



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I876517 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：112133782

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 21 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/04 南韓

10-2019-0109807

(71)申請人：韓商瑞嘉化學生物科學股份有限公司 (南韓) LIGACHEM BIOSCIENCES INC.

(KR)

南韓

韓商 A B L 生物公司 (南韓) ABL BIO, INC. (KR)

南韓

(72)發明人：朴允姬 PARK, YUN HEE (KR)；宋昊永 SONG, HO YOUNG (KR)；柳賢敏 RYU, HYUN MIN (KR)；金星民 KIM, SUNG MIN (KR)；白周烈 BAEK, JU YUEL (KR)；吳智惠 OH, JI HYE (KR)；韓娜蓀 HAN, NARA (KR)；金炯來 KIM, HYOUNG RAE (KR)；朴慶恩 PARK, KYUNG EUN (KR)；李炫政 LEE, HYEUN JOUNG (KR)；李柱泳 LEE, JU YOUNG (KR)；姜大赫 KANG, DAE HYUCK (KR)；梁怜在 YANG, YOUNG-JAE (KR)；柳智娜 YOU, JI-NA (KR)；金容柱 KIM, YONG ZU (KR)；李昌宣 LEE, CHANG SUN (US)；蔡濟旭 CHAE, JEIWOOK (KR)；鄭鎮沅 JUNG, JINWON (KR)；金柱嬉 KIM, JUHEE (KR)；李寶羅 LEE, BORA (KR)；宋大海 SONG, DAEHAE (KR)；成炳濟 SUNG, BYUNGJE (KR)；廉東勳 YEOM, DONGHOON (KR)

(74)代理人：陳長文；張哲倫

(56)參考文獻：

US 2013/0251723A1

US 2013/0281922A1

US 2018/0369406A1

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：17 共 227 頁

(54)名稱

包含抗人類 ROR1 抗體之抗體-藥物結合物及其用途

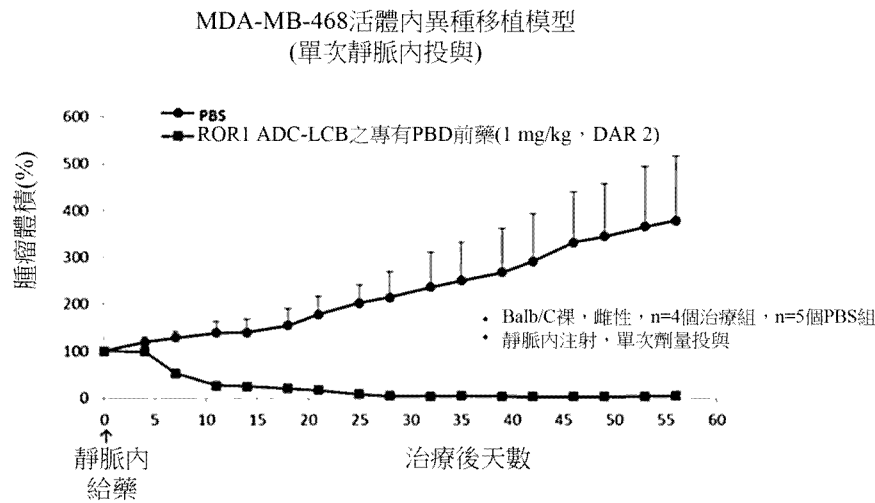
(57)摘要

本發明係關於靶向 ROR1 之新抗體-藥物結合物(ADC)；此 ADC 之活性代謝物；製備此 ADC 之方法；此 ADC 治療及/或預防疾病之用途；以及此 ADC 生產用於治療及/或預防疾病、更特別是與 ROR1 之過度表現相關之疾病(例如癌症)之藥物的用途。更特定言之，本發明係關於一種包含結合至 ROR1 之抗體或其抗原結合片段之抗體-藥物結合物，及包含其之醫藥組合物。

The present invention relates to new antibody-drug conjugates (ADCs) targeting ROR1, active metabolites of such ADCs, methods for preparation of such ADCs, uses for such ADCs in treatment and/or prevention of illnesses, and uses for such ADCs in production of drugs for treatment and/or prevention of diseases, more specifically diseases associated with over-expression of ROR1, for example cancer. More

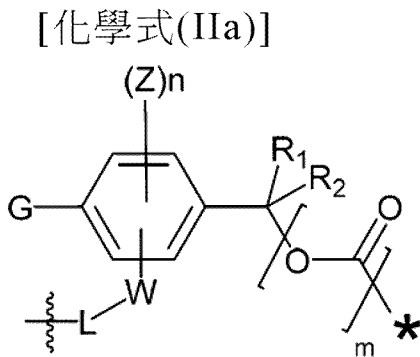
specifically, the present invention relates to an antibody-drug conjugate comprising an antibody that binds to ROR1 or an antigen-binding fragment thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same.

指定代表圖：



【圖12】

特徵化學式：





I876517

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含抗人類ROR1抗體之抗體-藥物結合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY-DRUG CONJUGATE COMPRISING ANTIBODY
AGAINST HUMAN ROR1, AND USE FOR THE SAME

【中文】

本發明係關於靶向ROR1之新抗體-藥物結合物(ADC)；此ADC之活性代謝物；製備此ADC之方法；此ADC治療及/或預防疾病之用途；以及此ADC生產用於治療及/或預防疾病、更特別是與ROR1之過度表現相關之疾病(例如癌症)之藥物的用途。更特定言之，本發明係關於一種包含結合至ROR1之抗體或其抗原結合片段之抗體-藥物結合物，及包含其之醫藥組合物。

【英文】

The present invention relates to new antibody-drug conjugates (ADCs) targeting ROR1, active metabolites of such ADCs, methods for preparation of such ADCs, uses for such ADCs in treatment and/or prevention of illnesses, and uses for such ADCs in production of drugs for treatment and/or prevention of diseases, more specifically diseases associated with over-expression of ROR1, for example cancer. More specifically, the present invention relates to an antibody-drug conjugate comprising an antibody that binds to ROR1 or an antigen-binding fragment thereof, and a pharmaceutical composition comprising the same.

【指定代表圖】

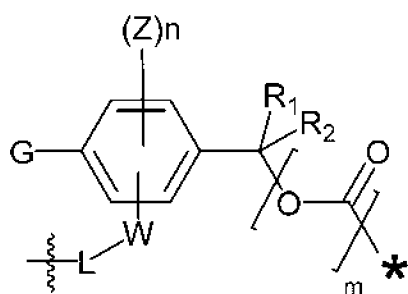
圖12

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

[化學式(IIa)]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含抗人類ROR1抗體之抗體-藥物結合物及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY-DRUG CONJUGATE COMPRISING ANTIBODY
AGAINST HUMAN ROR1, AND USE FOR THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明係關於靶向ROR1之新抗體-藥物結合物(ADCs)；此ADCs之活性代謝物；製備此ADCs之方法；此ADCs治療及/或預防疾病之用途；以及此ADCs生產用於治療及/或預防疾病、更特定別是與ROR1之過度表現相關之疾病(例如癌症)之藥物的用途。更特定言之，本發明係關於一種包含與ROR1結合之抗體或其抗原結合片段之抗體-藥物結合物，及包含其之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 癌症為由身體組織中之異常及不受控制的細胞生長引起之疾病，且為多種組織中之不受控制的細胞生長之結果。早期癌症中之腫瘤可藉由手術及放射治療措施移除，且轉移之腫瘤一般使用化學療法進行緩和治療。

【0003】 非經口投與之大多數化學治療劑可能由於全身性給藥而誘導非所需副作用或嚴重毒性。因此，開發之焦點已致力於開發新穎化學治療劑，以藉由化學治療劑對腫瘤細胞或緊鄰組織之改良及選擇性作用實現增加之功效及最小毒性/副作用。

【0004】 抗體-藥物結合物(ADC)為靶向技術，其中毒素或藥物鍵結

至抗體，該抗體繼而結合至抗原，毒素或藥物釋放至腫瘤細胞中等，以引起細胞死亡。該技術具有優於抗體藥物之優良功效，與習知抗癌劑相比，能夠顯著降低副作用之風險，因為其在對健康細胞具有最小影響之情況下將藥物特定地遞送至目標癌細胞，且僅在特定條件下釋放藥物。

【0005】 抗體-藥物結合物之基本結構為「抗體-連接子-小分子藥物(毒素)」。此處，連接子不僅需要發揮連接抗體及藥物之功能作用，且亦確保藥物在循環通過身體且到達目標細胞之後經由抗體-藥物解離(例如由於酶之水解)恰當地釋放，且展現針對目標癌細胞之功效。亦即，連接子之穩定性在抗體-藥物結合物之功效及全身性毒性中起極其至關重要的作用(Discovery Medicine 2010, 10(53): 329-39) 85-8 2018-08-14)。

【0006】 使用單株抗體用於癌症治療具有相當大的成功。單株抗體適合於腫瘤組織及腫瘤細胞之靶向定位。抗體藥物結合物已成為對淋巴瘤及實體腫瘤之治療之新穎且強大的選擇，且最近，免疫調節抗體在臨床試驗中似乎顯著成功。治療性抗體之開發係基於對癌症血清學、蛋白質工程化技術、作用機制及耐藥性以及免疫系統與癌細胞之間的相互作用的深遠理解。

【0007】 在人類癌細胞表面上表現之抗原涵蓋與正常組織相比過度表現、突變或選擇性表現之廣泛範圍的目標。關鍵問題為識別用於基於抗體之療法之適當抗原。此等治療劑介導抗原或受體功能之改變(即，作為刺激劑或拮抗劑)，經由Fc及T細胞活化調節免疫系統，且經由傳遞結合至靶向特定抗原之抗體的特定藥物而展現功效。可改變抗體藥物動力學、功能、大小及免疫刺激之分子技術在開發新穎的基於抗體之療法中作為關鍵要素出現。來自癌症患者中之治療性抗體之臨床試驗之證據強調了選擇優

化抗體之方法的重要性，包括靶抗原及抗體之親和力及結合、抗體結構之選擇及治療途徑(阻斷信號傳導或免疫功能)。

【0008】 ROR1在胚胎及胎兒發育過程中表現，且控制細胞極性、細胞遷移及神經突生長等。表現隨著開發的進行逐漸減小，且其在成人中幾乎不表現。其在B細胞之開發過程中暫時表現，且在脂肪細胞中僅報導極少表現(Hudecek等人, 2010, Blood 116: 4532, Matsuda等人, 2001, Mech. Dev. 105: 153)。

【0009】 然而，當在各種癌細胞中觀察到ROR1過度表現時，其被分類為致瘤基因。特定言之，在發現ROR1過度表現於慢性淋巴細胞性白血病(CLL)中之後，ROR1已接受作為抗癌抗體目標的關注(Klein等人, 2001, J. Exp. Med 194:1625)。已報導其不僅在血液癌，如B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)等中過度表現，亦在實體癌症，包括乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌等中過度表現。據報導，此類癌症中之ROR1之表現與癌症患者中之不良預後相關且影響癌轉移。

【0010】 此類ROR1之癌細胞特定表現表明ROR1可為有效的癌症目標，且需要開發能夠特異性地識別其抗體。

【0011】 美國專利第9,316,646號係關於抗ROR1抗體，且揭示了特

異性識別人類細胞外域ROR1之單株抗體。

【0012】 美國專利第9,266,952號係關於ROR1之抗體及其用途，且揭示一種藉由特異性結合於CLL細胞誘導CLL死亡之抗體。

【0013】 因為可根據各抗體之特性或用途開發對相同ROR1抗原之各種抗癌抗體，所以當考慮ROR1之癌症特異性表現及其在各種癌症中之表現時，有必要開發可替換或補充現有抗體之各種抗體。

【發明內容】

【0014】 對於此技術背景，本申請案之發明人已致力於開發特異性結合ROR1之抗體，其結果是開發展現對ROR1之優良結合之抗ROR1抗體。藉由將包括有效自我犧牲型基團之連接子(其在血漿中及在循環中穩定，但允許藥物易於釋放且在癌細胞中展現功效)施用至抗ROR1抗體以進一步加強抗體之作用，有可能提供靶向ROR1及有效治療及/或預防癌症疾病之適用的抗體-藥物結合物(ADC)。

【0015】 本發明提供靶向ROR1或其鹽之新穎抗體-藥物結合物。

【0016】 在某些實施例中，本發明提供一種藥物-抗體結合物，其包括特異性結合於ROR1之抗體及與其連接之藥物，以及包括其之醫藥組合物。

【0017】 此外，本發明提供一種抗體-連接子-藥物(毒素)系統，其允許藥物及/或毒素到達目標細胞且有效地展現功效，同時對於包括在血漿中及在循環中穩定的自我犧牲型基團之連接子，藉由接枝技術實質上降低毒性，但允許藥物易於在癌細胞中釋放以展現功效。

技術解決方案

【0018】 本發明之一個態樣提供一種通式I之抗體結合物或其醫藥學

上可接受之鹽或溶劑合物。

[通式I]

$Ab - (X)_y$

其中：

A為特異性結合於ROR1之細胞外域之抗體，該抗體包括重鏈可變區及輕鏈可變區或其抗原結合片段，

其中該抗體或其抗原結合片段包含：

重鏈可變區，其包含包含SEQ ID NO.1至5中之任一者之胺基酸序列的CDRH1；

CDRH2，其包含SEQ ID NO.6至13及96中之任一者之胺基酸序列；以及

CDRH3，其包含SEQ ID NO.14至21及97中之任一者之胺基酸序列；以及

輕鏈可變區，其包含包含SEQ ID NO.22至29中之任一者之胺基酸序列的CDRL1；

CDRL2，其包含SEQ ID NO.30至37中之任一者之胺基酸序列；以及

CDRL3，其包含SEQ ID NO.38至42中之任一者之胺基酸序列；

X為獨立地包括至少一個活性劑及連接子之化學殘基；

該連接子連接Ab及該至少一個活性劑；且

y為1至20之整數。

【0019】 在一些實施例中，抗體特異性識別例如人類ROR1之細胞外域，且展現對小鼠ROR1之交叉反應性。

【0020】 本發明之範圍內所包括的不僅為特異性結合於ROR1之完

整抗體形式，而且為抗體分子之抗性結合片段。

【0021】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段包含(i) CDRH1、CDRH2及CDRH3之互補決定區，及/或(ii) CDRL1、CDRL2及CDRL3之互補決定區，其中CDRH1包含SEQ ID NO 1至5中之任一者之胺基酸序列；CDRH2包含SEQ ID NO 6至13及96中之任一者之胺基酸序列；CDRH3包含SEQ ID NO 14至21及97中之任一者之胺基酸序列；CDRL1包含SEQ ID NO 22至29中之任一者之胺基酸序列；CDRL2包含SEQ ID NO 30至37中之任一者之胺基酸序列；且CDRL3包含SEQ ID NO 38至42中之任一者之胺基酸序列。CDRH指示包括於重鏈可變區中之CDR，且CDRL指示包括於輕鏈可變區中之CDR。

【0022】 自此觀點，在其他實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段包括(i) CDRH1、CDRH2及CDRH3之互補決定區，及/或(ii) CDRL1、CDRL2及CDRL3之互補決定區，其中CDRH1包含SEQ ID NO 1至5中之任一者之胺基酸序列；CDRH2包含SEQ ID NO 6至13及96中之任一者之胺基酸序列；CDRH3包含SEQ ID NO 14至21及97中之任一者之胺基酸序列；CDRL1包含SEQ ID NO 22至29中之任一者之胺基酸序列；CDRL2包含SEQ ID NO 30至37中之任一者之胺基酸序列；且CDRL3包含SEQ ID NO 38至42中之任一者之胺基酸序列。

【0023】 在其他實施例中，CDRH1、CDRH2及CDRH3包含以下之胺基酸序列：分別為SEQ ID NO 1、6及14；分別為SEQ ID NO 2、7及15；分別為SEQ ID NO 1、8及16；分別為SEQ ID NO 3、9及17；分別為SEQ ID NO 1、10及18；分別為SEQ ID NO 4、11及19；分別為SEQ ID NO 5、12及20；分別為SEQ ID NO 3、13及21；分別為SEQ ID NO 2、

96及15；或分別為SEQ ID NO 3、9及97。

【0024】 在其他實施例中，CDRL1、CDRL2及CDRL3分別包含以下之胺基酸序列：分別為SEQ ID NO 22、30及38；分別為SEQ ID NO 23、31及39；分別為SEQ ID NO 24、32及40；分別為SEQ ID NO 25、33及41；分別為SEQ ID NO 26、34及41；分別為SEQ ID NO 27、35及42；分別為SEQ ID NO 28、36及41；或分別為SEQ ID NO 29、37及41。

【0025】 在其他實施例中，該抗體包含一組CDR：CDRH1、CDRH2、CDRH3、CDRL1、CDRL2及CDRL3，其中：

(a) 分別為SEQ ID NO 1、6及14之CDRH1、CDRH2及CDRH3及分別為SEQ ID NO 22、30及38之CDRL1、CDRL2及CDRL3；

(b) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 2、7及15之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 23、31及39之胺基酸序列；

(c) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 1、8及16之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 24、32及40之胺基酸序列；

(d) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 3、9及17之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 25、33及41之胺基酸序列；

(e) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 1、10及18之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 26、34及41之胺基酸序列；

(f) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 4、11及19

之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 27、35及42之胺基酸序列；

(g) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 5、12及20之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 28、36及41之胺基酸序列；

(h) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 3、13及21之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 29、37及41之胺基酸序列；

(i) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 2、96及15之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 23、31及39之胺基酸序列；或

(j) CDRH1、CDRH2及CDRH3包含分別為SEQ ID NO 3、9及97之胺基酸序列，且CDRL1、CDRL2及CDRL3包含分別為SEQ ID NO 25、33及41之胺基酸序列。

【0026】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段包含重鏈可變區i，其包含：SEQ ID NO 43至50、98及99中之任一者之胺基酸序列；與SEQ ID NO 43至50、98及99中之任一者之胺基酸序列至少90%序列一致性；或與SEQ ID NO 43至50、98及99中之任一者之胺基酸序列至少95%序列一致性。

【0027】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段包含輕鏈可變區，其包含：SEQ ID NO 51至58中之任一者之胺基酸序列；與SEQ ID NO 51至58中之任一者之胺基酸序列的至少90%序列一致性；或與SEQ ID NO 51至58中之任一者之胺基酸序列的至少95%序列一致性。

【0028】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段包含重鏈及輕鏈可變區之組合，該等重鏈及輕鏈可變區包含以下之胺基酸序列：由以下指示之序列：分別為SEQ ID NO 43及51；分別為SEQ ID NO 44及52；分別為SEQ ID NO 45及53；分別為SEQ ID NO 46及54；分別為SEQ ID NO 47及55；分別為SEQ ID NO 48及56；分別為SEQ ID NO 49及57；分別為SEQ ID NO 50及58；分別為SEQ ID NO 98及52或分別為SEQ ID NO 99及54；與此等胺基酸序列至少90%互補；或與此等胺基酸序列至少95%互補。

【0029】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段為與小鼠ROR1具有交叉反應性之人類抗體、完全人類抗體或抗原結合片段。

【0030】 在一些實施例中，根據本發明之抗體為單株抗體，尤其人類單株抗體，其與小鼠ROR1具有交叉反應性。

【0031】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段特異性地識別及/或結合於人類及小鼠ROR1。

【0032】 在一些實施例中，根據本發明之抗體屬於IgG1、IgG2、IgG3或IgG4型。

【0033】 在一些實施例中，根據本發明之抗體包含重鏈及輕鏈之組合，其包含以下之胺基酸序列：分別為SEQ ID NO 59及67；分別為SEQ ID NO 60及68；分別為SEQ ID NO 61及69；分別為SEQ ID NO 62及70；分別為SEQ ID NO 63及71；分別為SEQ ID NO 64及72；分別為SEQ ID NO 65及73或分別為SEQ ID NO 66及74。

【0034】 在一些實施例中，根據本發明之抗體或抗原結合片段可包括但不限於：單株抗體、域抗體(dAb)、單鏈抗體(scab)、Fab片段、Fab'

片段、F(ab')₂片段、scFab片段、Fv片段、dsFv片段、單鏈可變片段(scFv)、ScFv-Fc片段、單域重鏈抗體、單域輕鏈抗體、變異抗體、多聚抗體、微抗體、雙功能抗體、雙特異性抗體或多特異性抗體。

【0035】 在一些實施例中，除了ROR1抗原，抗體或抗原結合片段亦對至少一個以上抗原具有特異性。在一些實施例中，至少一個以上抗原不同於ROR1，且可包括例如癌症抗原，在此情況下抗體可具有雙特異性。取決於雙特異性抗體之特異性目的，技術人員將能夠選擇適合之癌症抗原。

【0036】 在另一態樣中，本發明提供編碼根據本發明之抗體或抗原結合片段之分離聚核苷酸。

【0037】 在一些實施例中，根據本發明之聚核苷酸為編碼本發明中所揭示之CDR的聚核苷酸。

【0038】 在一些實施例中，根據本發明之聚核苷酸為編碼本發明中所揭示之重鏈或輕鏈可變區的聚核苷酸。

【0039】 在另外其他實施例中，根據本發明之聚核苷酸為編碼本發明中所揭示之重鏈或輕鏈的聚核苷酸。

【0040】 在一些實施例中，根據本發明之聚核苷酸包含編碼本發明中所揭示之完整長度重鏈之SEQ ID NO 75至82、102及103中之任一者的序列。

【0041】 在一些實施例中，根據本發明之聚核苷酸包含編碼本發明中所揭示之完整長度輕鏈之SEQ ID NO 83至90中之任一者的序列。

【0042】 基於本發明中所揭示之CDR及可變區胺基酸序列，編碼根據本發明之CDR及可變區之聚核苷酸可輕易地自編碼重鏈及輕鏈的以上核

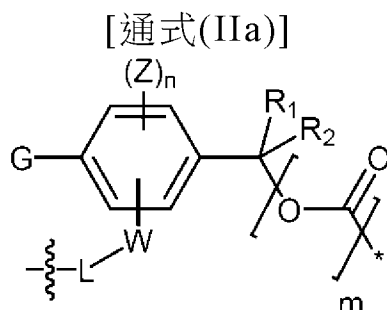
酸序列中確定。

【0043】 在另一態樣中，提供包括根據本發明之聚核苷酸之載體。在一些實施例中，根據本發明之載體包括針對抗體產生之表現載體或針對CAR-T細胞(嵌合抗原受體重新定向T細胞)或CAR-NK(自然殺傷)細胞之載體。

【0044】 在另一態樣中，提供藉由根據本發明之載體轉化之細胞株。

【0045】 在又一態樣中，本發明提供製備特異性結合於ROR1或其抗原結合片段之分離抗體之方法，該方法包含根據本發明分離來自細胞株之抗原或其抗原結合片段之步驟。

【0046】 在某些實施例中，抗體藥物結合物具有由通式IIa表示之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中

G為糖、糖酸或糖衍生物；

W為-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、SO₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-

SONR'-或-PO₂NR'-；其中C、S或P直接結合至苯基環；

各Z獨立地為C₁-C₈烷基、鹵素、氰基或硝基；

n為0至3之整數；以及

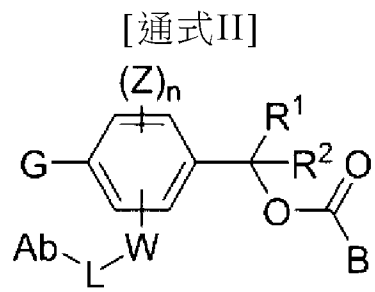
m為0或1；

L不存在、為C₁-C₅₀伸烷基或1-50個原子之伸雜烷基，或L含有至少一個分支單元(BR)及至少一個連接單元；

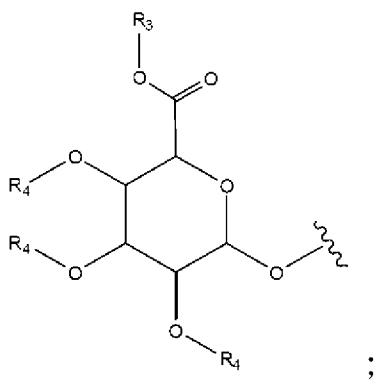
R¹及R²獨立地為氫、C₁-C₈烷基或C₃-C₈環烷基；或R₁及R₂組合以完成(C₃-C₈)環烷基環；

