序、同時或間歇投予。

84.如申請專利範圍第62至83項中任一項之方法，其進一步包含投予激素療法、免疫療法或消炎劑。

85.一種如申請專利範圍第56至61項中任一項之醫藥組成物的用途，其用於調配供治療病毒感染、治療或抑制

病毒感染之一或多種症狀或預防病毒感染之醫藥品。

86.一種用於治療病毒感染、治療或抑制病毒感染之一或多種症狀或預防病毒感染的如申請專利範圍第 56 至 61 項中任一項之醫藥組成物。

87.如申請專利範圍第 85 或 86 項之用途或醫藥組成物，其中該病毒感染為 RSV 感染。

88.如申請專利範圍第 87 項之用途或醫藥組成物，其為上呼吸道感染。

89.一種偵測 RSV 感染之方法，其包含：

（a）使用如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段檢定流體、細胞或組織樣品中 RSV 抗原之含量；

（b）比較該所檢定之 RSV 抗原含量與對照含量，藉此與該 RSV 抗原之對照含量相比該所檢定之 RSV 抗原含量的增加指示 RSV 感染。

90.一種包含如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物之用途，其用於調配供偵測 RSV 感染之醫藥品。

91.一種包含如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物，其用於偵測 RSV 感染。

92.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段。

93.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體的重鏈。

94.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體的輕鏈。

95.一種載體，其包含如申請專利範圍第 92 至 94 項中任一項之核酸。

96.一種載體，其包含編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段的核酸。

97.一種分離之細胞，其包含如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第 92 至 94 項中任一項之核酸或如申請專利範圍第 95 或 96 項之載體。

98.如申請專利範圍第 97 項之細胞，其中該細胞為原核或真核細胞。

99.一種套組，其包含於一或多個容器中之如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第 45 至 49 項中任一項之多價抗體或如申請專利範圍第 50 至 55 項中任一項之組合、及使用說明書。

八、圖式：

（無）

94.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體的輕鏈。

95.一種載體，其包含如申請專利範圍第 92 至 94 項中任一項之核酸。

96.一種載體，其包含編碼如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段的核酸。

97.一種分離之細胞，其包含如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第 92 至 94 項中任一項之核酸或如申請專利範圍第 95 或 96 項之載體。

98.如申請專利範圍第 97 項之細胞，其中該細胞為原核或真核細胞。

99.一種套組，其包含於一或多個容器中之如申請專利範圍第 1 至 44 項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第 45 至 49 項中任一項之多價抗體或如申請專利範圍第 50 至 55 項中任一項之組合、及使用說明書。

八、圖式：

（無）

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：無。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明:

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

七、申請專利範圍：

1.一種抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中：

在該抗體或其抗原結合片段存在下，在超過10輪或更多輪病毒複製後，RSV不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

2.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體或其抗原結合片段存在下，在超過11、12、13、14、15、16、17、18、19或20輪病毒複製後，RSV不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

3.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體或其抗原結合片段存在下，在20輪病毒複製後，RSV不產生逃避該抗體或其抗原結合片段之中和的病毒。

4.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其特異性結合於分離之RSV F蛋白或病毒粒子中之RSV F蛋白。

5.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段包含：

可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:405所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:405具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序

列的 VH CDR1；包含 SEQ ID NO: 406 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:406 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR2；及包含 SEQ ID NO:407 所示之胺基酸殘基序列或與 SEQ ID NO:407 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含 SEQ ID NO: 408 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:408 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR1；包含 SEQ ID NO:409 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:409 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的 VL CDR2；及包含 SEQ ID NO:410 所示之胺基酸序列或與 SEQ ID NO:410 具有至少 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約 80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列

一致性之胺基酸序列的VL CDR3；且

該抗體或其抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（Respiratory Syncytial Virus，RSV）融合（F）蛋白及/或中和RSV。

6.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:396之胺基酸1-121所示或與SEQ ID NO:396之胺基酸1-121所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:395之胺基酸1-110所示或與SEQ ID NO:395之胺基酸1-110所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

7.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

具有SEQ ID NO:396所示之胺基酸序列的重鏈；及

具有SEQ ID NO:395所示之胺基酸序列的輕鏈。

8.如申請專利範圍第1項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為30D8之抗體特異性結合於相同的抗原決定基或為命名為30D8的抗體。

9.一種抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段包含：

可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:464所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:464具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO:465所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:465具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:466所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:466具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 467所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:467具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高

或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:468所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:468具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:469所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:469具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；且

該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白及/或中和RSV。

10.如申請專利範圍第9項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:454之胺基酸1-133所示或與SEQ ID NO:454之胺基酸1-133所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:455之胺基酸1-107所示或與SEQ ID NO:455之胺基酸1-107所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