*表示與活性劑之連接點；以及
~~~~表示與抗體之連接點。

【0047】 在某些較佳實施例中，抗體藥物結合物具有由通式II表示之結構：



或其醫藥學上可接受之鹽，其中



G為葡糖醛酸部分或  
R<sup>3</sup>為氫或羧基保護基；  
R<sub>4</sub>中之每一者獨立地為氫或羥基保護基；  
B為活性劑；  
R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>分別且獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基；  
W為-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、SO<sub>2</sub>NR'-、-P(O)R''NR'-、-

SONR'-或-PO<sub>2</sub>NR'-；其中C、S或P直接結合至苯基環；

R'及R"各自獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷硫基、單-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷胺基或二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>雜芳基或C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基；

各Z獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素、氰基或硝基；

n為0至3之整數；以及

L包含：

A) 滿足以下中之至少一者之C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>伸烷基或1至50個原子伸雜烷基：

(i) L包括至少一個不飽和鍵；

(ii) L經二價取代基取代，其中L中之2個原子與取代基中的相同，因此完成伸雜芳基；

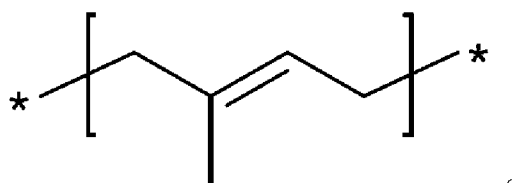
(iii) L間雜有二價伸雜芳基；

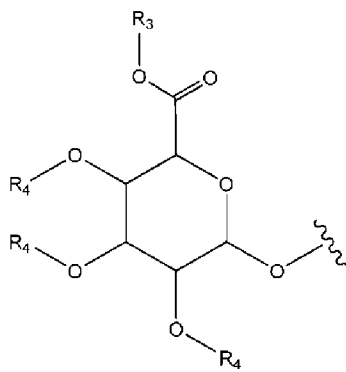
(iv) L為1至50個原子伸雜烷基；

(v) L經至少一個C<sub>1-20</sub>烷基取代；或

B) 以下通式III之至少一個異戊二烯基衍生單元，其可由類異戊二烯轉移酶識別：

[通式III]





在某些實施例中，G為

R<sup>3</sup>為氫或羧基保護基；以及

各R<sup>4</sup>分別且獨立地為氫或羥基保護基。

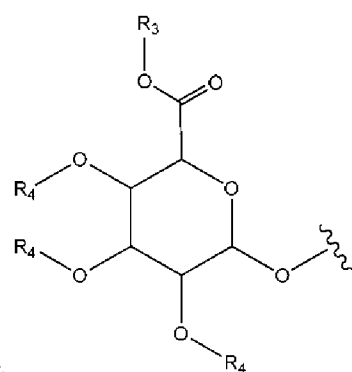
【0048】 在某些較佳實施例中，R<sup>3</sup>為氫，且各R<sup>4</sup>為氫。

【0049】 在某些實施例中，R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>為氫。

【0050】 在某些實施例中，Z獨立地為C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、鹵素、氰基或硝基。

【0051】 在某些實施例中，n為0。

【0052】 在某些實施例中，W為-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、SO<sub>2</sub>NR'-、-P(O)R''NR'-、-SONR'-或-PO<sub>2</sub>NR'-；C、S或P直接結合至苯基環；R'及R''分別且獨立地為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>環烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷硫基、單-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷胺基或二-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷胺基、C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>雜芳基或C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基。在某些實施例中，W為-C(O)-、-C(O)NR'-或-C(O)O-。在某些較佳實施例中，W為-C(O)NR'-；且C(O)直接結合至苯基環，且NR'結合於L。



【0053】 在某些實施例中，G為

W為-C(O)NR'-，C(O)結合至苯基環，NR'結合至L；以及  
R<sub>3</sub>及R<sub>4</sub>為氫。

【0054】 在某些實施例中，L為包含以下中之至少一者之C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>伸烷基或1-50個原子伸雜烷基：

- (i) 不飽和鍵；
- (ii) 二價取代基，其中L中之2個原子與取代基中的相同，此完成伸雜芳基；
- (iii) 二價伸雜芳基間雜有L；
- (iv) 1至50個伸雜烷基；或
- (v) 至少一個C<sub>1-20</sub>烷基取代基。

【0055】 在某些實施例中，L為包含以下中之至少一者之C<sub>1</sub>-C<sub>50</sub>伸烷基或1-50個原子伸雜烷基：

- (i) 不飽和鍵；
- (ii) 伸雜芳基(例如間雜有L)；
- (iii) 1至50個伸雜烷基；或
- (iv) 至少一個C<sub>1-20</sub>烷基取代基。

【0056】 在某些實施例中，L為含氮的1至50個原子之伸雜烷基，該連接子包括親水性胺基酸之至少2個原子；且該氮與親水性胺基酸之羰基形成肽鍵。在某些實施例中，W為-C(O)NR'-，且W之該氮為親水性胺基酸之氮原子。在某些較佳實施例中，該親水性胺基酸為選自包含以下之群之任一者：精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、離胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。在某些實施例中，胺基酸將連接子之脗共價鍵結至連接子之聚乙二醇單元。在某些實施例中，胺基酸

選自精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、離胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。在某些實施例中，親水性胺基酸包含具有部分之側鏈，部分在中性pH下在水溶液中具有電荷。在某些實施例中，親水性胺基酸為天冬胺酸或麩胺酸。在其他實施例中，親水性胺基酸為鳥胺酸或離胺酸。在另外其他實施例中，親水性胺基酸為精胺酸。

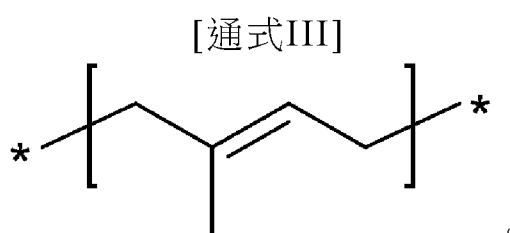
【0057】 在某些實施例中，L進一步包含肽，且肽包含至少一種親水性胺基酸且包括具有部分之側鏈，部分在中性pH下在水溶液中具有電荷。在某些實施例中，肽之各胺基酸獨立地選自丙胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、離胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。在某些較佳實施例中，肽包含至少一個天冬胺酸或麩胺酸。在某些較佳實施例中，W為-C(O)NR'-，且其中W之氮為肽之N端胺基酸之氮原子。在某些實施例中，肽將連接子之肟共價鍵結至連接子之聚乙二醇單元。在某些實施例中，肽包含2至20個胺基酸。

【0058】 在某些實施例中，L藉由硫醚鍵共價鍵結至抗體，且硫醚鍵包括抗體之半胱胺酸之硫原子。在某些實施例中，胺基酸模體為CYXX序列；C為半胱胺酸；Y為脂族胺基酸；X為選自麩醯胺酸、麩胺酸、絲胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸及白胺酸之任一者；且硫醚鍵包括抗體之半胱胺酸之硫原子。在某些實施例中，胺基酸模體為CYXX序列；且Y為選自以下中之任一者：丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸及纈胺酸。在某些實施例中，胺基酸模體為CVIM或CVLL序列。在某些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少一者為甘胺酸。在某些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少三者為甘胺酸或脯胺酸。在某些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少

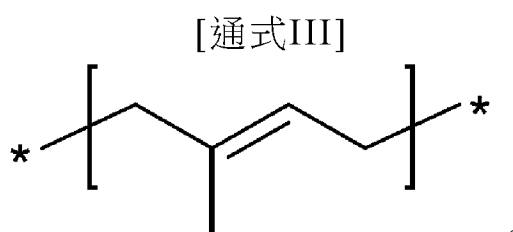
一者選自甘胺酸、天冬胺酸、精胺酸及絲胺酸。在某些實施例中，在胺基酸模體之前的至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸分別為甘胺酸。

【0059】 在某些實施例中，L進一步包含C端處之胺基酸序列GGGGGGGCVIM。

【0060】 在某些實施例中，L進一步包含至少一個通式III之異戊二烯基衍生單元：



【0061】 在某些實施例中，L進一步包含通式III之至少一個異戊二烯基衍生單元，其可由類異戊二烯轉移酶識別：

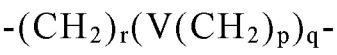


【0062】 在某些實施例中，L為包含胍之3至50員伸雜烷基，且胍之氧原子在L連接至W之一側上且胍之碳原子在L連接至Ab之一側上；或胍之碳原子在L連接至W之一側上且胍之氧原子在L連接至Ab之一側上。

【0063】 在某些實施例中，L進一步包含胍且至少一個異戊二烯基單元將胍共價鍵結至Ab。

【0064】 在某些實施例中，L進一步包含由通式VIII或通式IX表示之連接單元：

[通式VIII]



[通式IX]



其中

V為單鍵、-O-、-S-、-NR<sup>21</sup>-、-C(O)NR<sup>22</sup>-、NR<sup>23</sup>C(O)-、NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>-或-SO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-；

X為-O-、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>伸烷基或-NR<sup>21</sup>-；

R<sup>21</sup>至R<sup>25</sup>獨立地且分別為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)雜芳基；

r為0至10之整數；

p為0至10之整數；

q為1至20之整數；以及

w為1至20之整數。

【0065】 在某些實施例中，q為整數4至20。在某些實施例中，q為整數2至12。在某些實施例中，q為整數6至20。在某些較佳實施例中，q為整數2、5或11。

【0066】 在某些實施例中，r為整數2。

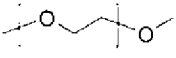
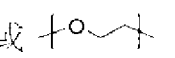
【0067】 在某些實施例中，p為整數2。

【0068】 在某些較佳實施例中，V為-O-。

【0069】 在某些實施例中，r為整數2；p為整數2；q為整數2、5或11；且V為-O-。

【0070】 在某些較佳實施例中，X為-O-。

【0071】 在某些實施例中， $w$ 為6至20之整數。

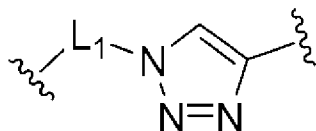
【0072】 在某些實施例中， $L$ 進一步包含至少一個由以下表示之聚乙二醇單元： 或 。在某些實施例中， $L$ 進一步包含1至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。在某些實施例中， $L$ 進一步包含3至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。在某些實施例中，5至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。在某些實施例中， $L$ 包含6至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。在某些較佳實施例中， $L$ 進一步包含3個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。

【0073】 在某些實施例中， $L$ 進一步包含脗並至少一個聚乙二醇單元將脗共價鍵結至活性劑。

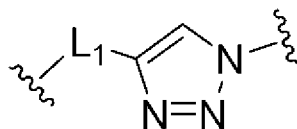
【0074】 在某些實施例中， $L$ 進一步包含由1,3-偶極環加成反應、雜狄爾斯反應(hetero-diels reaction)、親核取代反應、非醛醇型羰基反應、碳-碳多重鍵之加成、氧化反應或點擊反應形成之單元。在某些較佳實施例中，結合單元經由乙炔與疊氮化物之反應，或經由醛或酮基與肼或脗胺之反應形成。

【0075】 在某些實施例中， $L$ 進一步包含由以下通式IV、V、VI或VII表示之結合單元：

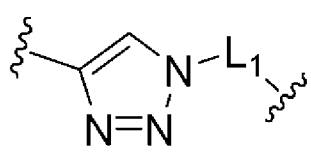
[通式IV]



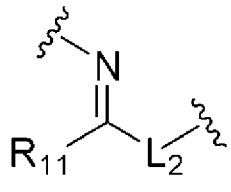
[通式V]



[通式VI]



[通式 VII]

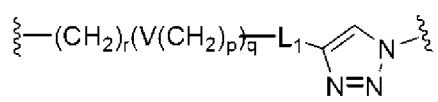


其中

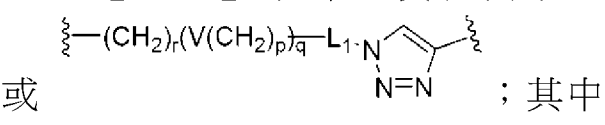
L<sup>1</sup>為單鍵或C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>之伸烷基；以及

R<sup>11</sup>為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>之烷基。

【0076】 在某些實施例中，L<sup>1</sup>為單鍵。在其他實施例中，L<sup>1</sup>為C<sub>11</sub>伸烷基。在其他實施例中，L<sup>1</sup>為C<sub>12</sub>伸烷基。



【0077】 在某些實施例中，L進一步包含



V為單鍵、-O-、-S-、-NR<sup>21</sup>-、-C(O)NR<sup>22</sup>-、NR<sup>23</sup>C(O)-、NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>-或-SO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-；

R<sup>21</sup>至R<sup>25</sup>獨立地且分別為氫、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>芳基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>雜芳基；

r為1至10之整數；

p為0至10之整數；

q為1至20之整數；以及

L<sup>1</sup>為單鍵。

【0078】 在某些實施例中，r為整數2或3。

【0079】 在某些實施例中，p為整數1或2。

【0080】 在某些實施例中， $q$ 為整數1至6。

【0081】 在某些實施例中， $r$ 為整數2或3； $p$ 為整數1或2；且 $q$ 為1至6之整數。

【0082】 在某些實施例中，類異戊二烯轉移酶為法呢基蛋白質轉移酶(FTase)或香葉基香葉基轉移酶(GGTase)。

【0083】 在某些實施例中， $L$ 進一步包含一或多個共價偶合至Ab之分支連接子，其中

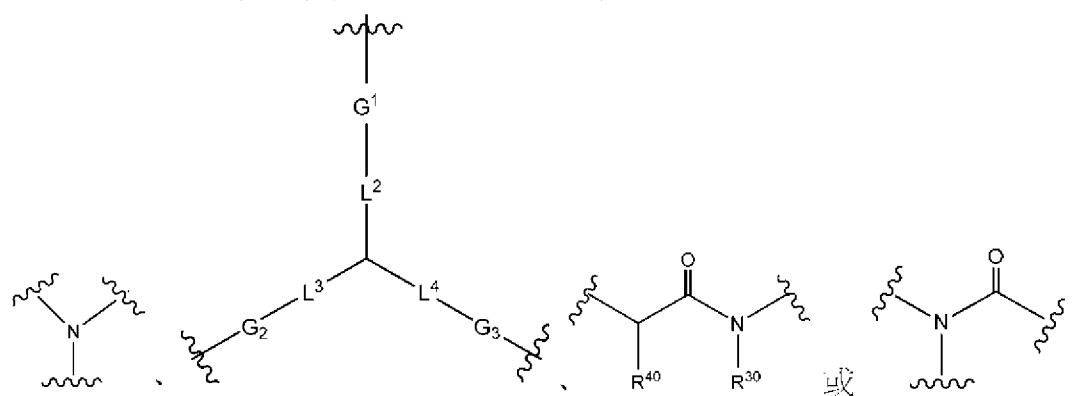
i) 各分支連接子包含藉由主連接子(PL)共價偶合至Ab之分支單元(BR)；

ii) 各分支連接子包含第一分支(B1)，其中第一活性劑藉由第二連接子(SL)及裂解基團(CG)共價偶合至分支單元；以及

iii) 各分支連接子進一步包含第二分支(B2)，其中a)第二活性劑藉由第二連接子(SL)及裂解基團(CG)共價偶合至分支單元，或b)聚乙二醇部分共價偶合至分支單元，

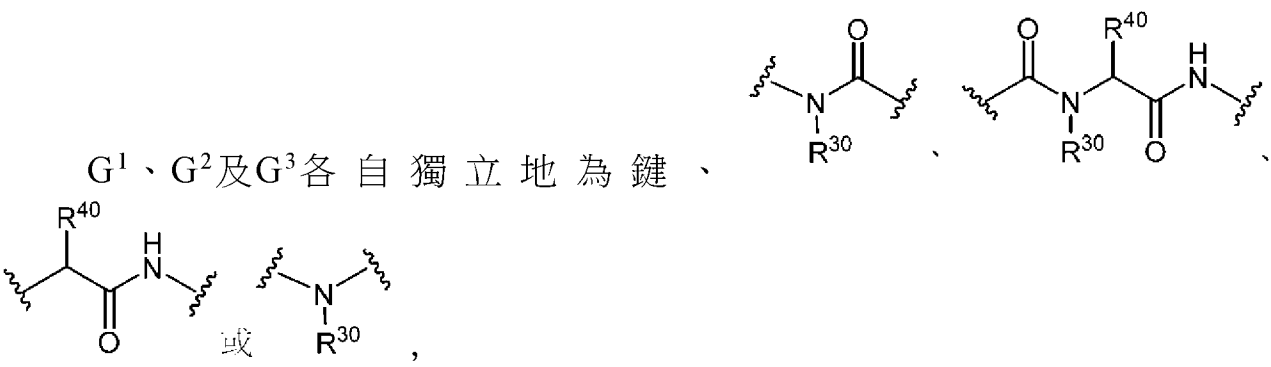
其中各裂解基團可水解以自抗體-藥物結合物釋放活性劑。

【0084】 在某些實施例中，分支單元由以下表示：



$L^2$ 、 $L^3$ 及 $L^4$ 各自獨立地為鏈或 $-C_nH_{2n}-$ ；

$n$ 為1至30之整數；

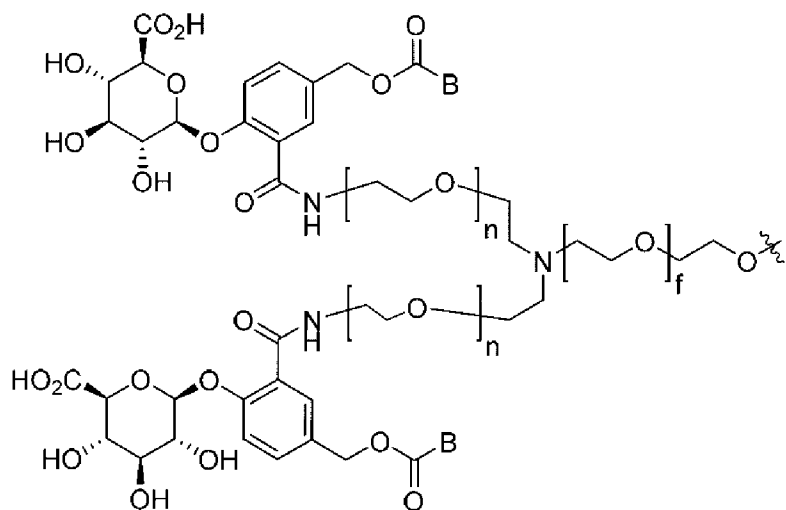


$R^{30}$ 為氫或 $C_{1-30}$ 烷基；  
 $L^5$ 為直接鍵或 $C_{1-10}$ 伸烷基；且  
 $R^{50}$ 為氫或 $C_{1-30}$ 烷基。

【0085】 在某些實施例中，抗體結合物包含共價鍵結至Ab之至少一個分支連接子；且至少兩個活性劑共價連接至分支連接子。在某些實施例中，抗體結合物包含共價鍵結至Ab之兩個或更多個分支連接子；且分支連接子鍵結至至少兩個活性劑。在某些實施例中，抗體結合物包含3個分支連接子。在其他實施例中，抗體結合物包含4個分支連接子。在另外其他實施例中，抗體結合物包含1個分支連接子。在某些實施例中，相應分支連接子各自鍵結至兩個活性劑。在某些實施例中，結合物包含至少兩種不同活性劑。在某些實施例中，分支連接子鍵結至至少兩個活性劑。在某些實施例中，活性劑藉由第二連接子鍵結至分支單元；且分支單元藉由第一連接子鍵結至抗ROR1抗體。

【0086】 在某些較佳實施例中，分支單元為氮原子。在特定甚至其他較佳實施例中，分支單元為醯胺，且第一連接子包含醯胺之羰基。在最佳實施例中，分支單元為離胺酸單元。

【0087】 在某些實施例中，抗體結合物包含由以下表示之結構：



其中

各B為活性劑；

各n獨立地為0至30之整數；以及

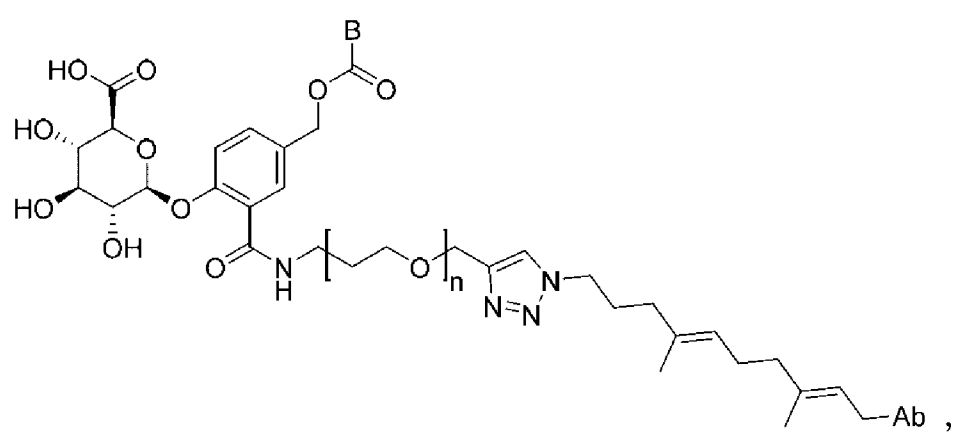
各f獨立地為0至30之整數。

【0088】 在某些實施例中，n為1至10之整數。在其他實施例中，n為4至20之整數。

【0089】 在某些實施例中，L包含脗且至少一個聚乙二醇單元將脗共價鍵結至活性劑。

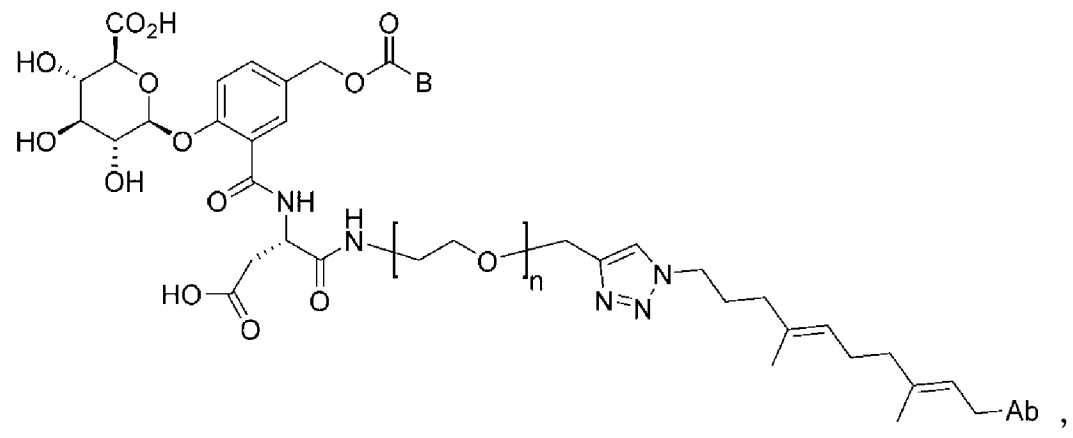
【0090】 在某些實施例中，可裂解鍵可在目標細胞內裂解。在某些實施例中，可裂解鍵可由活化劑(例如輻射、酸、鹼或酶)裂解。

【0091】 在某些實施例中，結合物由以下結構或其醫藥學上可接受之鹽表示：



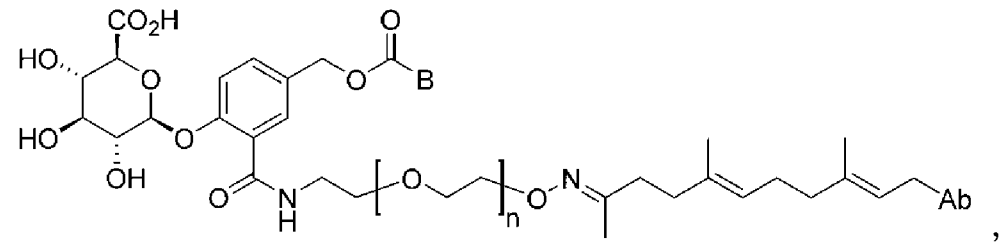
其中Ab為抗ROR1抗體；B為活性劑；且n為1至20之整數。

【0092】 在某些實施例中，結合物由以下結構或其醫藥學上可接受之鹽表示：



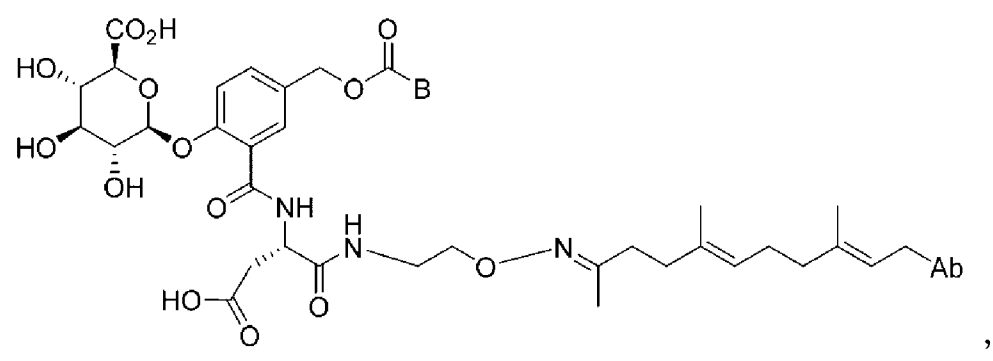
其中Ab為抗ROR1抗體；B為活性劑；且n為1至20之整數。

【0093】 在某些實施例中，結合物由以下結構或其醫藥學上可接受之鹽表示：



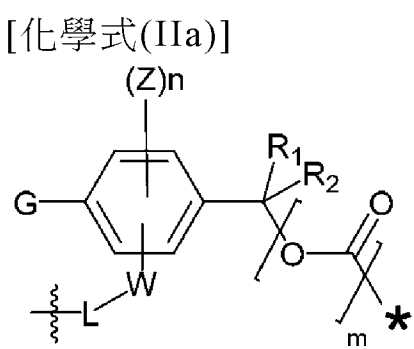
其中Ab為抗ROR1抗體；B為活性劑；且n為1至20之整數。

【0094】 在某些實施例中，結合物由以下結構或其醫藥學上可接受之鹽表示：



其中Ab為抗ROR1抗體；B為活性劑；且n為1至20之整數。

【0095】 在一些實施例中，連接子具有以下化學式(IIa)之結構，



其中

G為糖、糖酸或糖衍生物；

W為-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR'-、-P(O)R''NR'-、-

SONR'-或-PO<sub>2</sub>NR'-；其中C(O)、S或P直接與苯基環連接；R'及R''分別且獨立地為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷硫基、單-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷胺基或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷胺基、(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)雜芳基或(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳基；

各Z分別且獨立地為(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、鹵素、氰基或硝基；

n為1至3之整數；

m為0或1；

L不存在或含有至少一個分支單元(BR)及至少一個連接單元；

R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>分別且獨立地為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基或(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基，或R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>

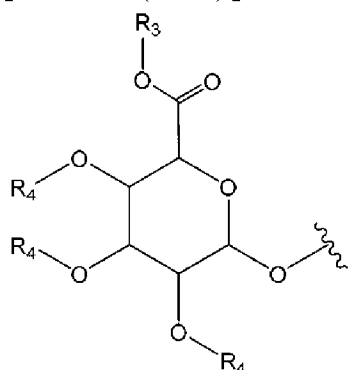
與其所結合之碳原子一起形成(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基環；且

在上式中，\*指示結合於抗體或其抗原結合片段之區域，且  指示結合於藥物或毒素之區域。

【0096】 在一些實施例中，糖或糖酸為單醣。

【0097】 在一些實施例中，G為具有化學式(IIIa)之結構之化合物：

[化學式(IIIa)]



其中

R<sub>3</sub>為氫或羧基保護基；以及

各R<sub>4</sub>分別且獨立地為氫或羥基保護基。

【0098】 在一些實施例中，R<sub>3</sub>為氫，且各R<sub>4</sub>為氫。

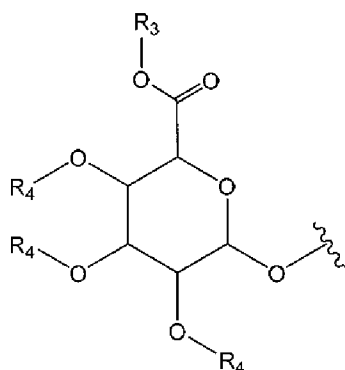
【0099】 在一些實施例中，W為-C(O)NR'-，其中C(O)連接至苯基環，且NR'連接至L。

【0100】 在一些實施例中，Z為氫，且n為3。

【0101】 在一些實施例中，R<sub>1</sub>及R<sub>2</sub>分別為氫。

【0102】 在一些實施例中，G為具有化學式(IIIa)之結構之化合物：

[化學式(IIIa)]



其中

$R^3$ 為氫或羧基保護基；

各 $R^4$ 分別且獨立地為氫或羥基保護基；且

$W$ 為 $-C(O)NR'$ ，其中 $C(O)$ 連接至苯基環，且 $NR'$ 連接至 $L$ ，各 $Z$ 為氫， $n$ 為3， $m$ 為1，且 $R_1$ 及 $R_2$ 分別為氫。

【0103】 在一些實施例中，至少一個分支單元為具有1至100個碳原子之伸烷基，其中伸烷基之碳原子可經一或多個選自N、O及S之雜原子取代，且伸烷基可進一步經具有1至20個碳原子之烷基取代。

【0104】 在一些實施例中，至少一個分支單元為親水性胺基酸。

【0105】 在一些實施例中，親水性胺基酸可為精胺酸、天冬胺酸、天冬醯胺、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、離胺酸、鳥胺酸、脯胺酸、絲胺酸及蘇胺酸。

【0106】 在一些實施例中，親水性胺基酸可為包括具有殘基之側鏈之胺基酸，殘基在中性pH下在水溶液中具有電荷。

【0107】 在一些實施例中，親水性胺基酸為天冬胺酸或麩胺酸。

【0108】 在一些實施例中，親水性胺基酸為鳥胺酸或離胺酸。

【0109】 在一些實施例中，親水性胺基酸為精胺酸。

【0110】 在一些實施例中，至少一個分支單元為 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、 $-P(O)R''NR'$ 、 $-S(O)NR'$ 或 $-PO_2NR'$ ，且 $R'$ 及 $R''$ 分

別且獨立地為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)環烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷硫基、單-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷胺基或二-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)烷胺基、(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)雜芳基或(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳基。

【0111】 在一些實施例中，至少一個分支單元為-C(O)NR'-，且R'為氫。

【0112】 在一些實施例中，至少一個連接單元為-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(V(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>)<sub>q</sub>-，其中r為0至10之整數，p為0至12之整數，q為1至20之整數，V為單鍵-O-或-S-。

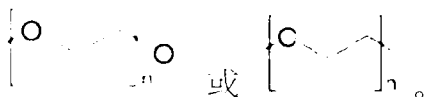
【0113】 在一些實施例中，r為2。

【0114】 在一些實施例中，p為2。

【0115】 在一些實施例中，q為6至20之整數。

【0116】 在一些實施例中，r為2，p為2，q為2、4、5或11，且V為-O-。

【0117】 在一些實施例中，至少一個連接單元為至少一個聚乙二醇單元且具有以下之結構：



【0118】 在一些實施例中，至少一個連接單元為1至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元或5至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元或6至12個-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-單元。

【0119】 在一些實施例中，至少一個連接單元為-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X)<sub>w</sub>-，其中X為單鍵-O-、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)伸烷基或-NR<sub>21</sub>-；

R<sup>21</sup>為氫、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)芳基或(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基(C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>)雜芳基；且

w為1至20之整數，特定言之1、3、6或12。

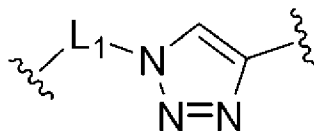
【0120】 在一些實施例中，X為-O-，且w為6至20之整數。

【0121】 在一些實施例中，連接子另外包括由1,3-偶極環加成反應、雜狄爾斯-阿德反應(hetero-Diels-Alder reaction)、親核取代反應、非醛醇型羰基反應、碳-碳多重鍵之加成、氧化反應或點擊反應形成之結合單元。

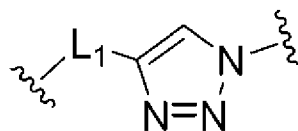
【0122】 在一些實施例中，結合單元經由乙炔與疊氮化物之反應，或醛或酮基與肼或烷氧基胺之間的反應形成。

【0123】 在一些實施例中，結合單元表示為：

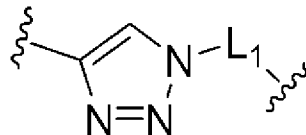
[通式IV]



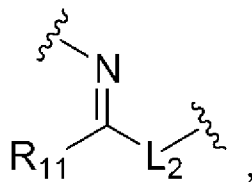
[通式V]



[通式VI]



[通式VII]



其中

L<sub>1</sub>為單鍵或具有1至30個碳原子之伸烷基；

R<sub>11</sub>為氫或具有1至10個碳原子之烷基，特定言之甲基；且

L<sub>2</sub>為具有1至30個碳原子之伸烷基；

【0124】 在一些實施例中，連接子可另外含有至少一個具有以下結

構之異戊二烯基單元： $\left[ \begin{array}{c} \text{H}_1 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array} = \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{H}_2 \end{array} \right]_n$ ，其中n至少為2。

【0125】 在一些實施例中，至少一個異戊二烯基單元為類異戊二烯轉移酶受質或類異戊二烯轉移酶之產物。

【0126】 在一些實施例中，連接子之異戊二烯基單元藉由硫醚鍵共價連接至抗體，且硫醚鍵包括半胱胺酸之硫原子。在一些實施例中，抗體包括由類異戊二烯轉移酶識別之胺基酸模體，且硫醚鍵包括胺基酸模體之半胱胺酸之硫原子。

【0127】 在一些實施例中，結合於ROR1或其抗原結合片段之抗體包括由類異戊二烯轉移酶識別之胺基酸模體，且硫醚鍵包括胺基酸模體之半胱胺酸之硫原子。

【0128】 在一些實施例中，胺基酸模體為選自由CXX、CXC、XCXC、XXCC及CYYX構成之群的序列，其中C指示半胱胺酸，Y在不同情況下獨立地指示脂族胺基酸，X在不同情況下獨立地指示麩醯胺酸、麩胺酸、絲胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸及白胺酸，且硫醚鍵包括胺基酸模體之半胱胺酸之硫原子。

【0129】 在一些實施例中，胺基酸模體為CYYX序列；且Y在不同情況下獨立地為丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸或纈胺酸。

【0130】 在一些實施例中，胺基酸模體為CVIM或CVLL序列。

【0131】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少一者為甘胺酸。

【0132】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少一者分別且獨立地選自甘胺酸、精胺酸、天冬胺酸及絲胺酸。

【0133】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸為甘胺酸。更具體來說，在胺基酸模體之前的20個胺基酸中的1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19個為甘胺酸。

【0134】 在一些實施例中，抗體可包括胺基酸序列GGGGGGGCVIM。

【0135】 在一些實施例中，連接子可包括：

(a)至少一個分支單元、(b)至少一個連接單元、(c)至少一個結合單元(BU)及(d)至少一個觸發單元(TU)。

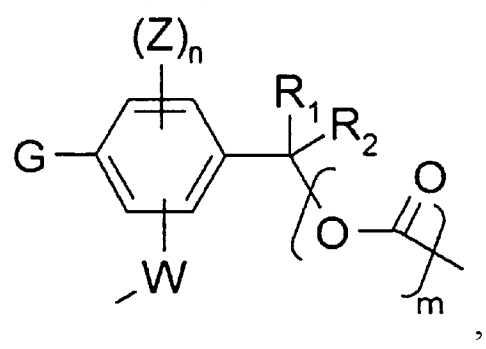
【0136】 此處，連接單元連接觸發單元及結合單元、觸發單元及分支單元、或分支單元及結合單元；

至少一個觸發單元可釋放至少一種藥物或毒素；且

分支單元連接連接單元及觸發單元或連接單元及另一個連接單元。

【0137】 在一些實施例中，觸發單元具有以下化學式(IIb)之結構：

[化學式(IIb)]



其中

G為糖、糖酸或糖衍生物；

W為-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-SO<sub>2</sub>NR'-、-P(O)R''NR'-、-

SONR'-或-PO<sub>2</sub>NR'-；其中C(O)、S或P直接與苯基環連接；R'及R''分別且

獨立地為氫、 $(C_1-C_8)$ 烷基、 $(C_3-C_8)$ 環烷基、 $(C_1-C_8)$ 烷氧基、 $(C_1-C_8)$ 烷硫基、單- $(C_1-C_8)$ 烷胺基或二- $(C_1-C_8)$ 烷胺基、 $(C_3-C_{20})$ 雜芳基或 $(C_6-C_{20})$ 芳基，且W連接至連接單元或分支單元；

各Z分別且獨立地為 $(C_1-C_8)$ 烷基、鹵素、氰基或硝基；

n為1至3之整數；

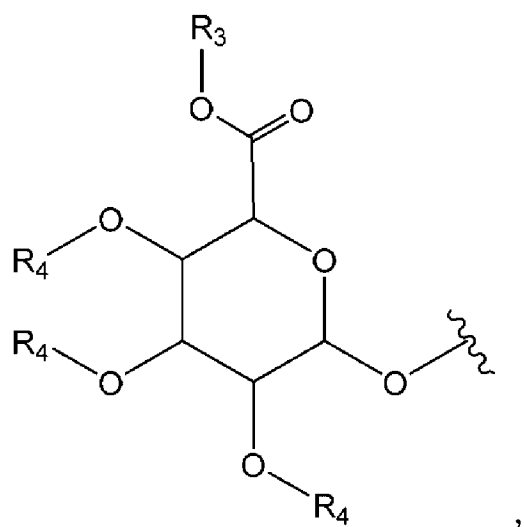
m為0或1；且

$R_1$ 及 $R_2$ 分別且獨立地為氫、 $(C_1-C_8)$ 烷基或 $(C_3-C_8)$ 環烷基，或 $R_1$ 及 $R_2$ 與其所結合之碳原子一起形成 $(C_3-C_8)$ 環烷基環。

【0138】 在一些實施例中，糖或糖酸為單醣。

【0139】 在一些實施例中，G為具有化學式(IIIa)之結構之化合物：

[化學式(IIIa)]



其中

$R_3$ 為氫或羧基保護基；且

各 $R_4$ 分別且獨立地為氫或羥基保護基。

【0140】 在一些實施例中， $R_3$ 為氫，且各 $R_4$ 為氫。

【0141】 在一些實施例中，W為 $-C(O)NR'$ ，其中C(O)連接至苯基環，且 $NR'$ 連接至L。

【0142】 在一些實施例中，Z為氫。

【0143】 在一些實施例中， $R_1$ 及 $R_2$ 分別為氫。

【0144】 在一些實施例中，連接單元表示為： $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ 、 $-((CH_2)_p V)_q-$ 、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q Y-$ 、 $-((CH_2)_p V)_q(CH_2)_r-$ 、 $-Y((CH_2)_p V)_q-$ 或 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q YCH_2-$ ，

其中

$r$ 為0至10之整數；

$p$ 為1至10之整數；

$q$ 為1至20之整數；

V及Y獨立且分別表示單鍵、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{21}-$ 、 $-C(O)NR_{22}-$ 、 $NR_{23}C(O)-$ 、 $NR_{24}SO_2-$ 、或 $-SO_2NR_{25}-$ ；且

$R_{21}$ 至 $R_{25}$ 獨立地且分別為氫、 $(C_1-C_6)$ 烷基、 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_6-C_{20})$ 芳基或 $(C_1-C_6)$ 烷基 $(C_3-C_{20})$ 雜芳基。