11.如申請專利範圍第9項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其包含：

具有SEQ ID NO:454所示之胺基酸序列的重鏈；及

具有SEQ ID NO:455所示之胺基酸序列的輕鏈。

12.如申請專利範圍第9項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為17C9之抗體特異性結合於相同的抗原決定基或為命名為17C9的抗體。

13.一種抗RSV抗體或其抗原結合片段，其中：

該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:411所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:411具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 412所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:412具有至少80%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:413所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:413具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 414所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:414具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:415所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:415具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:416所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:416具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；

b）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:417所示之胺

基酸殘基序列或與SEQ ID NO:417具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 418所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:418具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:419所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:419具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 420所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:420具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:421所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:421具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含

SEQ ID NO:422所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:422具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；

c）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:423所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:423具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 424所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:424具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:425所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:425具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 426所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:426具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:427所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:427具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:428所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:428具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；

d）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:429所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:429具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 430所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:430具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:431所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:431具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 432所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:432具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:433所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:433具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:434所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:434具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；

e）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:458所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:458具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 459所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:459具有至少80%、90%、91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:460所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:460具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 461所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:461具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:462所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:462具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含SEQ ID NO:463所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:463具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；及

f）可變重鏈，其含有包含SEQ ID NO:470所示之胺

基酸殘基序列或與SEQ ID NO:470具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR1；包含SEQ ID NO: 471所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:471具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR2；及包含SEQ ID NO:472所示之胺基酸殘基序列或與SEQ ID NO:472具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VH CDR3；及

可變輕鏈，其含有包含SEQ ID NO: 473所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:473具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR1；包含SEQ ID NO:474所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:474具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR2；及包含

SEQ ID NO:475所示之胺基酸序列或與SEQ ID NO:475具有至少80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高或至少約80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的序列一致性之胺基酸序列的VL CDR3；且

該抗體或抗原結合片段免疫特異性結合於呼吸道融合性病毒（RSV）融合（F）蛋白及/或中和RSV。

14.如申請專利範圍第13項之抗RSV抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:398之胺基酸1-125所示或與SEQ ID NO:398之胺基酸1-125所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:397之胺基酸1-107所示或與SEQ ID NO:397之胺基酸1-107所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；

b）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:400之胺基酸1-124所示或與SEQ ID NO:400之胺基酸1-124所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:399之胺基酸1-108所示或與SEQ ID NO:399之胺基酸1-108所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；

c）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:402之胺基酸1-125所示或與SEQ ID NO:402之胺基酸1-125所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:401之胺基酸1-113所示或與SEQ ID NO:401之胺基酸1-113所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；

d）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:404之胺基酸1-123所示或與SEQ ID NO:404之胺基酸1-123所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:403之胺基酸1-107所示或與SEQ ID NO:403之胺基酸1-107所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；

e）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:452之胺基酸1-124所示或與SEQ ID NO:452之胺基

酸1-124所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:453之胺基酸1-111所示或與SEQ ID NO:453之胺基酸1-111所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

f）VH域，其中該VH域之胺基酸序列如SEQ ID NO:456之胺基酸1-118所示或與SEQ ID NO:456之胺基酸1-118所示之胺基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%或約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致；及

VL域，其中該VL域之胺基酸序列如SEQ ID NO:457之胺基酸1-109所示或與SEQ ID NO:457之胺基酸1-109

所示之胺基酸序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%或約 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%一致。

15.如申請專利範圍第 13 項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段選自包含以下之抗體或抗原結合片段：

a）包含 SEQ ID NO:398 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:397 之胺基酸 1-107 所示之胺基酸序列的輕鏈；

b）包含 SEQ ID NO:400 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:399 所示之胺基酸序列的輕鏈；

c）包含 SEQ ID NO:402 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:401 所示之胺基酸序列的輕鏈；

d）包含 SEQ ID NO:404 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:403 所示之胺基酸序列的輕鏈；

e）包含 SEQ ID NO:452 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:453 所示之胺基酸序列的輕鏈；及

f）包含 SEQ ID NO:456 所示之胺基酸序列的重鏈；及

包含 SEQ ID NO:457 所示之胺基酸序列的輕鏈。

16.如申請專利範圍第 13 項之抗 RSV 抗體或抗原結合片段，其中該抗體與命名為 104E5、38F10、14G3、90D3、56E11 或 69F6 之抗體特異性結合於相同的人類 RSV F 蛋白上之抗原決定基或為命名為 104E5、38F10、14G3、90D3、56E11 或 69F6 的抗體。

17.如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗 RSV 抗體，其為全長抗體或為選自 Fab、Fab'、$F(ab')_2$、單鏈 Fv（scFv）、Fv、dsFv、雙功能抗體、Fd 及 Fd'片段之抗原結合片段。