【0145】 在一些實施例中， $r$ 為2。

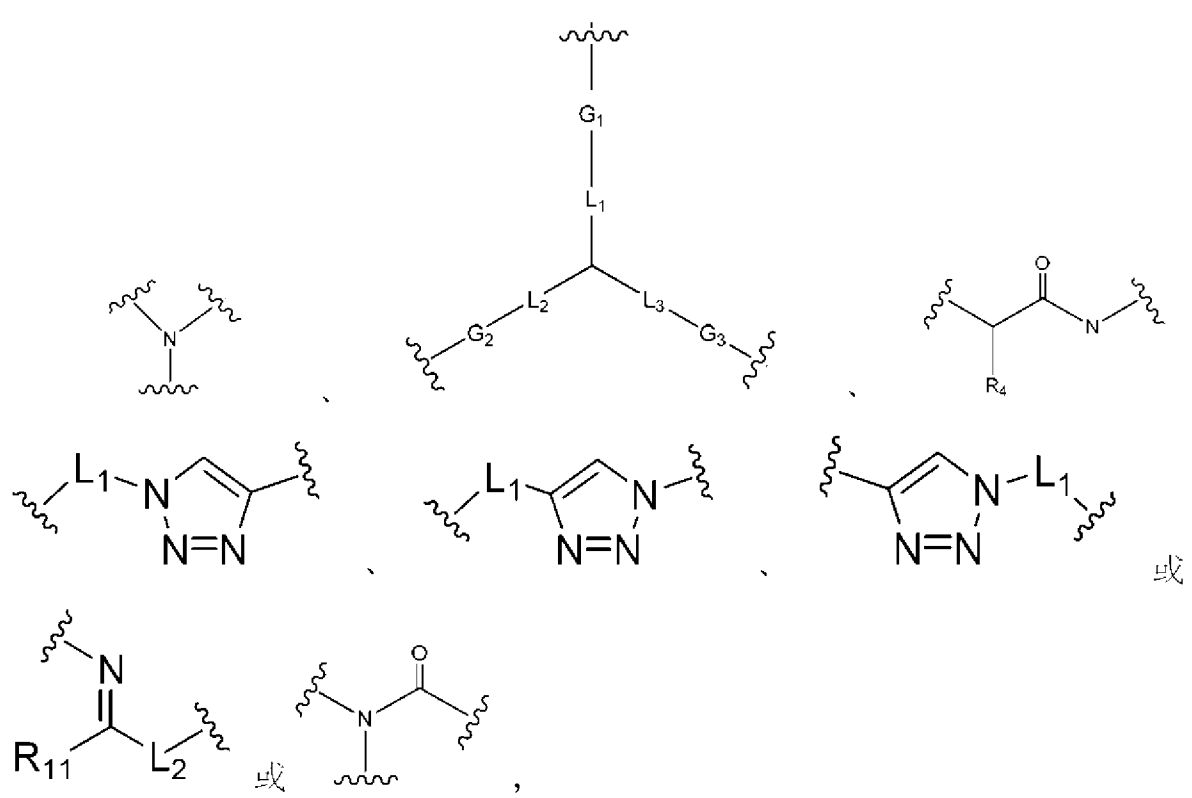
【0146】 在一些實施例中， $p$ 為2。

【0147】 在一些實施例中， $q$ 為6至20之整數。

【0148】 在一些實施例中， $q$ 為2、5或11。

【0149】 在一些實施例中，V及Y分別且獨立地為 $-O-$ 。

【0150】 在一些實施例中，分支單元為：

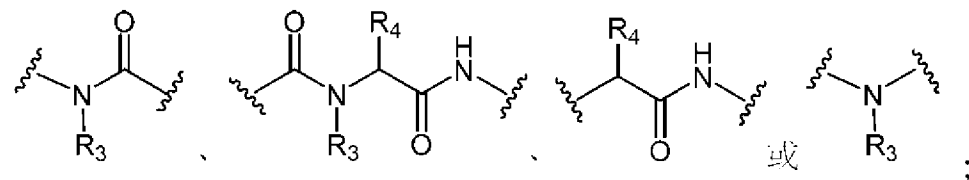


其中

L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>及L<sub>3</sub>分別且獨立地為直接鍵或-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；

n為1至30之整數；

G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>及G<sub>3</sub>分別且獨立地為直接鍵，

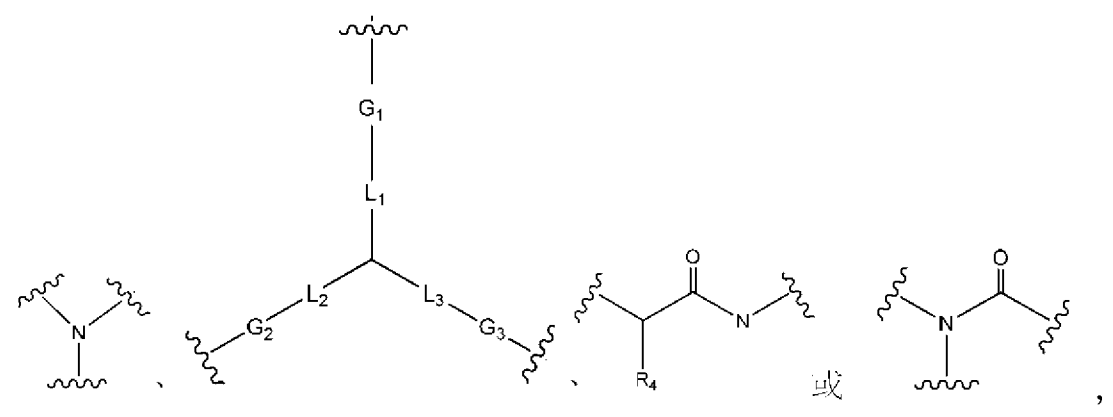


R<sub>3</sub>為氫或C<sub>1-30</sub>烷基；

R<sub>4</sub>為氫或L<sub>4</sub>-COOR<sub>5</sub>；L<sub>4</sub>為直接鍵或-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-；n為1至10之整數，且

R<sub>5</sub>為氫或C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基。

【0151】 在一些實施例中，分支單元為：

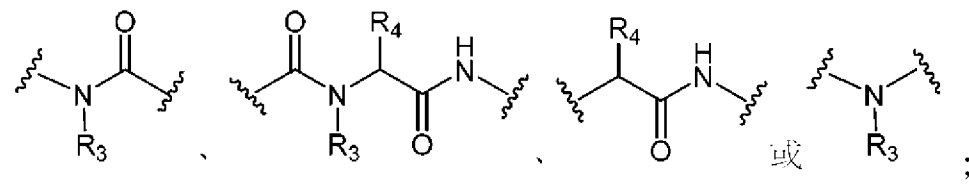


其中

$L_1$ 、 $L_2$ 及 $L_3$ 分別且獨立地為直接鍵或 $-C_nH_{2n}-$ ；

$n$ 為1至30之整數；

$G_1$ 、 $G_2$ 及 $G_3$ 分別且獨立地為直接鍵，

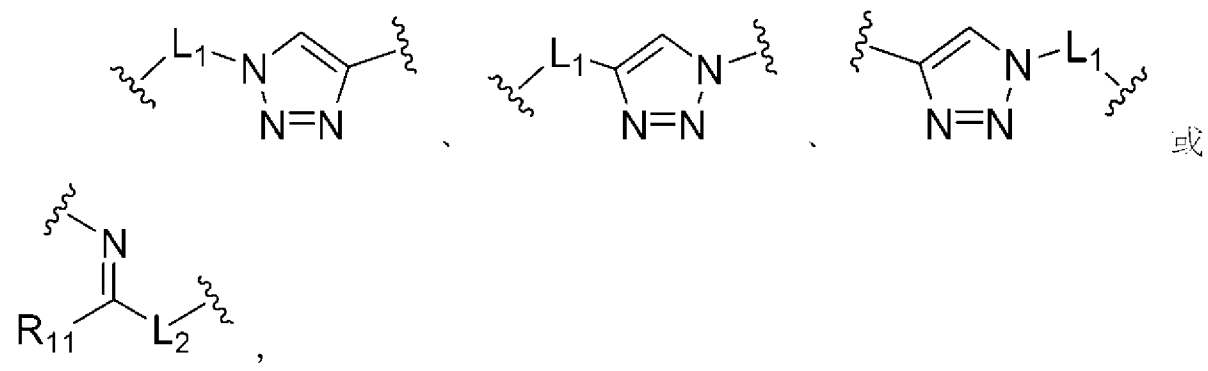


$R_3$ 為氫或 $C_1-C_{30}$ 烷基；

$R_4$ 為氫或 $L_4-COOR_5$ ； $L_4$ 為直接鍵或 $-C_nH_{2n}-$ ； $n$ 為1至10之整數，且

$R_5$ 為氫或 $C_1-C_{30}$ 烷基。

【0152】 在一些實施例中，分支單元為



其中 $L_1$ 為直接鍵或具有1至30個碳原子之伸烷基；

$R_{11}$ 為氫或具有1至10個碳原子之烷基，特定言之甲基；

$L_2$ 為具有1至30個碳原子之伸烷基；且

分支單元連接連接單元及抗體。

【0153】 在一些實施例中， $L_1$ 為具有12個碳原子之伸烷基。

【0154】 在一些實施例中， $R_{11}$ 為甲基。

【0155】 在一些實施例中， $L_2$ 為具有11個碳原子之伸烷基。

【0156】 在一些實施例中，結合單元藉由硫醚鍵共價結合至抗體，且硫醚鍵包括半胱胺酸之硫原子。在一些此類實施例中，抗體包括由類異戊二烯轉移酶識別之胺基酸模體，且硫醚鍵包括胺基酸模體之半胱胺酸之硫原子。

【0157】 在一些實施例中，胺基酸模體為選自由CXX、CXC、XCXC、XXCC及CYYX構成之群的序列，其中C指示半胱胺酸，Y在不同情況下獨立地指示脂族胺基酸，X在不同情況下獨立地指示麩醯胺酸、麩胺酸、絲胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、丙胺酸及白胺酸，且硫醚鍵包括胺基酸模體之半胱胺酸之硫原子。

【0158】 在一些實施例中，胺基酸模體為CYYX序列；且Y在不同情況下獨立地為丙胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸或纈胺酸。

【0159】 在一些實施例中，胺基酸模體為CVIM或CVLL序列。

【0160】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少一者為甘胺酸。

【0161】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸中之至少一者分別且獨立地選自甘胺酸、精胺酸、天冬胺酸及絲胺酸。

【0162】 在一些實施例中，在胺基酸模體之前的1至20個胺基酸為甘胺酸。更具體來說，在胺基酸模體之前的20個胺基酸中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19個為甘

胺酸。

【0163】 在一些實施例中，抗體可包括胺基酸序列 GGGGGGGCVIM。

【0164】 在某些實施例中，活性劑為免疫調節化合物、抗癌劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、抗寄生蟲劑或此等之組合。

【0165】 在某些實施例中，活性劑選自：

(a) 埃羅替尼(erlotinib)、硼替佐米(bortezomib)、氟維司群、舒癌特、來曲唑、甲磺酸伊馬替尼、PTK787/ZK 222584、奧沙利鉑、5-氟尿嘧啶、甲醯四氫葉酸、雷帕黴素、拉帕替尼(lapatinib)、洛那法尼(lonafarnib)、索拉非尼(sorafenib)、吉非替尼(gefitinib)、AG1478、AG1571、噻替派、環磷醯胺、白消安、英丙舒凡(improsulfan)、哌泊舒凡(piposulfan)、苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)、尤利多巴(uredopa)、乙烯亞胺、六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺、三羥甲基蜜胺、布拉他辛(bullatacin)、布拉他辛酮(bullatacionone)、喜樹鹼、拓撲替康(topotecan)、苔蘚蟲素、卡利他汀(callystatin)、CC-1065、阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)、比折來新(bizelesin)、念珠藻素1、念珠藻素8、尾海兔素、多卡黴素(duocarmycin)、KW-2189、CB1-TM1、艾榴塞洛素、水鬼蕉鹼(pancratistatin)、沙考地汀(sarcodictyin)、海綿素、苯丁酸氮芥、羥氮芥、氮磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、氮芥、美法侖(melphalan)、新氮芥、苯芥膽甾醇、潑尼莫司汀、曲磷胺、尿嘧啶氮芥、卡莫司汀、氮脲菌素、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、卡奇黴素、

卡奇黴素 $\gamma$ 1、卡奇黴素 $\omega$ 1、達尼黴素(dynemicin)、達尼黴素A、氯屈磷  
 酸鹽、埃斯培拉黴素、新抑癌蛋白發色團、阿克拉黴素、放射菌素、安麴  
 黴素(anthramycin)、偶氮絲胺酸、博來黴素、卡新黴素(catcinomycin)、  
 卡柔比星(carabycin)、洋紅黴素、嗜癌黴素、色黴素、放線菌素D、道諾  
 黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正白胺  
 酸、小紅莓(doxorubicin)、N-嗎啉基-小紅莓、氰基-N-嗎啉基-小紅莓、  
 2-吡咯啉基-小紅莓、脂質體小紅莓、脫氧小紅莓、表柔比星  
 (epirubicin)、依索比星(esorubicin)、麻西羅黴素、絲裂黴素C、黴酚  
 酸、諾拉黴素、橄欖黴素、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素  
 (potfiromycin)、嘌呤黴素、奎那黴素、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴  
 素、鏈脲黴素、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他  
 汀(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)、5-氟尿嘧啶、二甲葉酸  
 (denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤、三甲曲沙、氟達拉濱、6-巰基嘌呤、  
 噻咪嘌呤、硫鳥嘌呤、安西他濱(ancitabine)、氮雜胞苷、6-氮尿苷、卡  
 莫氟(carmofur)、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱  
 (enocitabine)、氟尿苷、二甲羰、屈他雄酮、丙酸鹽、環硫雄醇、美雄  
 烷、羰內酯、胺魯米特、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)、醛葉  
 酸、醋葡醛內酯、醛磷醯胺糖苷、胺基乙醯丙酸、恩尿嘧啶、安吡啶、貝  
 他布昔(bestrabucil)、比山群(bisantrene)、依達曲沙、得弗伐胺  
 (defofamine)、德莫可辛(democolcine)、地吡醌、依氟鳥胺酸、依利醋  
 銨、依託格魯(etoglucid)、硝酸鎂、羥基脲、香菇多糖、羅尼達寧  
 (lonidainine)、美登素(maytansine)、安絲菌素、米托胍脲、米托蒽醌、  
 莫哌達醇(mopidanmol)、硝拉維林、噴司他汀(pentostatin)、凡那明

(phenamet)、吡柔比星(pirarubicin)、洛索萘醌(losoxantrone)、2-乙醯肼、丙卡巴肼、多糖-k、雷佐生(razoxane)、根黴素、西佐糖、螺旋鍺、細交鏈孢菌酮酸、三嗪佐(triaqizuone)、2,2',2''-三氯三乙基胺、T-2毒素、疣孢菌素A、桿孢菌素A、蛇形菌素、胺基甲酸酯、長春地辛、達卡巴嗪(dacarbazine)、甘露醇氮芥、二溴甘露醇、二溴衛矛醇、哌泊溴烷、甲托辛、阿拉伯糖苷、環磷醯胺、噻替派(thiotepa)、太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造之奈米粒子調配物、多西他賽(docetaxel)、苯丁酸氮芥、吉西他濱(gemcitabine)、6-硫代鳥嘌呤、巯基嘌呤、順鉑、卡鉑、長春鹼、鉑、依託泊苷(etoposide)、異環磷醯胺、長春新鹼、長春瑞賓、能滅瘤、替尼泊苷、依達曲沙、柔紅黴素、胺基嘌呤、希羅達(xeloda)、伊班膦酸鹽、CPT-11、拓模異構酶抑制劑RFS 2000、二氟甲基鳥胺酸、視黃酸、卡培他濱(capecitabine)或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物或酸；

(b) 單核因子、淋巴因子、傳統的多肽激素、甲狀旁腺激素、甲狀腺素、鬆弛素、鬆弛素原、糖蛋白激素、卵泡刺激素、促甲狀腺激素、促黃體激素、肝生長因子、纖維母細胞生長因子、促乳素、胎盤催乳激素、腫瘤壞死因子、腫瘤壞死因子- $\alpha$ 、腫瘤壞死因子- $\beta$ 、苗勒抑制物質、小鼠促性腺激素相關肽、抑制素、活化素、血管內皮生長因子、血小板生成素、紅血球生成素、骨誘導因子、干擾素、干擾素- $\alpha$ 、干擾素- $\beta$ 、干擾素- $\gamma$ 、群落刺激因子(CSF)、巨噬細胞-CSF、顆粒球-巨噬細胞-CSF、顆粒球-巨噬細胞-CSF、介白素(IL)、IL-1、IL-1 $\alpha$ 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、腫瘤壞死因子、多肽因子、LIF、kit配位體或其混合物；

(c) 白喉毒素、肉毒桿菌毒素、破傷風毒素、痢疾毒素、霍亂毒素、瓢菌素、 $\alpha$ -瓢菌素、吡咯并苯并二氮呋、吡咯并苯并二氮呋衍生物、吲哚啉苯并二氮呋、吡啶并苯并二氮呋、河豚毒素、雙鞭甲藻毒素、雪卡藻毒素、蓖麻毒素、AM毒素、奧瑞他汀(auristatin)、微管溶素、格爾德黴素(geldanamycin)、類美登素、卡奇黴素、柔紅黴素、小紅莓、甲胺喋呤、長春地辛、SG2285、尾海兔素、尾海兔素類似物、念珠藻素、喜樹鹼、根黴素、根黴素衍生物、CC-1065、CC-1065類似物或衍生物、多卡黴素、烯二炔抗生素、埃斯培拉黴素、埃坡黴素、類毒素或其混合物；

(d) 親和配位體，其中親和配位體為受質、抑制劑、活性劑、神經傳遞素、放射性同位素或其混合物；

(e) 放射性標記、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、螢光染料、電子緻密試劑、酶、生物素、抗生蛋白鏈菌素、地高辛、半抗原、免疫原性蛋白質、具有與目標互補之序列之核酸分子或其混合物；

(f) 免疫調節化合物、抗癌劑、抗病毒劑、抗細菌劑、抗真菌劑、抗寄生蟲劑或其混合物；

(g) 他莫昔芬(tamoxifen)、雷諾昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬(4-hydroxytamoxifen)、曲沃昔芬(trioxifene)、克歐昔芬、LY117018、奧那司酮(onapristone)或托瑞米芬(toremifene)；

(h) 4(5)-咪唑、胺魯米特、乙酸甲地孕酮、依西美坦(exemestane)、來曲唑(letrozole)或阿那曲唑(anastrozole)；

(i) 氟他胺、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺、亮丙瑞林(leuprolide)、戈舍瑞林(goserelin)或曲沙他濱(troxacitabine)；

- (j) 芳香酶抑制劑；
- (k) 蛋白激酶抑制劑；
- (l) 脂質激酶抑制劑；
- (m) 反義寡核苷酸；
- (n) 核糖核酸酶；
- (o) 疫苗；及
- (p) 抗血管生成劑。

【0166】 在某些較佳實施例中，Ab為抗ROR1抗體；

活性劑為吡咯并苯并二氮呋二聚體；

連接子將Ab連接至吡咯并苯并二氮呋二聚體之N10或N'10位置；且  
y為1至20之整數。

【0167】 在某些實施例中，活性劑為吡咯并苯并二氮呋二聚體；

吡咯并苯并二氮呋二聚體在N10位置處經X取代，或在N'10位置處經  
X'取代，其中X或X'將吡咯并苯并二氮呋二聚體連接至連接子；

X及X'分別且獨立地為-C(O)O\*、-S(O)O-\*、-C(O)-\*、-C(O)NR<sup>X</sup>-\*、-  
S(O)<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*、-P(O)R'NR<sup>X</sup>-\*、-S(O)NR<sup>X</sup>-\*或-PO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*；

R<sup>X</sup>為C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>3-20</sub>雜芳基或C<sub>5-20</sub>芳基；

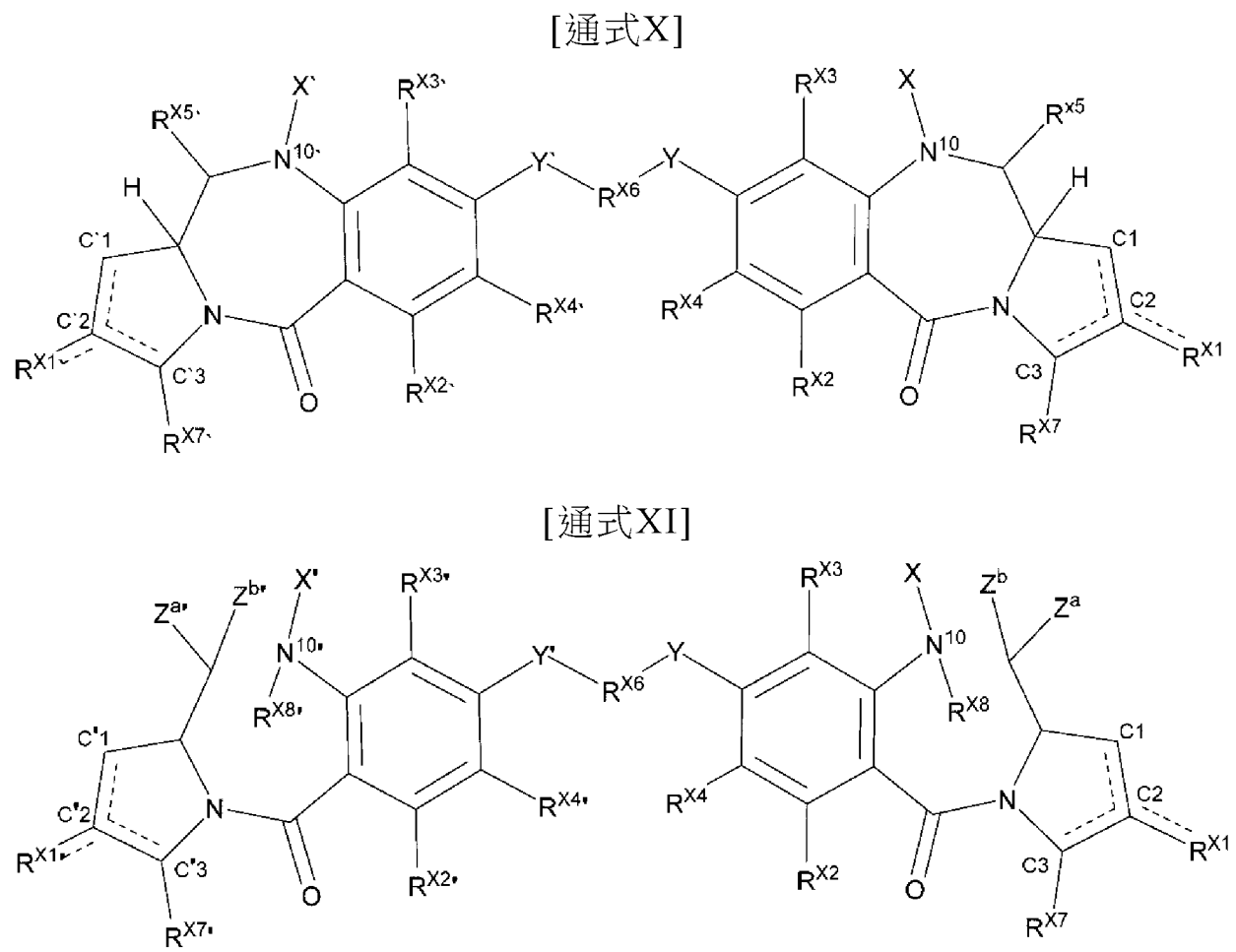
R<sup>X'</sup>為OH、N<sub>3</sub>、CN、SH、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷  
硫基、C<sub>3-20</sub>雜芳基、C<sub>5-20</sub>芳基或胺基；以及

\*為吡咯并苯并二氮呋二聚體與連接子之間的結合位點。

【0168】 在某些實施例中，X及X'各自獨立地為-C(O)O\*、-C(O)-\*  
或-C(O)NR<sup>X</sup>-\*。

【0169】 在某些實施例中，吡咯并苯并二氮呋二聚體由以下通式X

或通式XI表示：



其中：

虛線表示如由價數所允許的視情況存在之雙鍵；

$R^{X1}$ 及 $R^{X1'}$ 獨立地選自H、OH、=O、=CH<sub>2</sub>、CN、R<sup>m</sup>、OR<sup>m</sup>、=CH-R<sup>m'</sup>、=C(R<sup>m'</sup>)<sub>2</sub>、OSO<sub>2</sub>-R<sup>m</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>、COR<sup>m</sup>、鹵基及二鹵基；

R<sup>m'</sup>選自R<sup>m</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>、COR<sup>m</sup>、CHO、CO<sub>2</sub>H及鹵基；

各R<sup>m</sup>獨立地選自C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、C<sub>5-20</sub>芳基、C<sub>5-20</sub>雜芳基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基；或R<sup>m</sup>為X或X'；

R<sup>X2</sup>、R<sup>X2'</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>X3'</sup>、R<sup>X5</sup>及R<sup>X5'</sup>獨立地選自H、R<sup>m</sup>、OH、OR<sup>m</sup>、SH、SR<sup>m</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>m</sup>、NR<sup>m</sup><sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me<sub>3</sub>Sn及鹵基；

$R^{X4}$ 及 $R^{X'4}$ 獨立地選自H、 $R^m$ 、OH、 $OR^m$ 、SH、 $SR^m$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^m$ 、 $NR^m_2$ 、 $NO_2$ 、 $Me_3Sn$ 、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-12}$ 芳基、5至7員雜芳基、-CN、-NCO、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)R^n$ 、 $-OS(O)_2R^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-S(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nC(O)R^0$ 、 $-NR^nC(O)OR^0$ 、 $-NR^nC(O)NR^0R^{0'}$ 、 $-NR^nS(O)R^0$ 、 $-NR^nS(O)_2R^0$ 、 $-NR^nS(O)NR^0R^{0'}$ 、 $-NR^nS(O)_2NR^0R^{0'}$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^n$ 及 $-C(O)NR^nR^{n'}$ ；

$R^X$ 及 $R^{X'}$ 各自獨立地選自H、OH、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、SH、 $NH_2$ 、 $ONH_2$ 、 $NHNH_2$ 、鹵基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷硫基、 $C_{3-20}$ 雜芳基、 $C_{5-20}$ 芳基或單- $C_{1-8}$ 烷胺基或二- $C_{1-8}$ 烷胺基；

Y及Y'各自獨立地選自O、S及N(H)；

各 $R^{X6}$ 獨立地選自 $C_{3-12}$ 伸烷基、 $C_{3-12}$ 伸烯基或 $C_{3-12}$ 伸雜烷基；

$R^{X7}$ 及 $R^{X'7}$ 獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-OR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)R^r$ 、 $-OS(O)_2R^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-S(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-S(O)_2NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)NR^rR^{r'}$ 、 $-OS(O)_2NR^rR^{r'}$ 、 $-NR^rR^{r'}$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)OR^s$ 、 $-NR^rC(O)NR^sR^{s'}$ 、 $-NR^rS(O)R^s$ 、 $-NR^rS(O)_2R^s$ 、 $-NR^rS(O)NR^sR^{s'}$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^sR^{s'}$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^s$ 或 $-C(O)NR^rR^{r'}$ ；

各 $R^r$ 、 $R^{r'}$ 、 $R^s$ 及 $R^{s'}$ 獨立地選自H、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{2-7}$ 烯基、 $C_{2-7}$ 炔基、 $C_{3-13}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基及5至7員雜芳基；

各 $R^{X8}$ 及 $R^{X8'}$ 獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 雜烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-S(O)R^m$ 、 $-S(O)_2R^m$ 、 $-S(O)NR^mR^{m'}$ 、 $-S(O)_2NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mR^{m'}$ 、 $-NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^n$ 、 $-NR^mC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)R^n$ 、 $-NR^mS(O)_2R^n$ 、 $-NR^mS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^mS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-C(O)R^m$ 、 $-C(O)OR^m$ 及 $-C(O)NR^mR^{m'}$ ；

$Z^a$ 選自 $OR^{X12a}$ 、 $NR^{X12a}R^{X12a}$ 或 $SR^{X12a}$ ；

$Z^b$ 選自 $OR^{X13a}$ 、 $NR^{X13a}R^{X13a}$ 或 $SR^{X13a}$ ；

$Z^{a'}$ 選自 $OR^{X12a'}$ 、 $NR^{X12a'}R^{X12a'}$ 或 $SR^{X12a'}$ ；

$Z^{b'}$ 選自 $OR^{X13a'}$ 、 $NR^{X13a'}R^{X13a'}$ 或 $SR^{X13a'}$ ；

各 $R^{X12a}$ 、 $R^{X12a'}$ 、 $R^{X13a}$ 及 $R^{X13a'}$ 獨立地選自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-C(O)R^{X15a}$ 、 $-C(O)OR^{X15a}$ 及 $-C(O)NR^{X15a}R^{X15a'}$ ；

各 $R^{X15a}$ 及 $R^{X15a'}$ 獨立地選自 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{5-20}$ 芳基、 $C_{5-20}$ 雜芳基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基；

各 $R^{X13a}$ 及 $R^{X14a}$ 獨立地為H或烷基；或 $R^{X13a}$ 及 $R^{X14a}$ 連同其所連接之原子一起形成3-7員雜環基、形成3-7員雜環烷基或形成3-7員雜芳基，且 $R^{X13a'}$ 及 $R^{X14a'}$ 任意地鍵結至其所連接之原子以形成3-7員雜環基、3-7員雜環烷基或3-7員雜芳基；且

$R^n$ 、 $R^{n'}$ 、 $R^o$ 、 $R^{o'}$ 、 $R^p$ 及 $R^{p'}$ 中之每一者獨立地選自H、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{2-7}$ 烯基、 $C_{2-7}$ 炔基、 $C_{3-13}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基及5至7員雜芳基。

【0170】 在某些實施例中， $R^m$ 獨立地選自 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{5-20}$ 芳基、 $C_{5-20}$ 雜芳基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基；且

$R^m$ 為經取代之 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{5-20}$ 芳基、 $C_{5-20}$ 雜芳基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基或5至7員雜芳基。

【0171】 在某些實施例中， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 獨立地選自H、 $R^m$ 、OH、 $OR^m$ 、SH、 $SR^m$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^m$ 、 $NR^mR^{m'}$ 、 $NO_2$ 、 $Me_3SN$ 、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-12}$ 芳基、5至7員雜芳基、-CN、-NCO、- $OR^n$ 、- $OC(O)R^n$ 、- $OC(O)NR^nR^{n'}$ 、- $OS(O)R^n$ 、- $OS(O)_2R^n$ 、- $SR^n$ 、- $S(O)R^n$ 、- $S(O)_2R^n$ 、- $S(O)NR^nR^{n'}$ 、- $S(O)_2NR^nR^{n'}$ 、- $OS(O)NR^nR^{n'}$ 、- $OS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、- $NR^nR^{n'}$ 、- $NR^nC(O)R^0$ 、- $NR^nC(O)OR^0$ 、- $NR^nC(O)NR^0R^{0'}$ 、- $NR^nS(O)R^0$ 、- $NR^nS(O)_2R^0$ 、- $NR^nS(O)NR^0R^{0'}$ 、- $NR^nS(O)_2NR^0R^{0'}$ 、- $C(O)R^n$ 、- $C(O)OR^n$ 及- $C(O)NR^nR^{n'}$ ；且

$R^{X4}$ 或 $R^{X4'}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-12}$ 芳基或5至7員雜芳基，且另外經至少一個以下者取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、- $OR^p$ 、- $OC(O)R^p$ 、- $C(O)NR^pR^{p'}$ 、- $OS(O)R^p$ 、- $OS(O)_2R^p$ 、- $SR^p$ 、- $S(O)R^p$ 、- $S(O)_2R^p$ 、- $S(O)NR^pR^{p'}$ 、- $S(O)_2NR^pR^{p'}$ 、- $OS(O)NR^pR^{p'}$ 、- $OS(O)_2NR^pR^{p'}$ 、- $NR^pR^{p'}$ 、- $NR^pC(O)R^q$ 、- $NR^pC(O)OR^q$ 、- $NR^pC(O)NR^qR^{q'}$ 、- $NR^pS(O)R^q$ 、- $NR^pS(O)_2R^q$ 、- $NR^pS(O)NR^qR^{q'}$ 、- $NR^pS(O)_2NR^qR^{q'}$ 、- $C(O)R^p$ 、- $C(O)OR^p$ 或- $C(O)NR^pR^{p'}$ 。

【0172】 在某些實施例中， $R^{X1}$ 及 $R^{X1'}$ 皆為 $R^m$ ；且 $R^m$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{5-7}$ 芳基或 $C_{3-6}$ 雜芳基。

【0173】 在某些實施例中， $R^{X2}$ 、 $R^{X2'}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X3'}$ 、 $R^{X5}$ 及 $R^{X5'}$ 獨立地選自H或OH。

【0174】 在某些實施例中， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 皆為 $R^m$ ；且 $R^m$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基。在某些較佳實施例中， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 各自獨立地選自甲氧基、乙氧基及丁氧基。

【0175】 在某些實施例中，Y及Y'為O。

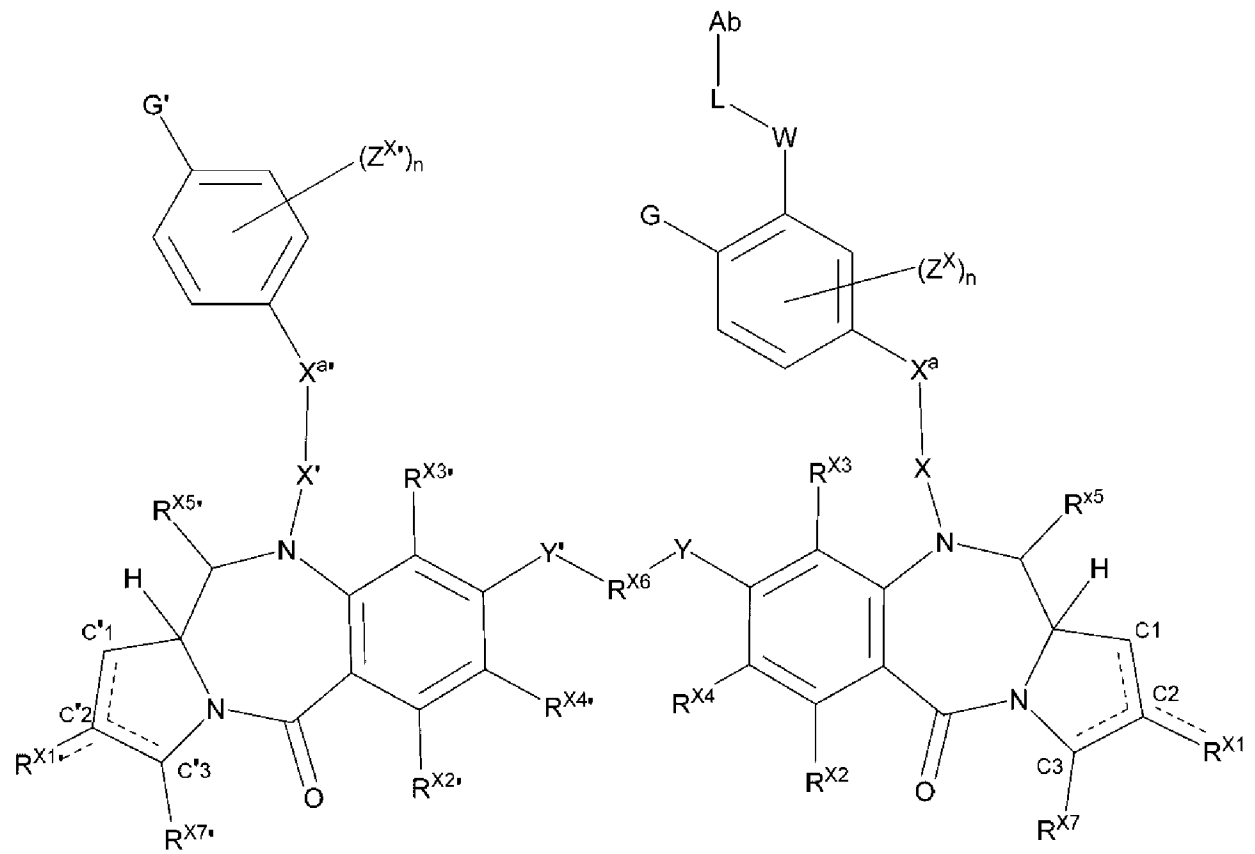
【0176】 在某些實施例中， $R^{x6}$ 為 $C_{3-12}$ 伸烷基、 $C_{3-12}$ 伸烯基或 $C_{3-12}$ 伸雜烷基，其中 $R^{x6}$ 經以下者取代： $-NH_2$ 、 $-NHR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R^{XX}$ 或 $-[CH_2CH_2O]^n-R^{XX}$ ；

$R^{XX}$ 為H、OH、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、SH、 $NH_2$ 、 $ONH_2$ 、 $NHNH_2$ 、鹵基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷硫基、 $C_{3-20}$ 雜芳基、 $C_{5-20}$ 芳基或單- $C_{1-8}$ 烷胺基或二- $C_{1-8}$ 烷胺基；以及

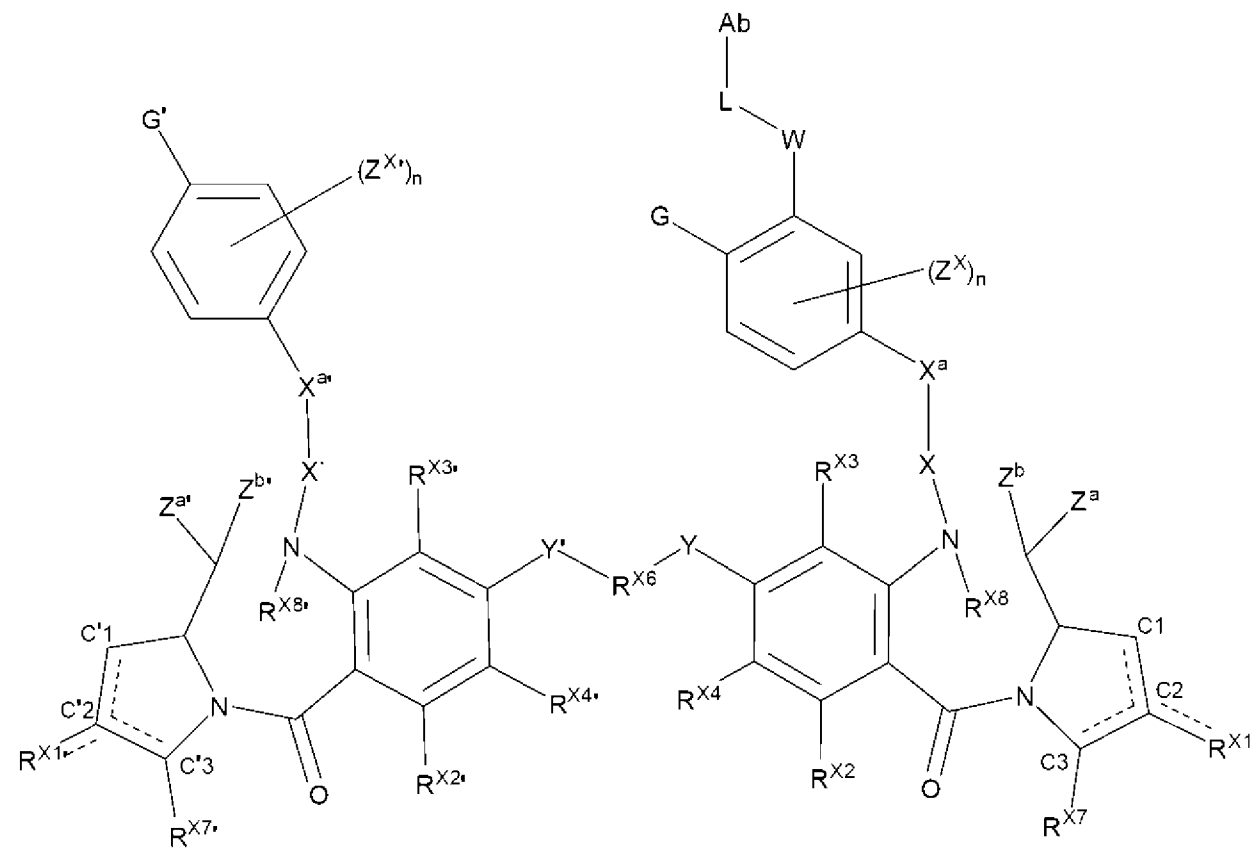
n為1至6之整數。

【0177】 在某些實施例中，活性劑具有由通式XII或通式XIII表示之結構；

[通式XII]



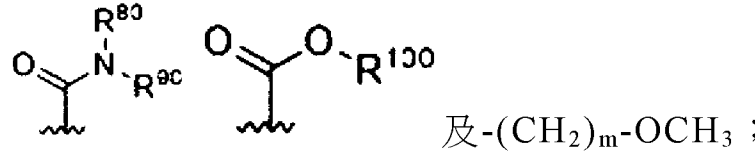
[通式XIII]



其中

X<sup>a</sup>及X<sup>a'</sup>各自獨立地為鍵或C<sub>1-6</sub>伸烷基；

Z<sup>X'</sup>及Z<sup>X</sup>各自獨立地選自氫、C<sub>1-8</sub>烷基、鹵基、氰基、硝基、

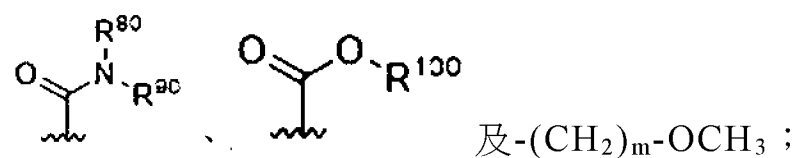


各R<sup>80</sup>、R<sup>90</sup>及R<sup>100</sup>獨立地選自氫、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基及C<sub>1-6</sub>烷氧基；

且

m為0至12之整數。

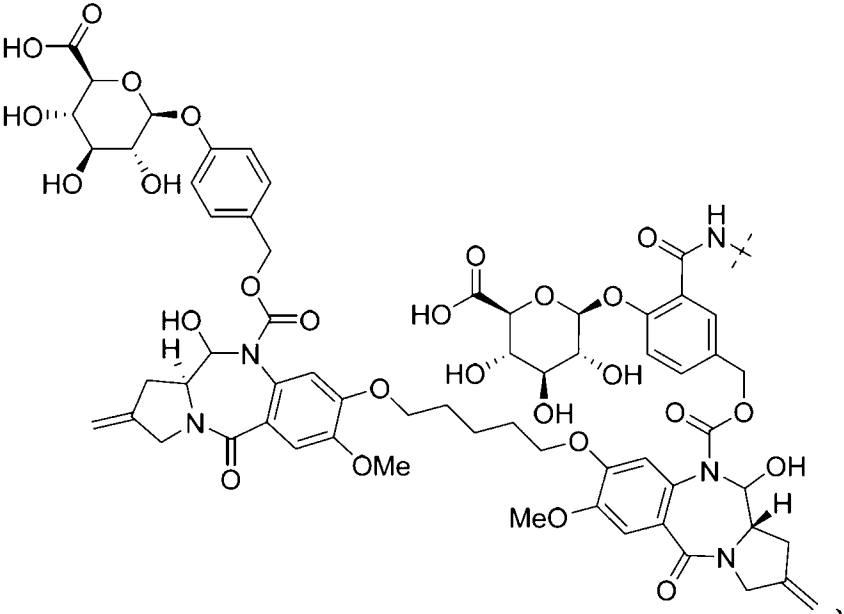
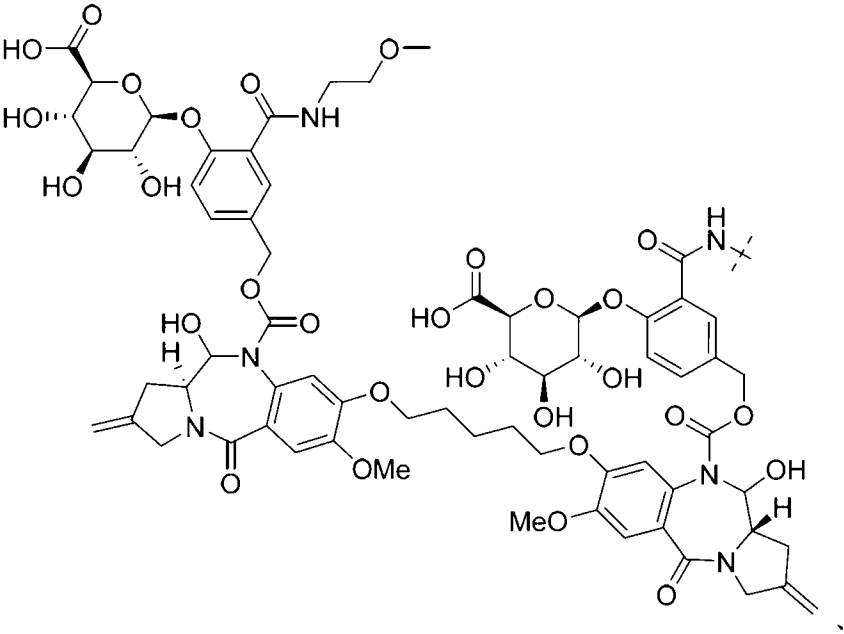
【0178】在某些實施例中，Z<sup>X'</sup>及Z<sup>X</sup>各自獨立地選自氫、

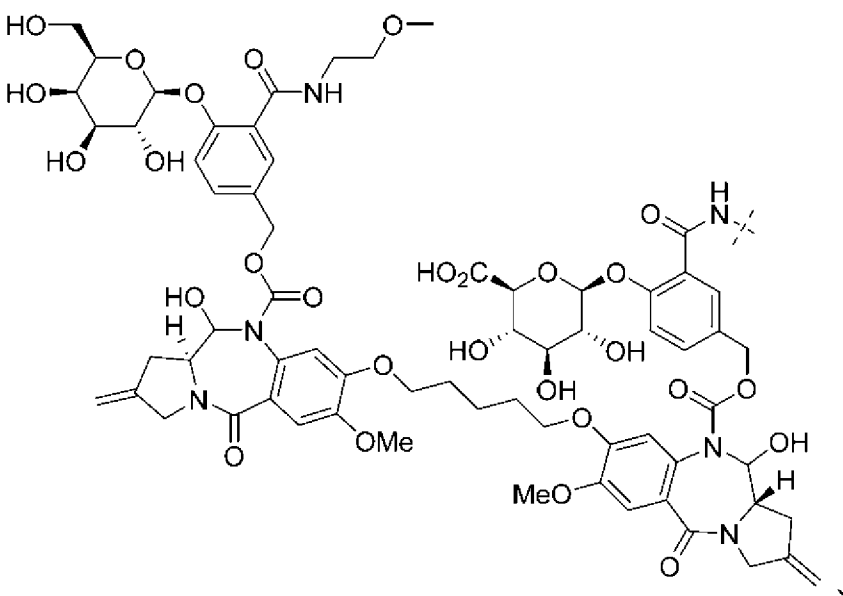
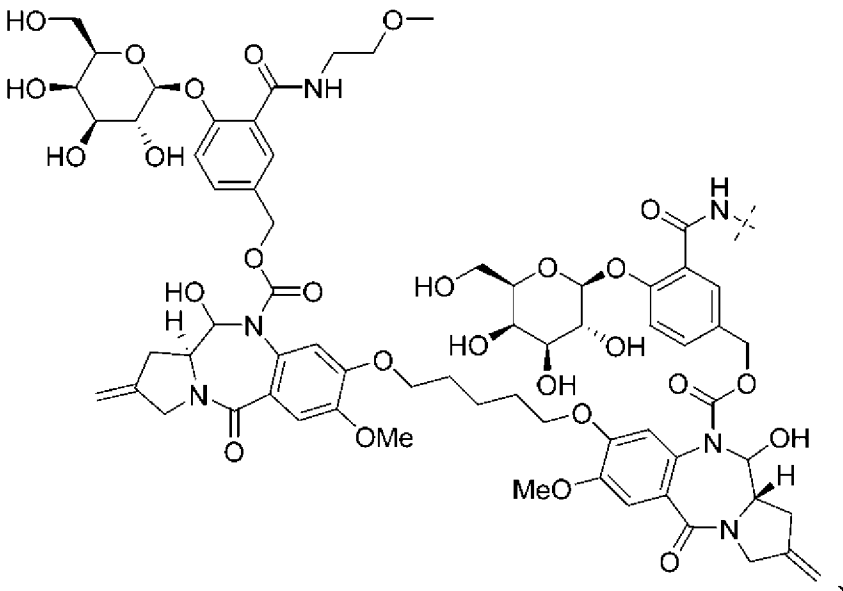
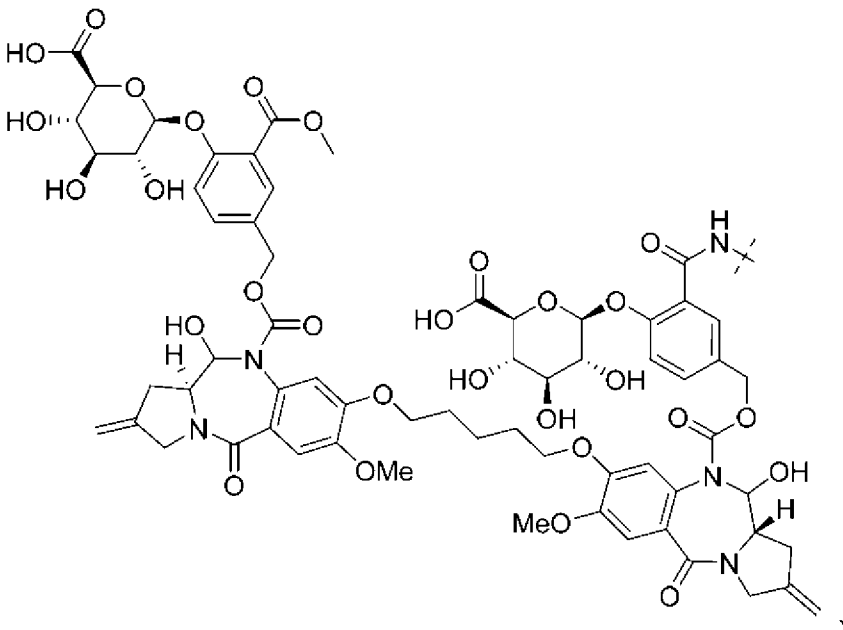


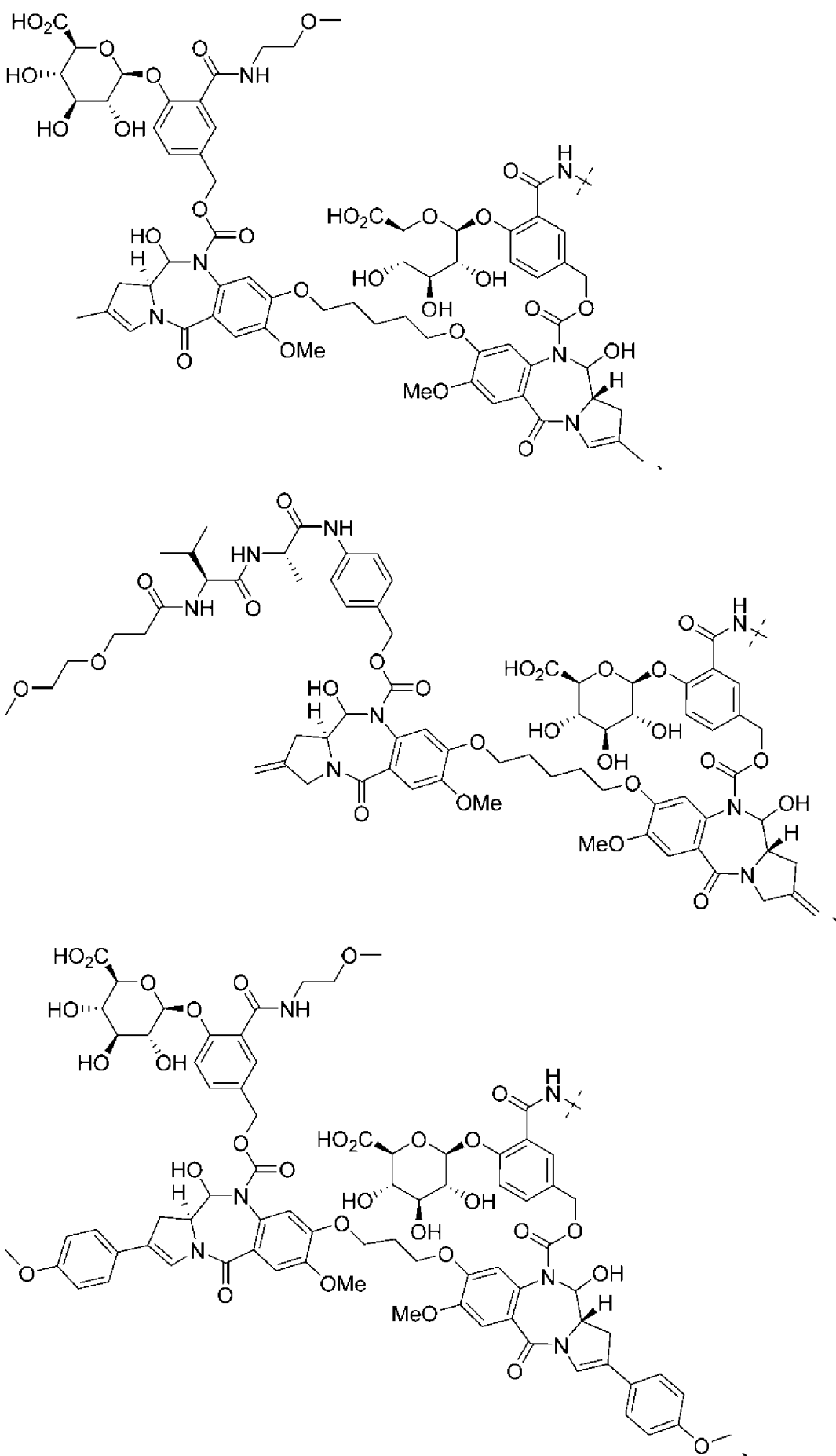
R<sup>80</sup>、R<sup>90</sup>及R<sup>100</sup>各自獨立地選自氫、C<sub>1-3</sub>烷基及C<sub>1-3</sub>烷氧基；且

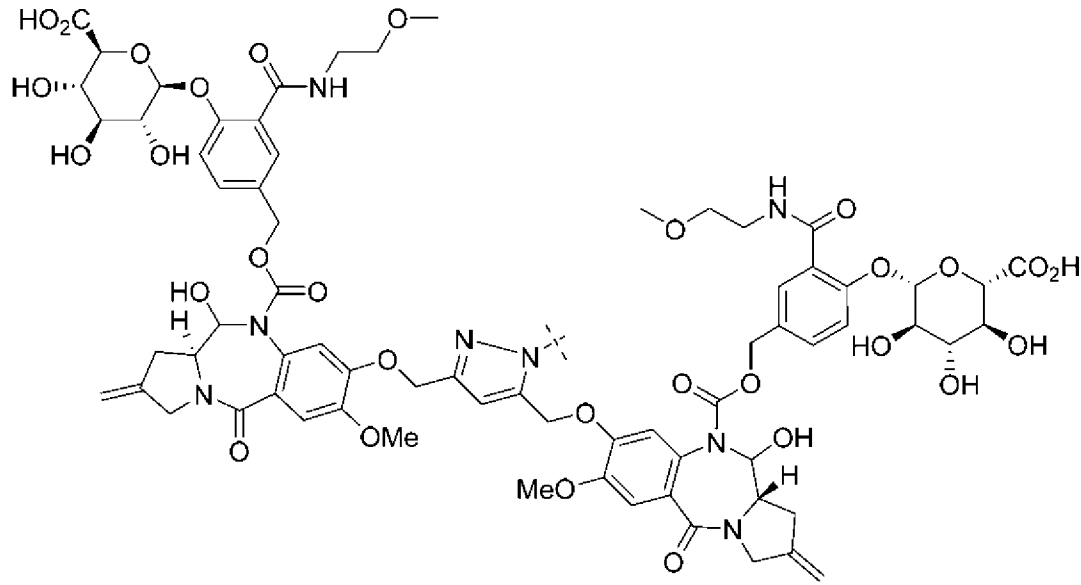
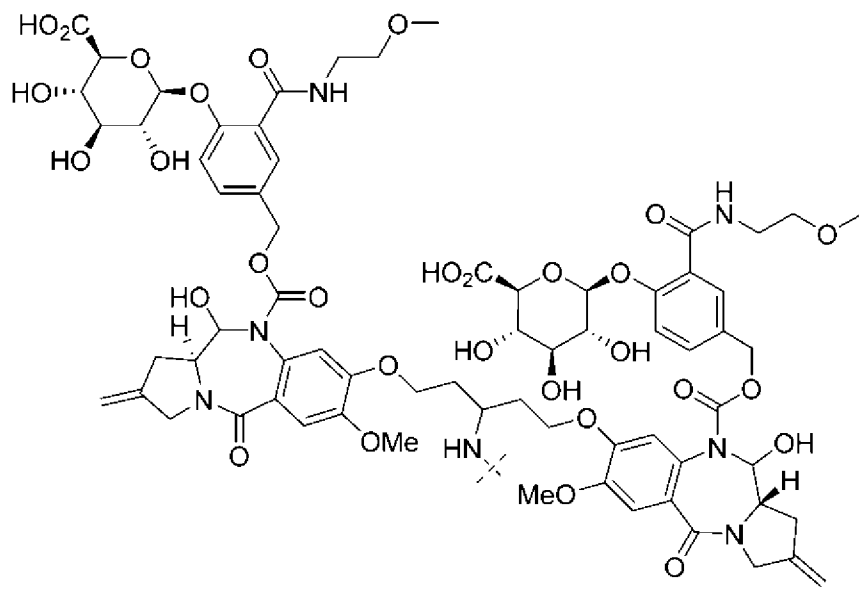
m為1至6之整數。

【0179】在某些較佳實施例中，活性劑選自

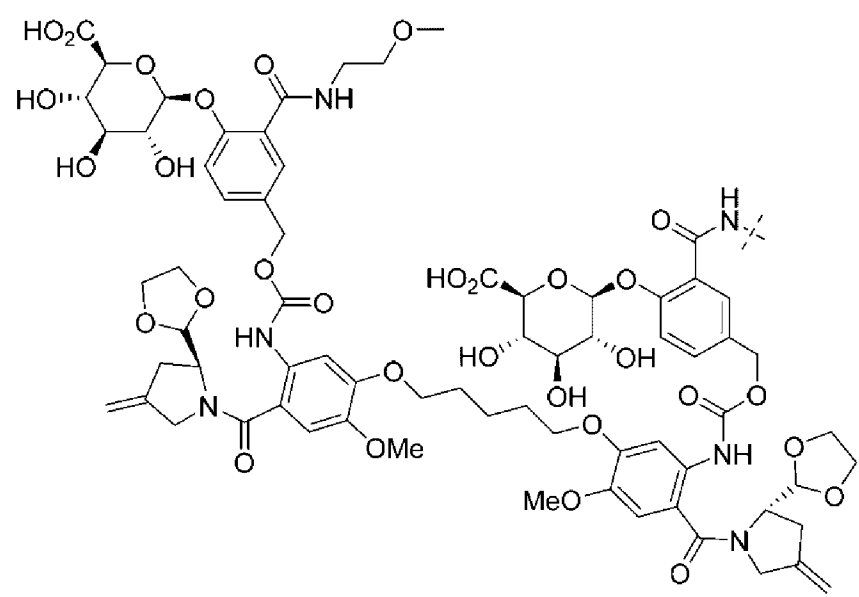








及



；或其醫藥學上可

接受之鹽；且

用虛線疊加之鍵表示與L之連接點。

【0180】 在另一態樣中，本發明提供治療個體中與ROR1過度表現相關之疾病或病症之方法，其包含投與本發明之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，與ROR1之過度表現相關之疾病或病症為癌症。在某些實施例中，癌症選自慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)、乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌。

【0181】 在另一態樣中，本發明提供個體中癌症之方法，其包含投與本發明之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽。在某些實施例中，癌症選自慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)、乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌。

【0182】 在另一態樣中，本發明提供以下通式Ia之抗體-藥物結合

物：

[通式Ia]

Ab-(Linker-D)<sub>n</sub>,

其中：