18.如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中該抗體或抗原結合片段在試管內空斑減少檢定中中和 RSV 之 EC_{50} 為小於 2 nM 或對於分離之 RSV F 蛋白或對於 RSV 病毒之親和力為至少 $10^8\ M^{-1}$。

19.如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體或抗原結合片段，其中和 RSV。

20.如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體或抗原結合片段，其為嵌合抗體。

21.一種多價抗體，其包含：

第一抗原結合部分，其包含如申請專利範圍第 1 至 16 項中任一項之抗體或抗原結合片段或與多聚化域結合之其抗原結合片段；及

第二抗原結合部分，其包含與第二多聚化域結合之抗病毒抗體之抗原結合片段，其中：

該第一多聚化域與該第二多聚化域為互補或相同的，藉此該第一抗原結合部分與第二抗原結合部分形成多價抗體。

22.一種組合，其包含：

如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段；及

抗病毒劑。

23.如申請專利範圍第22項之組合，其中該抗病毒劑為病毒唑（ribavirin）或為與該第一抗體不同之另一抗病毒抗體。

24.一種醫藥組成物，其包含：

如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第21項之多價抗體或如申請專利範圍第22至23項中任一項之組合；及

醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

25.一種如申請專利範圍第24項之醫藥組成物的用途，其用於調配供治療病毒感染、治療或抑制病毒感染之一或多種症狀或預防病毒感染之醫藥品。

26.如申請專利範圍第25項之用途，其中該病毒感染為RSV感染。

27.如申請專利範圍第25項之用途，其中該醫藥組成物是與一或多種抗病毒劑一起調配。

28.如申請專利範圍第27項之用途，其中該抗病毒劑為病毒唑或為抗病毒抗體或其抗原結合片段。

29.如申請專利範圍第28項之用途，其中該抗病毒抗體選自抗RSV抗體或其抗原結合片段。

30.如申請專利範圍第28項之用途，其中該抗病毒抗體選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或抗原結合片段。

31.如申請專利範圍第25項之用途，其中該醫藥組成物是與激素療法、免疫療法或消炎劑一起調配。

32.一種用於治療病毒感染、治療或抑制病毒感染之一或多種症狀或預防病毒感染的如申請專利範圍第24項之醫藥組成物。

33.如申請專利範圍第32項之醫藥組成物，其中該病毒感染為RSV感染。

34.如申請專利範圍第32項之醫藥組成物，其中該醫藥組成物是與一或多種抗病毒劑一起調配

35.如申請專利範圍第34項之醫藥組成物，其中該抗病毒劑為病毒唑或為抗病毒抗體或其抗原結合片段。

36.如申請專利範圍第35項之醫藥組成物，其中該抗病毒抗體選自抗RSV抗體或其抗原結合片段。

37.如申請專利範圍第35項之醫藥組成物，其中該抗病毒抗體選自免疫特異性結合副流行性感冒病毒（PIV）或人類偏肺病毒（hMPV）之抗原的抗體或抗原結合片段。

38.如申請專利範圍第32項之醫藥組成物，其中該醫藥

組成物是與激素療法、免疫療法或消炎劑一起調配

39.一種包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物之用途，其用於調配供偵測RSV感染之醫藥品。

40.一種包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物，其用於偵測RSV感染。

41.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段或其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體之重鏈或其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體之輕鏈。

42.一種載體，其包含如申請專利範圍第41項之核酸。

43.一種分離之細胞，其包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第41項之核酸或如申請專利範圍第42項之載體。

44.如申請專利範圍第43項之細胞，其中該細胞為原核或真核細胞。

45.一種套組，其包含於一或多個容器中之如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第21項之多價抗體或如申請專利範圍第22至23項中任一項之組合、及使用說明書。

八、圖式：

（無）

組成物是與激素療法、免疫療法或消炎劑一起調配

39.一種包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物之用途，其用於調配供偵測RSV感染之醫藥品。

40.一種包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段的醫藥組成物，其用於偵測RSV感染。

41.一種分離之核酸，其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段或其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體之重鏈或其編碼如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體之輕鏈。

42.一種載體，其包含如申請專利範圍第41項之核酸。

43.一種分離之細胞，其包含如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第41項之核酸或如申請專利範圍第42項之載體。

44.如申請專利範圍第43項之細胞，其中該細胞為原核或真核細胞。

45.一種套組，其包含於一或多個容器中之如申請專利範圍第1至16項中任一項之抗體或抗原結合片段、如申請專利範圍第21項之多價抗體或如申請專利範圍第22至23項中任一項之組合、及使用說明書。

八、圖式：

（無）