Ab為抗ROR1抗體；

Linker為連接子；

D為作為活性劑之吡咯并苯并二氮呋二聚體；且

連接子及抗體係經由吡咯并苯并二氮呋二聚體之N10或N10'位置連接。

【0183】 此處，其中在吡咯并苯并二氮呋二聚體之N10及N10'位置處之吡咯并苯并二氮呋二聚體前藥分別且獨立地附接選自由以下構成之群中之任一者： $-\text{C}(\text{O})\text{O}-*$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{O}-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})-*$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-*$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}-*$ 、 $-(\text{P}(\text{O})\text{R}')\text{NR}-*$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}-*$ 及 $-\text{PO}_2\text{NR}-*$ 基團；

$\text{R}^{\text{X}}$ 及 $\text{R}^{\text{X}'}$ 獨立地選自H、OH、 $\text{N}_3$ 、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{ONH}_2$ 、 $\text{NHNH}_2$ 、鹵基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷硫基、 $\text{C}_{3-20}$ 雜芳基、 $\text{C}_{5-20}$ 芳基或單- $\text{C}_{1-8}$ 烷胺基或(二)- $\text{C}_{1-8}$ 烷胺基；

其中\*為連接子所附接之區域；

R及R'分別且獨立地為H、OH、 $\text{N}_3$ 、CN、 $\text{NO}_2$ 、SH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{ONH}_2$ 、 $\text{NHNH}_2$ 、鹵基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{1-8}$ 烷基硫基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{3-20}$ 雜芳基、經取代或未經取代之 $\text{C}_{5-20}$ 芳基或單- $\text{C}_{1-8}$ 烷胺基或二- $\text{C}_{1-8}$ 烷胺基；且

其中，在 $\text{C}_{1-8}$ 烷基、 $\text{C}_{3-8}$ 環烷基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷氧基、 $\text{C}_{1-8}$ 烷硫基、 $\text{C}_{3-20}$ 雜芳

基或C<sub>5-20</sub>芳基經取代之情況下，取代係由選自由包含以下之群的取代基取代：H、OH、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SH、NH<sub>2</sub>、ONH<sub>2</sub>、NHNH<sub>2</sub>、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基及C<sub>6-12</sub>芳基，或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物可用作活性劑。

【0184】更具體來說，吡咯并苯并二氮呋二聚體在N10位置處經X取代，或在N'10位置處經X'取代，其中X或X'將吡咯并苯并二氮呋二聚體連接至連接子；

X及X'分別且獨立地選自以下中：-C(O)O\*、-S(O)O-\*、-C(O)-\*、-C(O)NR<sup>X</sup>-\*、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*、-P(O)R'NR<sup>X</sup>-\*、-S(O)NR<sup>X</sup>-\*或-PO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*；且

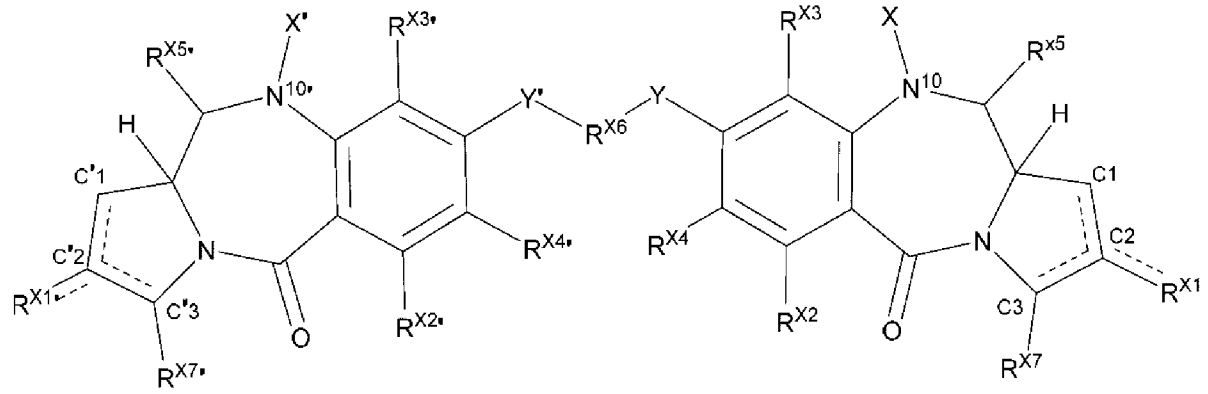
R<sup>X</sup>及R<sup>X'</sup>獨立地選自H、OH、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SH、NH<sub>2</sub>、ONH<sub>2</sub>、NHNH<sub>2</sub>、鹵基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷硫基、C<sub>3-20</sub>雜芳基、C<sub>5-20</sub>芳基或單-C<sub>1-8</sub>烷胺基或二-C<sub>1-8</sub>烷胺基；

【0185】在一些實施例中，提供吡咯并苯并二氮呋二聚體前驅體。在以根據本發明之前驅體之形式投與的情況下，與習知PBD藥物相比存在優勢，原因在於：額外反應對於在暴露於血液後轉化成有效藥物係必需的，從而當連接子過早裂解時阻止可能產生之不利反應的可能性；因為對正常細胞之毒性降低，且因為藥物更穩定。

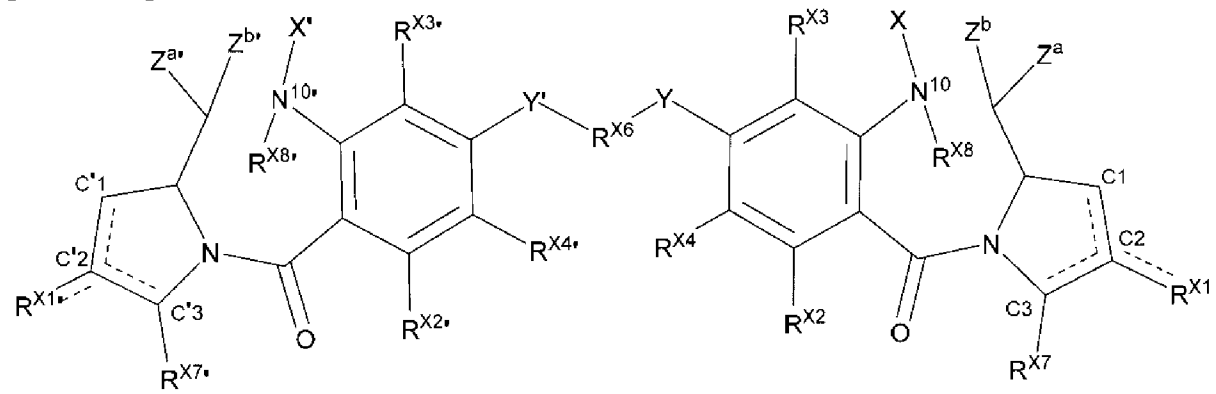
【0186】此外，當製備抗體-藥物結合物時，儘管使用習知方法製備之抗體-藥物結合物具有高雜質含量，且暴露之亞胺基團經歷親核劑攻擊，從而產生具有非所要結構之藥物之風險。另一方面，使用根據本發明之方法製備之藥物-藥物結合物由於高純度而具有易於分離之優點，且進一步改進了與習知PBD或PBD二聚體相比之物理特性。

【0187】 在一些實施例中，吡咯并苯并二氮呋二聚體前驅體為其中其具有以下通式X或通式XI之結構之吡咯并苯并二氮呋二聚體前驅體或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物：

[通式X]



[通式XI]



在上式中：

虛線表示C1與C2之間、C2與C3之間、C'1與C'2之間或C'2與C'3之間的雙鍵之選擇性存在；

R<sup>X1</sup>及R<sup>X1'</sup>獨立地選自H、OH、=O、=CH<sub>2</sub>、CN、R<sup>m</sup> OR<sup>m</sup>、=CH-R<sup>m'</sup>、

=C(R<sup>m'</sup>)<sub>2</sub>、O-SO<sub>2</sub>-R<sup>m</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>、COR<sup>m</sup>、鹵基及二鹵基；

R<sup>m'</sup>選自R<sup>m</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>m</sup>、COR<sup>m</sup>、CHO、CO<sub>2</sub>H及鹵基；

各R<sup>m</sup>獨立地選自C<sub>1-12</sub>烷基、C<sub>2-12</sub>烯基、C<sub>2-12</sub>炔基、C<sub>5-20</sub>芳基、C<sub>5-20</sub>

雜芳基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基；

R<sup>X2</sup>、R<sup>X2'</sup>、R<sup>X3</sup>、R<sup>X3'</sup>、R<sup>X5</sup>及R<sup>X5'</sup>獨立地選自H、R<sup>m</sup>、OH、OR<sup>m</sup>、SH、SR<sup>m</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>m</sup>、NR<sup>m</sup><sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me<sub>3</sub>Sn及鹵基；

R<sup>X4</sup>及R<sup>X4'</sup>獨立地選自H、R<sup>m</sup>、OH、OR<sup>m</sup>、SH、SR<sup>m</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>m</sup>、NR<sup>m</sup><sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、Me<sub>3</sub>Sn、鹵基、C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3-7員雜環基、C<sub>5-12</sub>芳基、5至7員雜芳基、

-CN、-NCO、-OR<sup>n</sup>、-OC(O)R<sup>n</sup>、-OC(O)NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-OS(O)R<sup>n</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>、-SR<sup>n</sup>、-S(O)R<sup>n</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>、-S(O)NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-OS(O)NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>、-NR<sup>n</sup>C(O)R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>C(O)OR<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>C(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o'</sup>、-NR<sup>n</sup>S(O)R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>S(O)NR<sup>o</sup>R<sup>o'</sup>、-NR<sup>n</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>o'</sup>、-C(O)R<sup>n</sup>、-C(O)OR<sup>n</sup>及-C(O)NR<sup>n</sup>R<sup>n'</sup>；

X及X'獨立地選自-C(O)O\*、-S(O)O-\*、-C(O)-\*、-C(O)NR<sup>X</sup>-\*、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*、-P(O)R'NR<sup>X</sup>-\*、-S(O)NR<sup>X</sup>-\*或-PO<sub>2</sub>NR<sup>X</sup>-\*；

R<sup>X</sup>及R<sup>X'</sup>獨立地選自H、OH、N<sub>3</sub>、CN、NO<sub>2</sub>、SH、NH<sub>2</sub>、ONH<sub>2</sub>、NHNH<sub>2</sub>、鹵基、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>環烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>烷硫基、C<sub>3-20</sub>雜芳基、C<sub>5-20</sub>芳基或單-C<sub>1-8</sub>烷胺基或二-C<sub>1-8</sub>烷胺基；

Y及Y'獨立地選自O、S及N(H)；

R<sup>X6</sup>獨立地選自C<sub>3-12</sub>伸烷基、C<sub>3-12</sub>伸烯基或C<sub>3-12</sub>伸雜烷基；

R<sup>X7</sup>及R<sup>X7'</sup>獨立地選自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5至7員雜芳基、-OR<sup>r</sup>、-OC(O)R<sup>r</sup>、-OC(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)R<sup>r</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>、-SR<sup>r</sup>、-S(O)R<sup>r</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>、-S(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-

$\text{NR}^{\text{r}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{s}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{s}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{s}}\text{R}^{\text{s}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{s}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{s}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{s}}\text{R}^{\text{s}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{r}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{s}}\text{R}^{\text{s}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{r}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{s}}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{r}}\text{R}^{\text{r}'}$ ；

各 $\text{R}^{\text{r}}$ 、 $\text{R}^{\text{r}'}$ 、 $\text{R}^{\text{s}}$ 及 $\text{R}^{\text{s}'}$ 獨立地選自H、 $\text{C}_{1-7}$ 烷基、 $\text{C}_{2-7}$ 烯基、 $\text{C}_{2-7}$ 炔基、 $\text{C}_{3-13}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基及5至7員雜芳基；

各 $\text{R}^{\text{x}8}$ 及 $\text{R}^{\text{x}8'}$ 獨立地選自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 雜烷基、3-7員雜環烷基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{m}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{m}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{m}'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{m}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{m}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{m}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{n}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{n}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{n}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{n}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{n}'}$ 、 $-\text{NR}^{\text{m}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{n}}\text{R}^{\text{n}'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{m}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{m}}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{m}}\text{R}^{\text{m}'}$ ；

$\text{Z}^{\text{a}}$ 選自 $\text{OR}^{\text{x}12\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{x}12\text{a}}\text{R}^{\text{x}12\text{a}}$ 或 $\text{SR}^{\text{x}12\text{a}}$ ；

$\text{Z}^{\text{b}}$ 選自 $\text{OR}^{\text{x}13\text{a}}$ 、 $\text{NR}^{\text{x}13\text{a}}\text{R}^{\text{x}13\text{a}}$ 或 $\text{SR}^{\text{x}13\text{a}}$ ；

$\text{Z}^{\text{a}'}$ 選自 $\text{OR}^{\text{x}12\text{a}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{x}12\text{a}'}\text{R}^{\text{x}12\text{a}'}$ 或 $\text{SR}^{\text{x}12\text{a}'}$ ；

$\text{Z}^{\text{b}'}$ 選自 $\text{OR}^{\text{x}13\text{a}'}$ 、 $\text{NR}^{\text{x}13\text{a}'}\text{R}^{\text{x}13\text{a}'}$ 或 $\text{SR}^{\text{x}13\text{a}'}$ ；

各 $\text{R}^{\text{x}12\text{a}}$ 、 $\text{R}^{\text{x}12\text{a}'}$ 、 $\text{R}^{\text{x}13\text{a}}$ 及 $\text{R}^{\text{x}13\text{a}'}$ 獨立地選自H、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $\text{C}_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{x}15\text{a}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{x}15\text{a}}$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{x}15\text{a}}\text{R}^{\text{x}15\text{a}'}$ ；且

各 $\text{R}^{\text{x}15\text{a}}$ 及 $\text{R}^{\text{x}15\text{a}'}$ 獨立地選自 $\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $\text{C}_{2-12}$ 烯基、 $\text{C}_{2-12}$ 炔基、 $\text{C}_{5-20}$ 芳基、 $\text{C}_{5-20}$ 雜芳基、 $\text{C}_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基，且：

$\text{R}^{\text{x}13\text{a}}$ 及 $\text{R}^{\text{x}14\text{a}}$ 任意地鍵結至其所連接之原子形成3-7員雜環基、3-7員

雜環烷基或3-7員雜芳基，且 $R^{X13a'}$ 及 $R^{X14a'}$ 任意地鍵結至其所連接之原子以形成3-7員雜環基、3-7員雜環烷基或3-7員雜芳基；且

$R^n$ 、 $R^{n'}$ 、 $R^o$ 、 $R^{o'}$ 、 $R^p$ 及 $R^{p'}$ 中之每一者獨立地選自H、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{2-7}$ 烯基、 $C_{2-7}$ 炔基、 $C_{3-13}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基及5至7員雜芳基。

【0188】此外， $R^m$ 獨立地選自 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{5-20}$ 芳基、 $C_{5-20}$ 雜芳基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基；且

$R^m$ 另外經 $C_{1-12}$ 烷基、 $C_{2-12}$ 烯基、 $C_{2-12}$ 炔基、 $C_{5-20}$ 芳基、 $C_{5-20}$ 雜芳基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環基、3-7員雜環烷基及5至7員雜芳基取代。

【0189】此外， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 獨立地選自H、 $R^m$ 、OH、 $OR^m$ 、SH、 $SR^m$ 、 $NH_2$ 、 $NHR^m$ 、 $NR^mR^{m'}$ 、 $NO_2$ 、 $Me_3Sn$ 、鹵基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-12}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-CN$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)R^n$ 、 $-OS(O)_2R^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-S(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)NR^nR^{n'}$ 、 $-OS(O)_2NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nR^{n'}$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NR^nC(O)OR^o$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^nS(O)R^o$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-NR^nS(O)NR^oR^{o'}$ 、 $-NR^nS(O)_2NR^oR^{o'}$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^n$ 及 $-C(O)NR^nR^{n'}$ ；且

$R^{X4}$ 或 $R^{X4'}$ 為 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-12}$ 芳基或5至7員雜芳基，且另外經至少一個以者下取代： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 環烷基、3-7員雜環烷基、 $C_{5-10}$ 芳基、5至7員雜芳基、 $-OR^p$ 、 $-OC(O)R^p$ 、 $-$

OC(O)NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-OS(O)R<sup>p</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>p</sup>、-SR<sup>p</sup>、-S(O)R<sup>p</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>p</sup>、-S(O)NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-OS(O)NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-NR<sup>p</sup>R<sup>p'</sup>、-NR<sup>p</sup>C(O)R<sup>q</sup>、-NR<sup>p</sup>C(O)OR<sup>q</sup>、-NR<sup>p</sup>C(O)NR<sup>q</sup>R<sup>q'</sup>、-NR<sup>p</sup>S(O)R<sup>q</sup>、-NR<sup>p</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>q</sup>、-NR<sup>p</sup>S(O)NR<sup>q</sup>R<sup>q'</sup>、-NR<sup>p</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>q</sup>R<sup>q'</sup>、-C(O)R<sup>p</sup>、-C(O)OR<sup>p</sup>或-C(O)NR<sup>p</sup>R<sup>p</sup>。

【0190】此外，R<sup>X7</sup>及R<sup>X7'</sup>獨立地選自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5至7員雜芳基、-OR<sup>r</sup>、-OC(O)R<sup>r</sup>、-OC(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)R<sup>r</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>、-SR<sup>r</sup>、-S(O)R<sup>r</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>r</sup>、-S(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>、-NR<sup>r</sup>C(O)R<sup>s</sup>、-NR<sup>r</sup>C(O)OR<sup>s</sup>、-NR<sup>r</sup>C(O)NR<sup>s</sup>R<sup>s'</sup>、-NR<sup>r</sup>S(O)R<sup>s</sup>、-NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>s</sup>、-NR<sup>r</sup>S(O)NR<sup>s</sup>R<sup>s'</sup>、-NR<sup>r</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>s</sup>R<sup>s</sup>、-C(O)R<sup>r</sup>、-C(O)OR<sup>s</sup>或-C(O)NR<sup>r</sup>R<sup>r'</sup>；

R<sup>X7</sup>及R<sup>X7'</sup>獨立地選自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、5至7員雜芳基，以及C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>環烷基、3-7員雜環烷基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至7員雜芳基、-OR<sup>t</sup>、-OC(O)R<sup>t</sup>、-OC(O)NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-OS(O)R<sup>t</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>t</sup>、-SR<sup>t</sup>、-S(O)R<sup>t</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>t</sup>、-S(O)NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-OS(O)NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>、-NR<sup>t</sup>C(O)R<sup>u</sup>、-NR<sup>t</sup>C(O)OR<sup>u</sup>、-NR<sup>t</sup>C(O)NR<sup>u</sup>R<sup>u'</sup>、-NR<sup>t</sup>S(O)R<sup>u</sup>、-NR<sup>t</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>u</sup>、-NR<sup>t</sup>S(O)NR<sup>u</sup>R<sup>u'</sup>、-NR<sup>t</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>u</sup>R<sup>u'</sup>、-C(O)R<sup>t</sup>、-C(O)OR<sup>t</sup>或-C(O)NR<sup>t</sup>R<sup>t'</sup>；且

R<sup>r</sup>、R<sup>r'</sup>、R<sup>s</sup>、R<sup>s'</sup>、R<sup>t</sup>、R<sup>t'</sup>、R<sup>u</sup>及R<sup>u'</sup>獨立地選自H、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>2-7</sub>烯基、C<sub>2-7</sub>炔基、C<sub>3-13</sub>環烷基、3-7員雜環烷基、C<sub>5-10</sub>芳基及5至7員雜芳基。

【0191】 此外， $R^{X1}$ 及 $R^{X1'}$ 獨立地選自 $R^m$ ；且

$R^m$ 選自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{5-7}$ 芳基及 $C_{3-6}$ 雜芳基。

【0192】 此外， $R^{X2}$ 、 $R^{X2'}$ 、 $R^{X3}$ 、 $R^{X3'}$ 、 $R^{X5}$ 及 $R^{X5'}$ 獨立地選自H或OH。

【0193】 此外， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 獨立地選自 $R^m$ ；且

$R^m$ 為 $C_{1-6}$ 烷氧基。

【0194】 此外， $R^{X4}$ 及 $R^{X4'}$ 獨立地為選自甲氧基、乙氧基及丁氧基中之任一者。

【0195】 此外，Y及Y'為O。

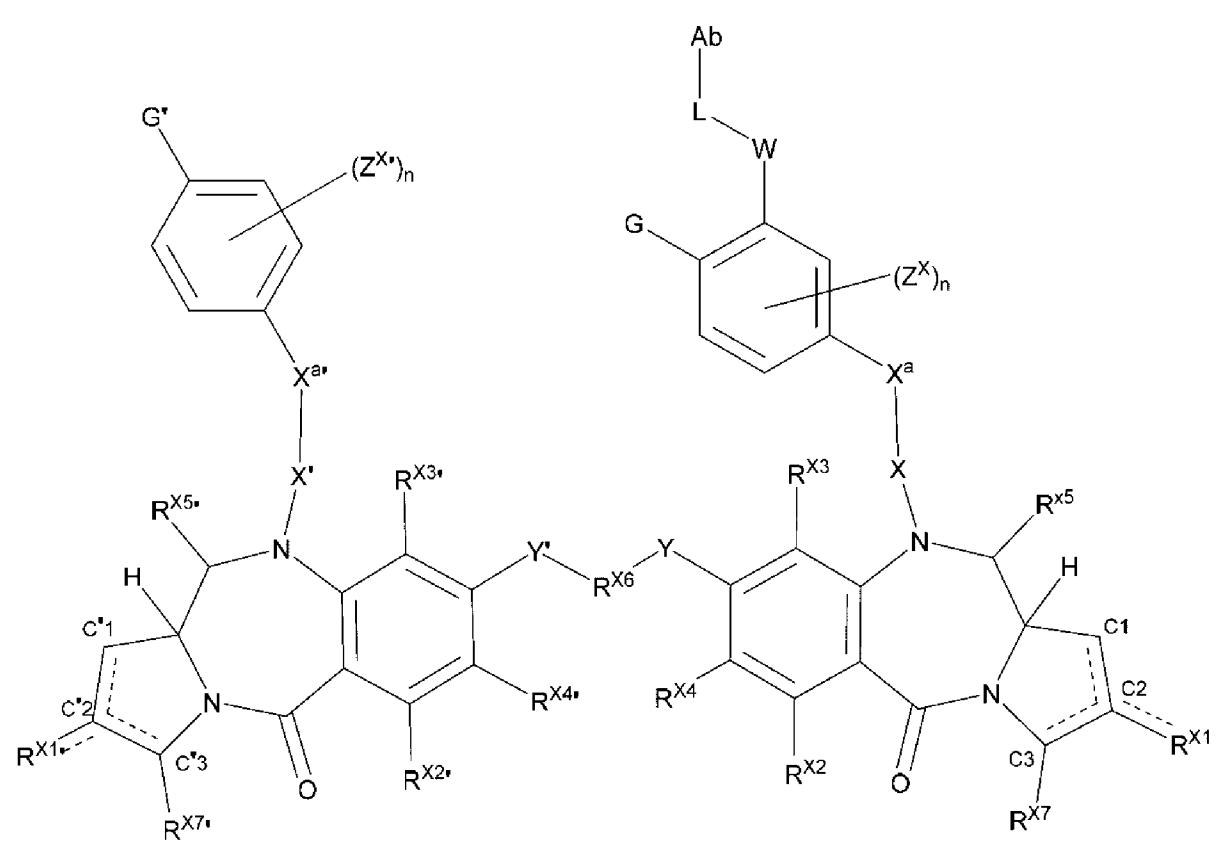
【0196】 此外， $R^{X6}$ 為 $C_{3-12}$ 伸烷基、 $C_{3-12}$ 伸烯基或 $C_{3-12}$ 伸雜烷基，其中 $R^{X6}$ 經以下者取代： $-NH_2$ 、 $-NHR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R^{XX}$ 或 $-[CH^2CH^2O]_n-R^{XX}$ ；

$R^{XX}$ 為H、OH、 $N_3$ 、CN、 $NO_2$ 、SH、 $NH_2$ 、 $ONH_2$ 、 $NHNH_2$ 、鹵基、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 環烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 烷硫基、 $C_{3-20}$ 雜芳基、 $C_{5-20}$ 芳基或單- $C_{1-8}$ 烷胺基或二- $C_{1-8}$ 烷胺基；且

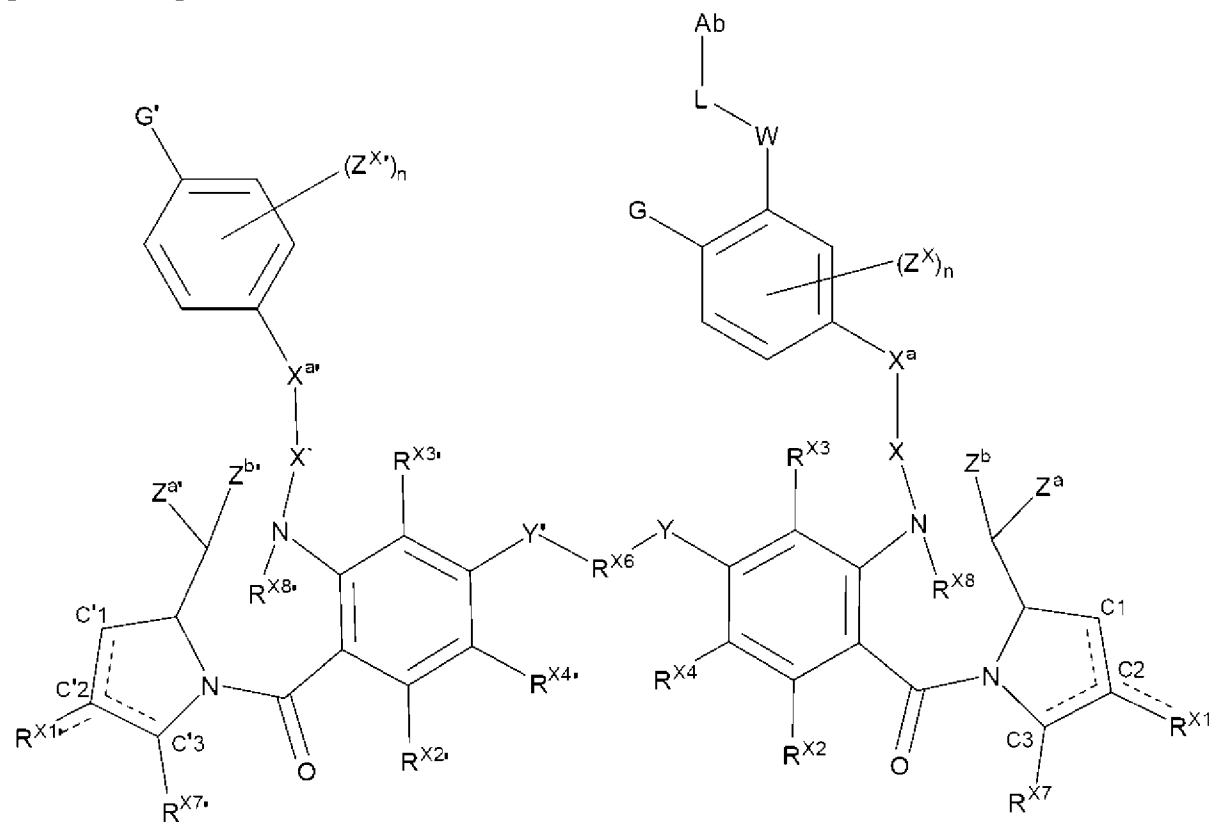
n為1至6之整數。

【0197】 此外，在一些實施例中，活性劑為由以下通式XII或通式XIII表示之吡咯并苯并二氮呋二聚體；

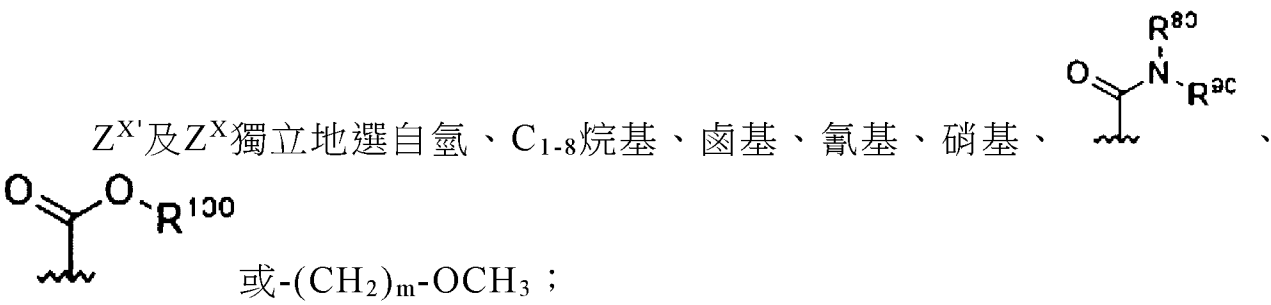
[通式XII]



[通式XIII]



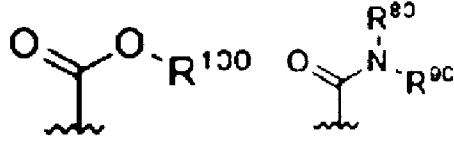
X<sup>a</sup>及X<sup>a'</sup>獨立地選自鍵或C<sub>1-6</sub>伸烷基之間；



$R^{80}$ 、 $R^{90}$ 及 $R^{100}$ 各自獨立地選自氫、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基及 $C_{1-6}$ 烷氧基；且

$m$ 為0至12之整數。

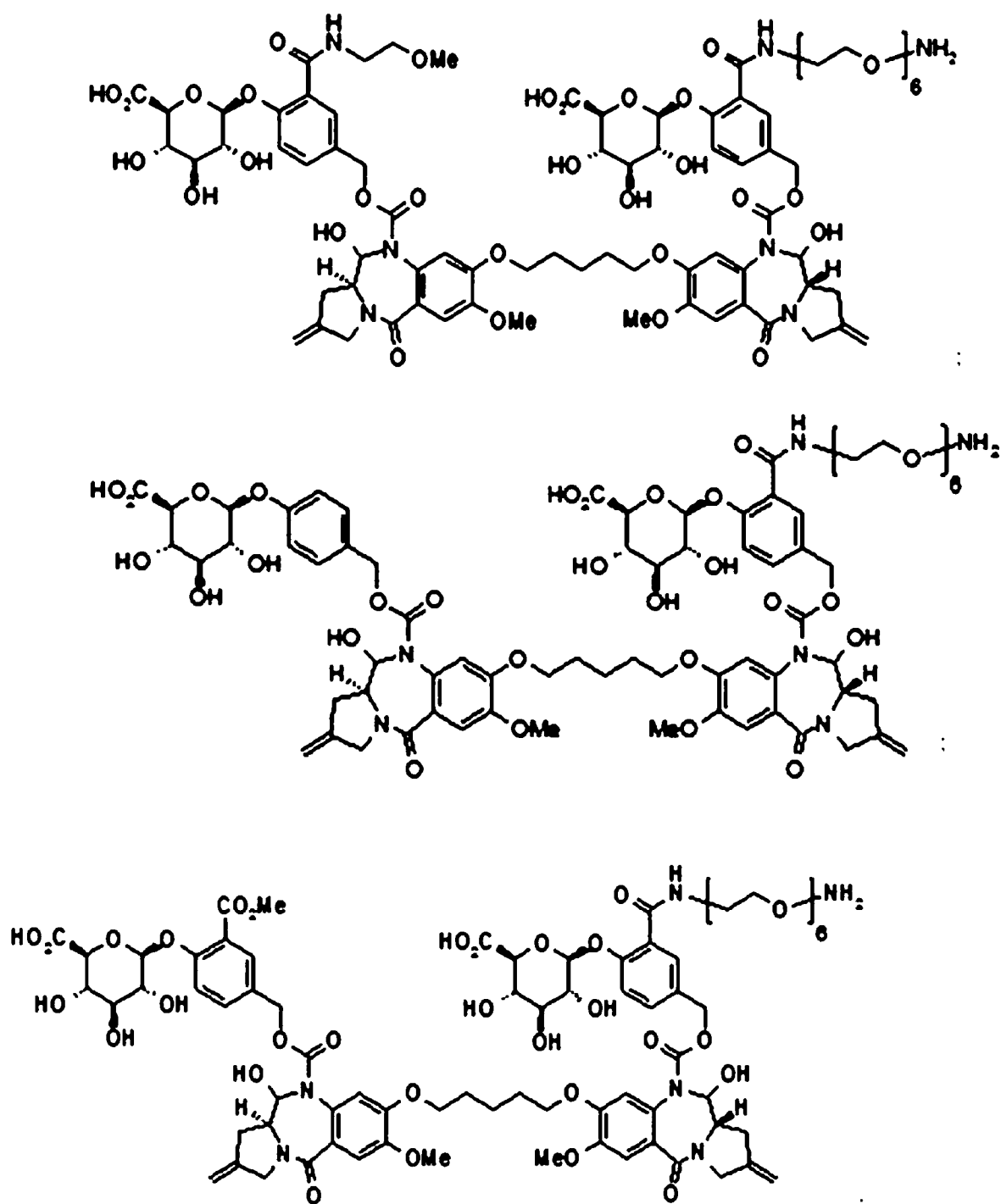
【0198】  $Z^{X'}$ 及 $Z^X$ 獨立地為選自氫及 $-(CH_2)_m-OCH_3$ 中之任一者；

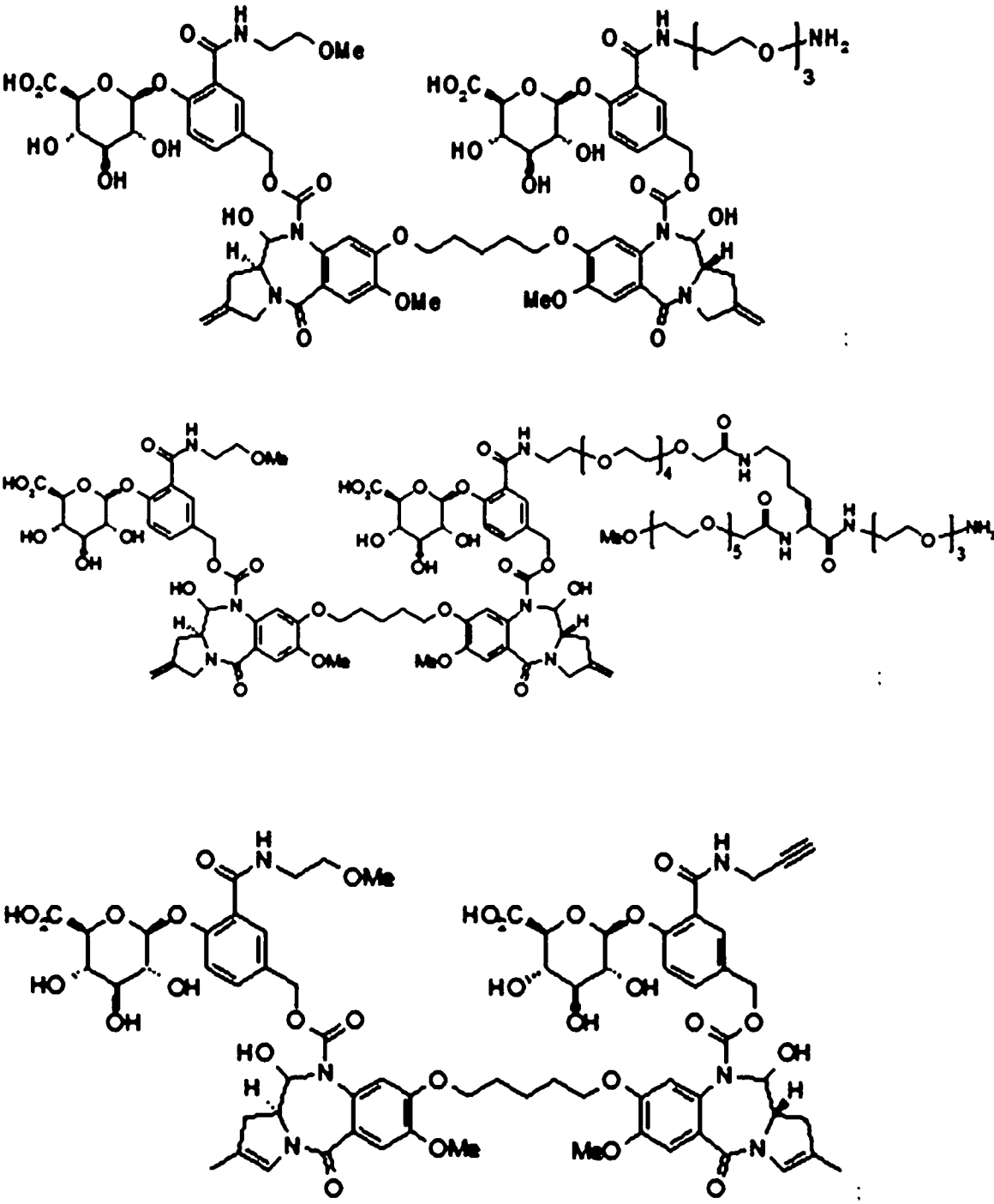


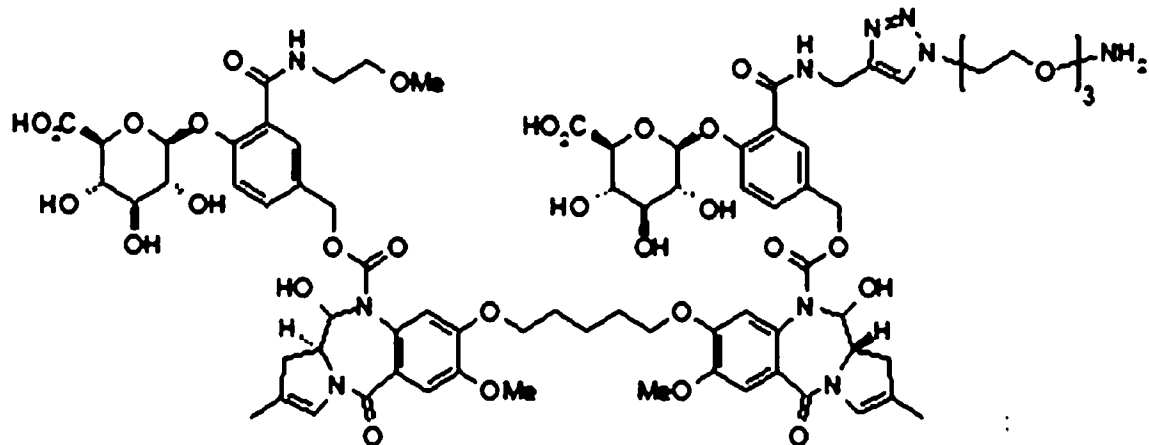
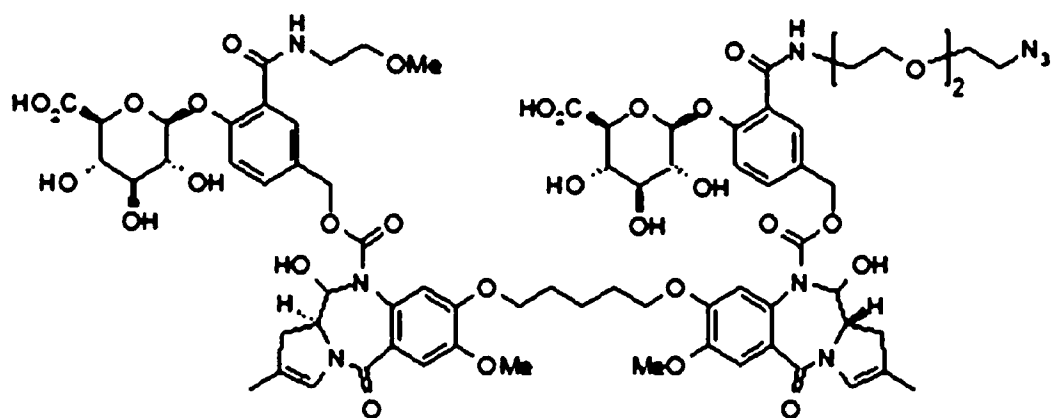
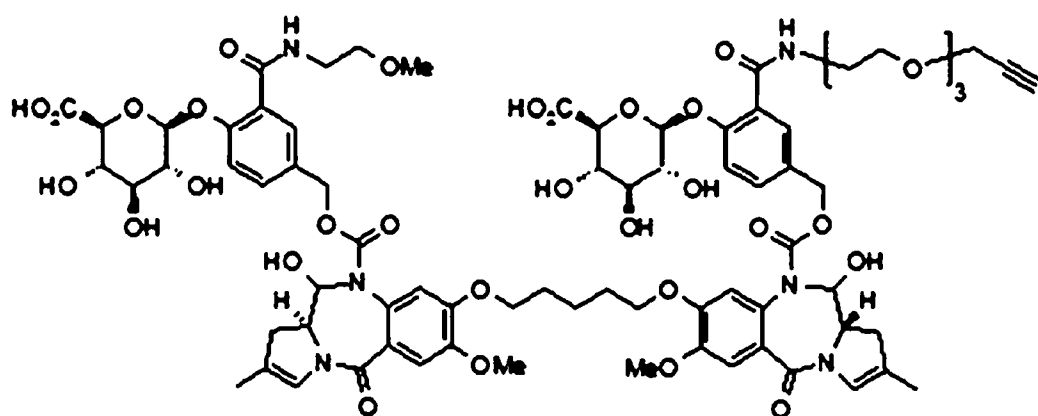
$R^{80}$ 、 $R^{90}$ 及 $R^{100}$ 各自獨立地選自氫、 $C_{1-3}$ 烷基及 $C_{1-3}$ 烷氧基；

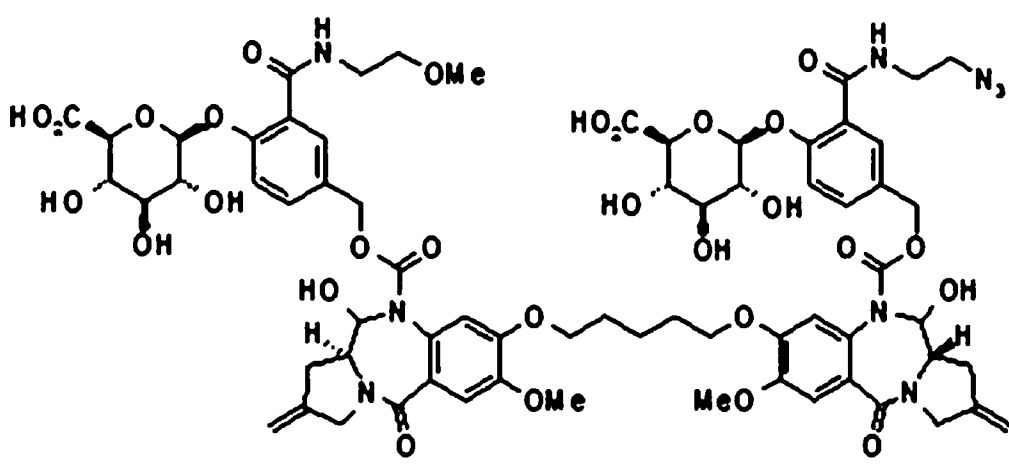
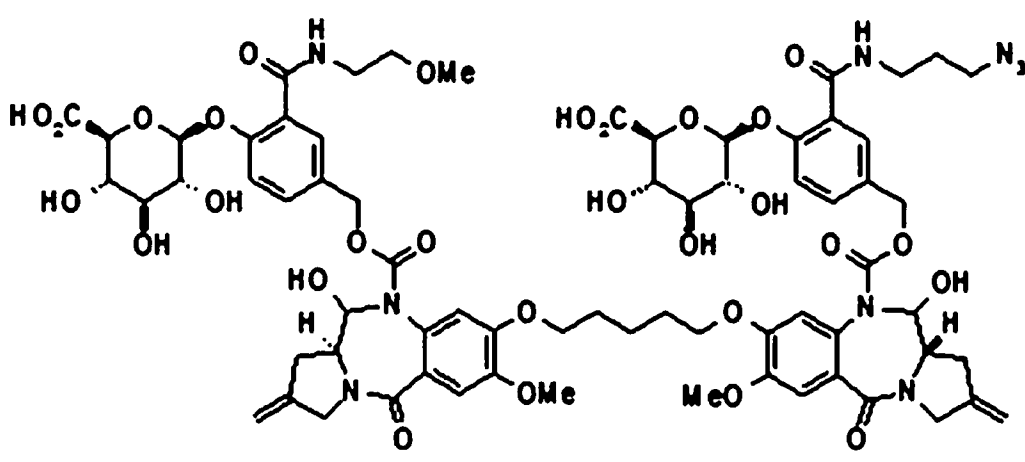
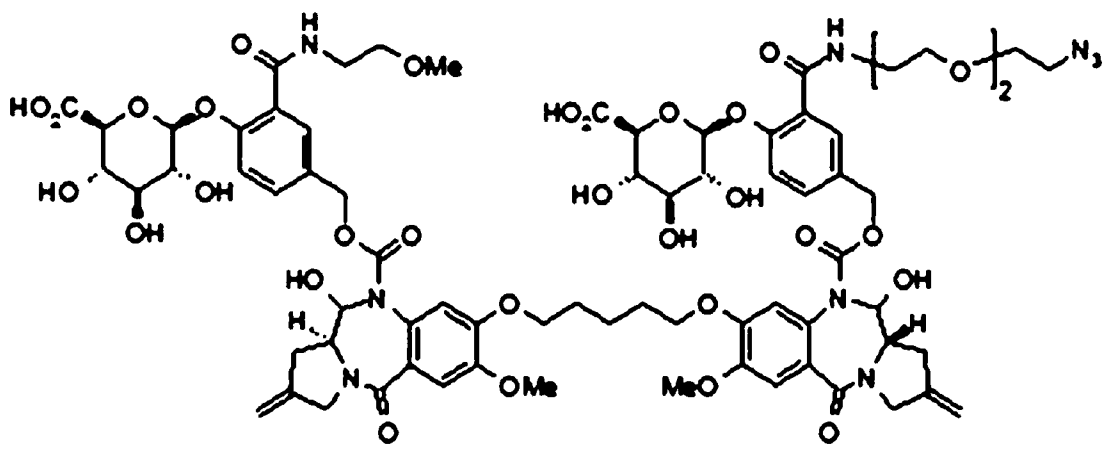
$m$ 為1至6之整數；且

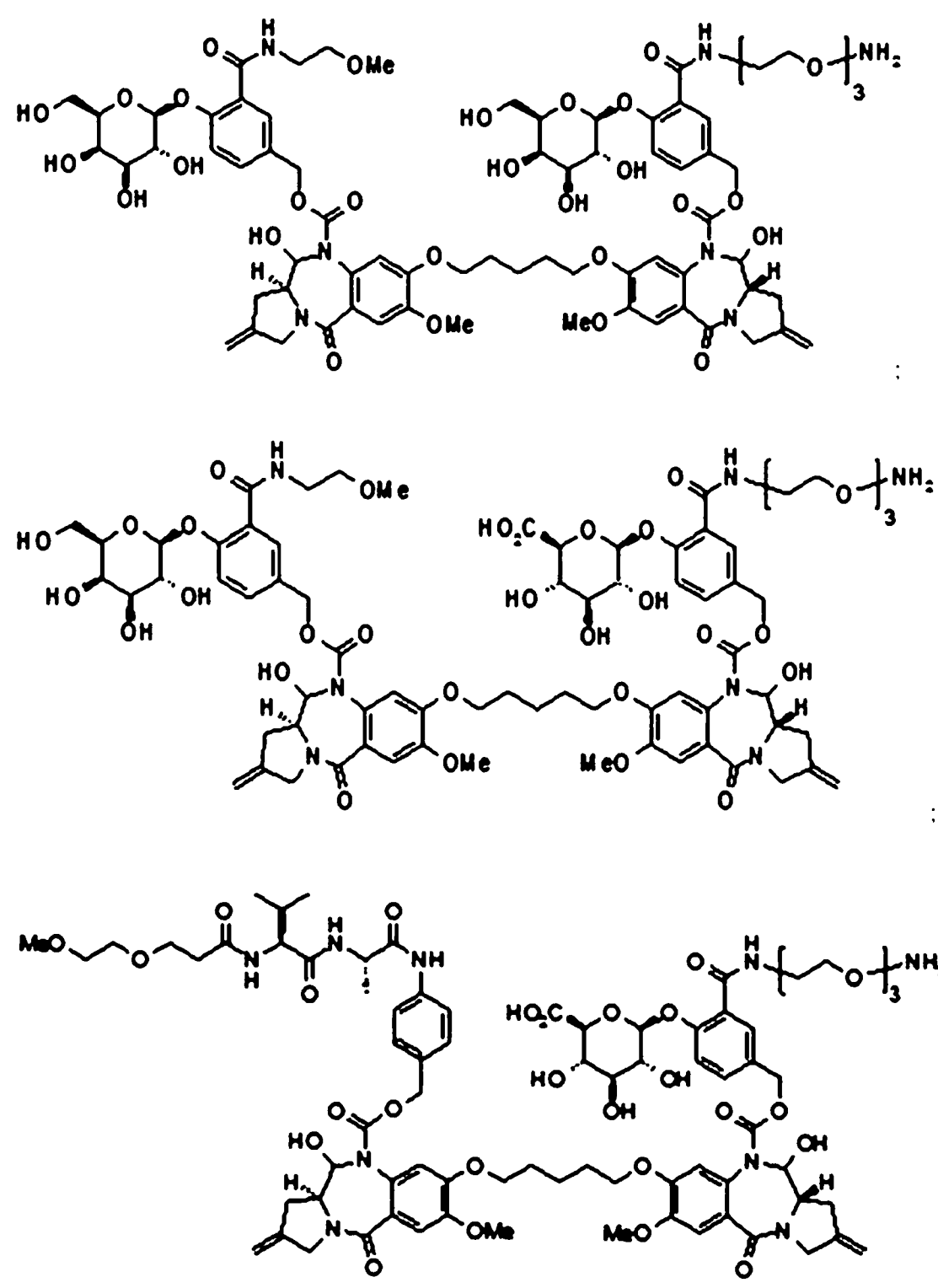
活性劑為選自以下中之任一者：

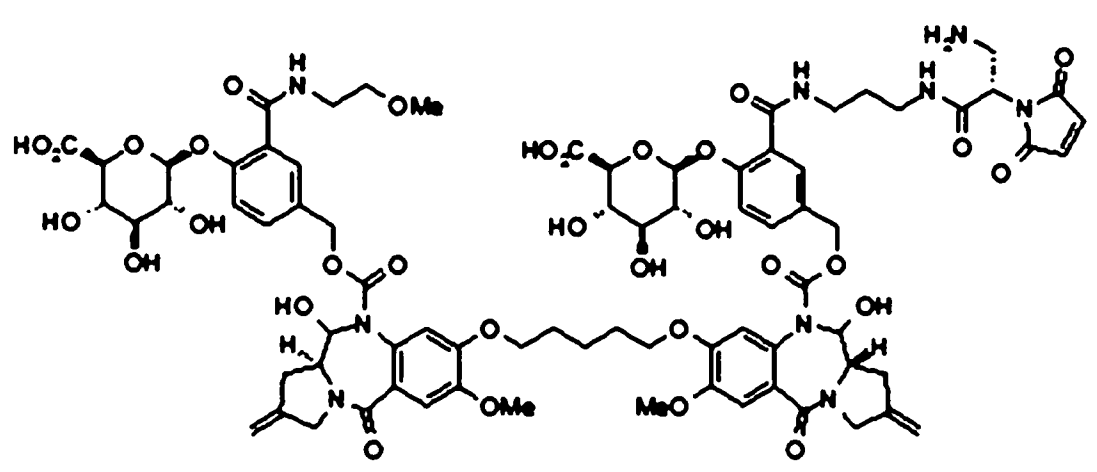
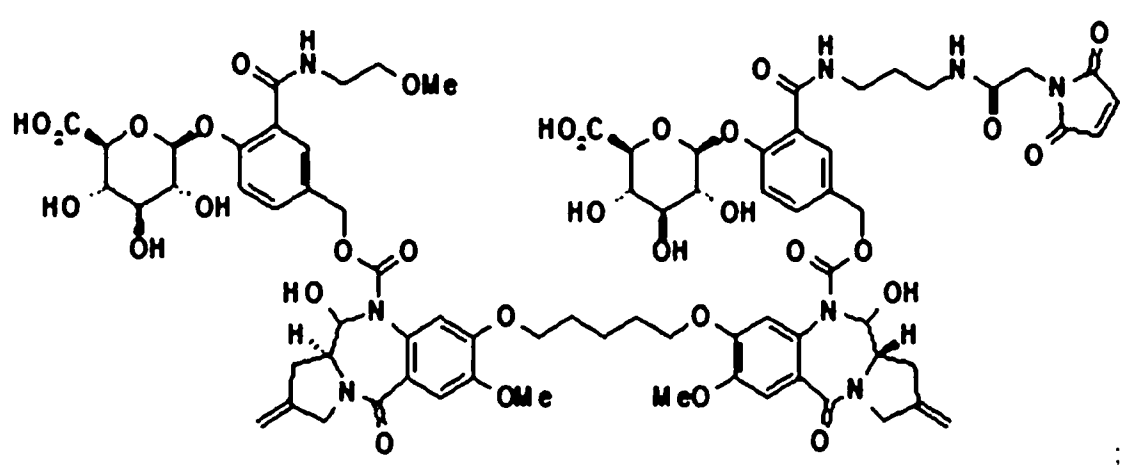
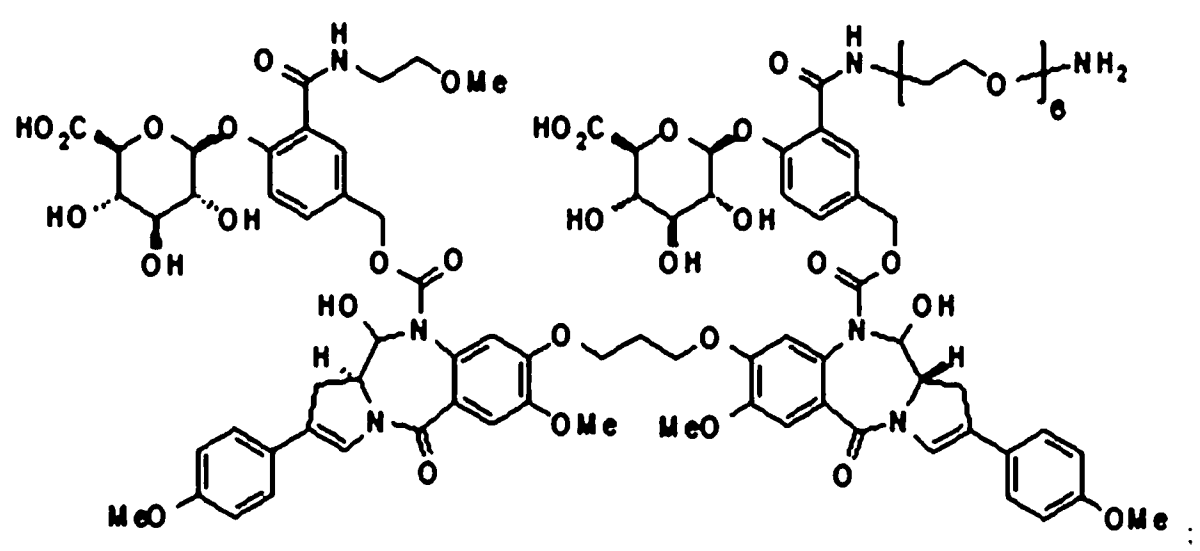


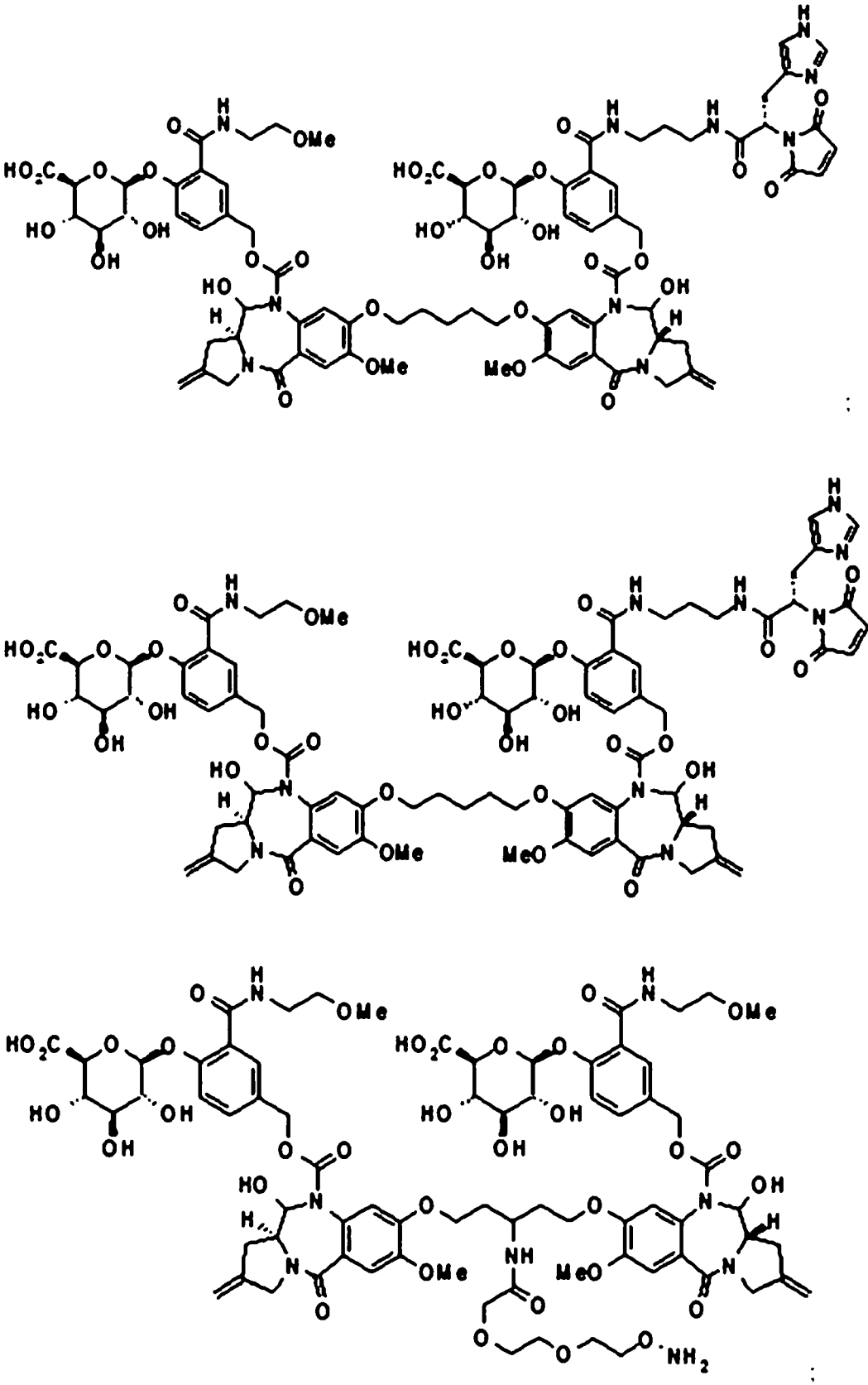


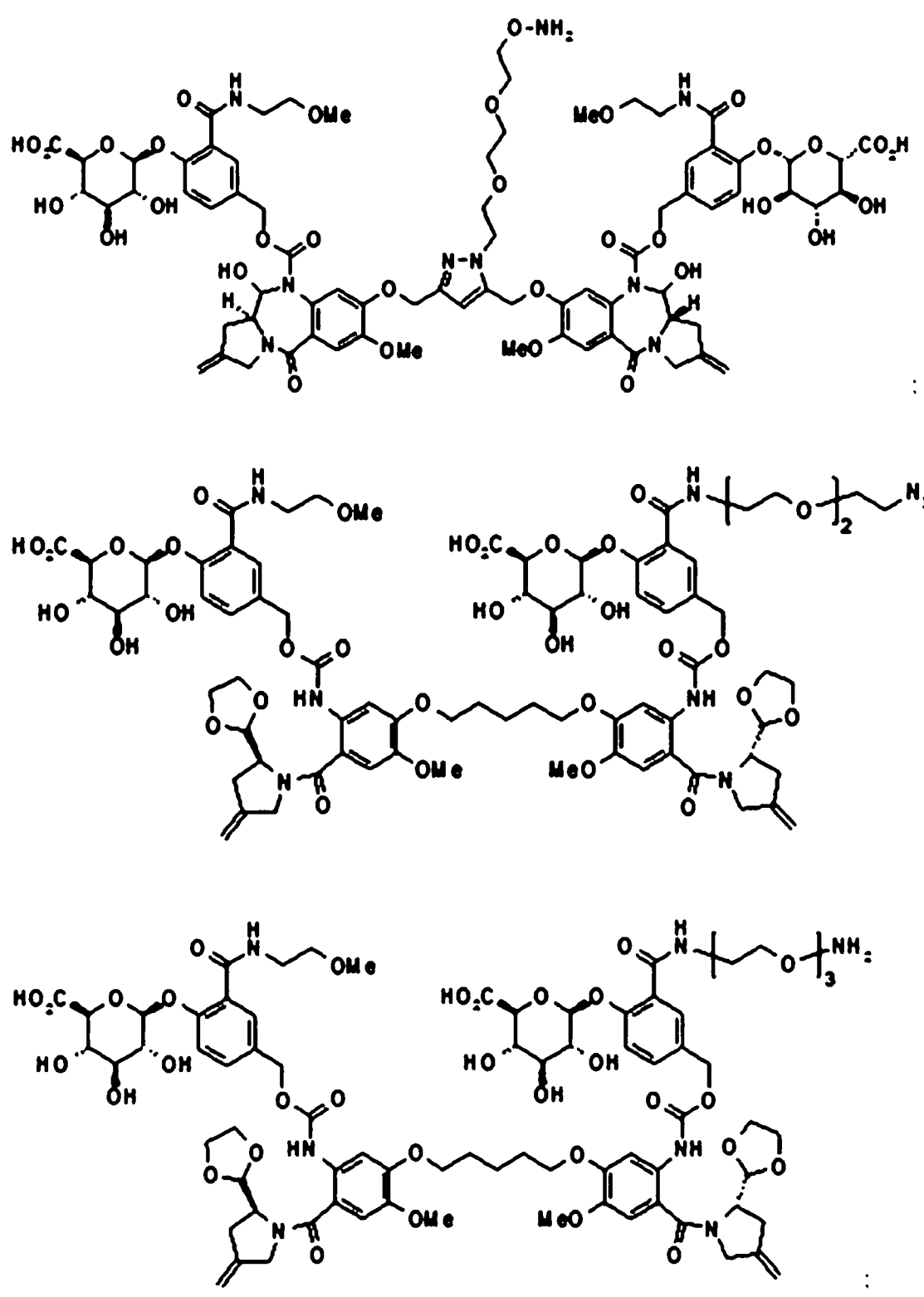


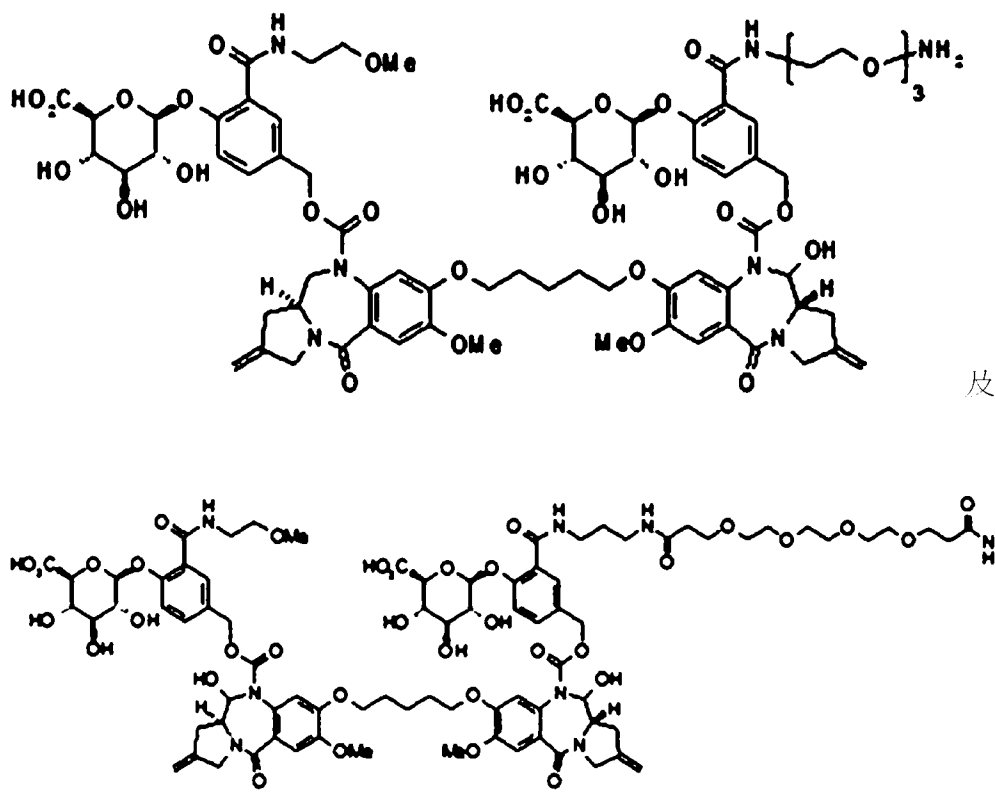












【0199】 在另一態樣中，本發明提供關於製備預防或治療與ROR1之過度表現相關之疾病之藥物、根據本發明之抗體-藥物結合物之用途或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0200】 此處，與ROR1之過度表現相關之疾病為癌症，其實例為但不限於：慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)、乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌。

【0201】 在另一態樣中，本發明提供一種用於預防或治療與ROR1過度表現相關之疾病之醫藥組合物，組合物包含根據本發明之抗體-藥物

結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物。

【0202】 此外，可另外包括藥學上有效量之化學治療劑，例如至少一種類型之治療助劑及藥學上可接受之賦形劑。

【0203】 在一些實施例中，治療助劑可與以下一起使用：展現預防、改進或治療與ROR1之過度表現相關之疾病之藥劑；能夠降低投與針對與ROR1之過度表現相關之疾病之治療劑時呈現之不良作用的藥劑；或展現免疫增強作用之藥劑；但具有不限於前述之治療助劑之藥劑。此意謂治療助劑可與展現治療有用作用之任何藥品組合使用，進一步改進吡咯并苯并二氮呋之穩定性，降低了投與吡咯并苯并二氮呋時可顯現之副作用，或當以具有吡咯并苯并二氮呋之化合物藥物形式施用時，誘導免疫性以最大化治療效果。

【0204】 在本發明之另一態樣中，本發明提供一種用於治療在患有與ROR1之過度表現相關之疾病之個體中與ROR1之過度表現相關之疾病的方法，方法包含以有效劑量向個體投與根據本發明之抗體-醫藥組合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之步驟，以治療與ROR1之過度表現相關之疾病；及一種藉由與一種或多種抗增生性、細胞生長抑制或細胞毒性物質混合來投與[根據本發明之抗體-藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物]之方法。

【0205】 在本發明之一個態樣中，提供一種用於治療癌症之方法，方法包含向患者投與以上醫藥組合物之步驟。

【0206】 根據本發明之抗體-藥物結合物適合用於將活性劑，特定言之吡咯并苯并二氮呋提供至目標物體上之目標位置。根據本發明之抗體-藥物結合物釋放不具有任何連接子之活性吡咯并苯并二氮呋，且不含可

影響吡咯并苯并二氮呋化合物之反應性之任何修飾。

【0207】 本文所述之抗體-藥物結合物藉由包括如上文所描述之抗體能夠有效地、特異性地且選擇性地將藥物傳遞至表現ROR1之細胞。藉由使抗體穩定地鍵結至藥物以維持體內穩定性同時展現預期之細胞毒性，且特定言之在血清中更穩定且在循環中穩定，且採用包括自我犧牲型基團之連接子技術，其允許藥物易於在癌細胞內釋放以使功效最大化，此等結合物展現提供藥物-連接子-配位體系統之益處，系統允許藥物及/或毒素安全地到達目標細胞且在大大減少毒性時高效地展現功效。

#### 【圖式簡單說明】

#### 【0208】

圖1展示分析(ELISA)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1單株噬菌體抗體對ROR1抗原之結合能力的結果。其展示個別抗ROR1單株抗體特異性地結合於胞外域ROR1抗原。BCMA-Fc為陰性對照組，且特定言之，其展示個別抗ROR1單株抗體僅特異性地結合於ROR1抗原，且不結合於用作標記之BCMA蛋白質或Fc。

圖2展示了量測(FACS)根據本發明之一個實例之抗ROR1單株噬菌體抗體與細胞表面表現ROR1抗原之結合能力的結果，且將JeKo-1細胞株用作在細胞表面上表現ROR1之細胞。其顯示各抗ROR1單株抗體特異性結合於在細胞表面上表現之ROR1。

圖3a及b展示分析(ELISA)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1 IgG抗體對人類ROR1抗原之結合能力的結果。其展示個別以濃度依賴性方式結合於人類ROR1抗原。結果顯示即使在將單株噬菌體抗體改變為IgG形式之後仍維持對ROR1之結合能力。

**圖4**展示分析(ELISA)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1 IgG抗體對小鼠ROR1抗原之結合能力的結果。其展示各抗體以濃度依賴性方式結合於小鼠ROR1抗原。經由此實驗，證實本發明之抗ROR1抗體與小鼠ROR1具有交叉反應性。對於用作參考群組之2A2抗體，發現儘管其與小鼠ROR1具有交叉反應性，但與本發明之抗ROR1抗體相比，結合程度相對較弱。

**圖5**展示量測(FACS)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體與細胞表面表現之ROR1抗原之結合能力的結果，其中人類ROR1在CHO人類ROR1細胞株中人工地過度表現，人類ROR2在CHO人類ROR2中過度表現，且小鼠ROR1在CHO小鼠ROR1中過度表現。已經展示個別抗體特異性地結合於細胞表面上表現之人類ROR1，而非結合於家族蛋白質人類ROR2。此外，藉由確認與其中人為地過度表現小鼠ROR1之細胞株之結合，證實本發明之抗ROR1抗體具有與小鼠ROR1之物種間交叉反應性。對於用作參考群組之2A2抗體，發現儘管其與小鼠ROR1具有交叉反應性，但與本發明之抗ROR1抗體相比，結合程度相對較弱。

**圖6**展示了量測(FACS)根據本發明之一個實例之抗ROR1抗體與細胞表面表現ROR1抗原之結合能力的結果，使用JeKo-1及Mino細胞株作為ROR1表現陽性細胞株且使用MCF7細胞株作為ROR1陰性細胞株。發現個別抗體特異性結合於在細胞表面上表現之ROR1，且不結合於MCF7，不表現ROR1之細胞株。

**圖7**展示量測(FACS)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體對細胞表面表現ROR1抗原之結合能力的結果。使用MC38人類ROR1細胞株，其中人類ROR1在小鼠結腸癌細胞株MC38上人工地過度表現。發現個別

抗體以濃度依賴性方式結合至具有人類ROR1過度表現之細胞株。

**圖8**展示量測(FACS)根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體對各種癌細胞株中之細胞表面表現ROR1抗原之結合能力的結果。

**圖9a及b**展示在小鼠腫瘤異種移植模型中根據本發明之一個實例分析抗ROR1抗體之癌症抑制功效的結果。

**圖10**展示分析根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體之作用機制的結果。抗體對癌症生長之抑制可例如誘導自噬性細胞死亡、抑制癌細胞劃分、抑制腫瘤血管生成及/或免疫細胞活化的形式顯現，且根據抗體可顯現相同或不同作用機制。在圖10中，在可能時使用單一作用機制分析細胞死亡是否出現。發現用根據本發明之抗ROR1抗體治療表現ROR1之細胞株的結果，抗體形成多聚體且能夠誘導細胞死亡。對於用作參考基團之2A2抗體，發現甚至在形成多聚體之情況下亦不會誘導細胞死亡。

**圖11a**為展示根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-MMAE結合物(DAR4)之特徵的圖式。

**圖11b**為展示根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)之特徵的圖式。

**圖12**展示在MDA-MB-468乳癌細胞株移植小鼠模型中分析根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)之癌症抑制功效的結果。展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)在表現ROR1之乳癌細胞株移植之小鼠模型中的癌瘤消除方面有效。

**圖13**展示在MDA-MB-231乳癌細胞株移植小鼠模型中分析根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)之癌症抑制功效的結果。展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)在表現ROR1

之乳癌細胞株移植之小鼠模型中的癌瘤消除方面有效。

**圖14**展示在HCC1187肺癌細胞株移植小鼠模型中分析根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)之癌症抑制功效的結果。展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)在表現ROR1之肺癌細胞株移植之小鼠模型中的癌瘤消除方面有效。

**圖15**展示在Calu-3乳癌細胞株移植小鼠模型中分析根據本發明之一個實例製備之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)及抗ROR1抗體-MMAE結合物(DAR4)之癌症抑制功效的結果。展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)及抗ROR1抗體-MMAE結合物(DAR4)在表現ROR1之乳癌細胞株移植之小鼠模型中的癌瘤消除方面有效。

**圖16**展示比較Jeko-1套細胞淋巴瘤細胞株移植小鼠模型中之根據本發明之抗ROR1抗藥物結合物之癌症抑制功效的結果。

**圖17**展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)及抗ROR1抗體-MMAE結合物(DAR4)之結果。展示根據本發明之抗ROR1抗體-dPBD結合物(DAR2)及抗ROR1抗體-MMAE結合物(DAR4)在表現ROR1之套細胞淋巴瘤細胞株移植之小鼠模型中的癌瘤消除方面有效。

#### 【實施方式】

#### 相關申請

**【0209】** 本申請案主張2019年9月4日申請之第10-2019-0109807號韓國申請案之優先權，該申請案以全文引用之方式併入本文中。

**【0210】** 本發明係基於能夠特異性結合於ROR1之抗體的開發。

**【0211】** 在此部分下使用之標題用於方便陳述說明書，且本發明不限於此。

【0212】 除非在本發明中另外定義，否則本發明中使用之科學及技術術語應被定義為本發明技術領域之技術人員通常所理解。此外，除非上下文中特別需要，否則單數表現包括複數表現，且複數表現包括單數表現。

#### [定義]

【0213】 以下定義適用於本說明書中：

【0214】 在本說明書中，「結合物」係指共價連接至細胞毒素化合物之一或多個分子之細胞結合劑。此處，「細胞結合劑」為對生物目標具有親和力之分子，例如配位體、蛋白質、抗體，特定言之單株抗體、蛋白質或抗體片段，且結合劑用以將生物活性化合物引導至生物目標。在一些實施例中，結合物可經設計以藉由細胞表面抗原靶向腫瘤細胞。抗原可為以異常細胞類型過度表現或表現之細胞表面抗原。具體來說，靶抗原可僅在增生性細胞(例如腫瘤細胞)上表現。可基於不同表現，通常在增生性組織與正常組織之間選擇靶抗原。在本發明中，將配位體結合至連接子。

【0215】 在本發明中，多肽(如抗原結合片段、蛋白質或抗體)之轉「變異體」為多肽，其中相比於另一多肽序列，插入、缺失、添加及/或取代已在至少一個胺基酸殘基(包括融合多肽)中發生。此外，蛋白質變異體包括已藉由蛋白水解裂解、磷酸化或其他翻譯後修飾而修飾但維持所揭示之抗體之生物活性，例如結合及對ROR1之特異性之蛋白質變異體。變異體可以約99%、98%、97%、96%、95%、94%、93%、92%、91%、90%、89%、88%、87%、86%、85%、84%、83%、82%、81%或80%與本發明中所揭示之抗體或其抗原結合片段之序列相同。可參考以下計算一致性百分比(%)或同源性。

【0216】 在一個實例中，肽序列之一致性百分比可例如計算為 $100 \times [(相同位置) / \min(TG_A, TG_B)]$ ，其中 $TG_A$ 及 $TG_B$ 為使 $TG_A$ 及 $TG_B$ 最小化之比對中肽序列A及B中之殘基及內部間隙位置之數目的總和。(Russell等人, *J. Mol Biol.*, 244: 332-350 (1994))。

【0217】 在本發明中，保守性胺基酸取代係指不顯著影響多肽之活性或抗原性之取代。多肽可包括一或多個保守性取代。下表3中揭示非限制性實例。

【0218】 在本發明中，多肽之「衍生物」係指其中至少一個殘基已藉由與另一化學部分結合而化學改質且不同於插入、缺失、添加或取代變異體之多肽。

【0219】 在本發明中，關於多肽、核酸及宿主細胞等使用之術語「在自然界中發現」意指材料天然存在。

【0220】 根據本發明之抗體識別之ROR1 (受體酪胺酸激酶樣孤兒受體)係指RTK (受體酪胺酸激酶)家族的跨膜蛋白質。在一個實例中，尤其識別細胞外域。根據本發明的抗體識別的ROR1可為存在於細胞膜上或不存在於細胞膜上的細胞外域。ROR1的人類蛋白質由937個胺基酸組成，其中胺基酸序列為NCBI參考序列ID：NP\_005003.2且核酸序列為NM\_005012.3。除非自本發明中所使用的上下文中清楚，否則ROR1標示hROR1，但根據本發明的抗體亦具有小鼠ROR1特異性結合能力。小鼠ROR1胺基酸為基因庫：BAA75480.1。

【0221】 在本發明中，「一致性」意指兩種或更多種多肽或兩種或更多種多核苷酸之序列相似性，如藉由比對及比較兩種或更多種多肽或兩種或更多種多核苷酸序列所測定。此類中間序列一致性通常表示為「百分

比一致性」，此意謂所比較之分子之間的相同胺基酸或核苷酸比，且基於所比較之分子之最小分子計算。可用於比對核酸或多肽以計算多分子一致性之方法在此項技術中為已知的。

【0222】 在本發明中，「親和力」或[「親和力」]為抗體或其抗原結合片段與抗原之間的相互作用之強度，且其由抗原之特性(如抗原之尺寸、形狀及/或電荷)及抗體或抗原結合片段之CDR序列測定。用於確定親和力之方法在此項技術中已知，且以下可用作參考。

【0223】 當解離常數( $K_D$ ) $<10^{-6}$ M時，抗體或其抗原結合片段稱為「特異性結合」於其目標(如抗原)。當 $K_D<1\times 10^{-8}$ M時，抗體特異性結合於具有「高親和力」之目標。

【0224】 如本發明中所使用，抗體或免疫球蛋白鏈(重鏈或輕鏈)之「抗原結合片段」包括抗體之一部分，相比於全長鏈，抗體缺乏一些胺基酸，但可與抗原特異性結合。此片段可被視為具有生物活性，因為其可特異性地結合至靶抗原，或可與其他抗體或抗原結合片段競爭結合至特定抗原決定基。在一些實施例中，此片段包含存在於全長輕鏈或重鏈中之至少一者CDR，且在一些實例中，其包括短鏈重鏈及/或輕鏈或其部分。此生物活性片段可藉由重組DNA技術產生或可例如藉由以酶方式或化學方式切割完整抗體產生。免疫功能免疫球蛋白片段包括Fab、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、scFab、dsFv、Fv、scFv、scFv-Fc、雙功能抗體、微抗體、scAb及dAb，但不限於此，且可來源於任何哺乳動物，包括但不限於人類、小鼠、大鼠、駱駝或兔。抗體(如本發明中所揭示之一或多種CDR)之功能部分可藉由共價鍵與二級蛋白質或小分子化合物連接，且由此用作特定目標之靶向治療劑。

【0225】 在本發明中，「Fc」區包含兩個包含抗體之CH2及CH3域之重鏈片段。此2個重鏈片段藉由二硫鍵及CH3域中之兩個或更多個的疏水性相互作用彼此組合。

【0226】 在本發明中，「Fab片段」由以下組成：僅包含可變區及CH1之1個輕鏈及1個重鏈。Fab分子之重鏈不能與另一重鏈分子形成二硫鍵。在scFab中，Fab之兩個分子藉由可撓性連接子連接。

【0227】 在本發明中，「Fab'片段」包括重鏈之CH1與CH2域之間的Fab片段及另外的區域。二硫鍵可在兩個分子之Fab'片段之兩個重鏈之間形成，形成F(ab')<sub>2</sub>分子。

【0228】 在本發明中，如前述，「F(ab')<sub>2</sub>片段」包含兩個輕鏈及兩個重鏈，兩個輕鏈及兩個重鏈包含可變區CH1及CH1與CH2域之間恆定區之一部分，在兩個重鏈之間形成鏈間二硫鍵。因此，F(ab')<sub>2</sub>片段由兩個Fab'片段組成，且兩個Fab'片段藉由其間之二硫鍵彼此接合。

【0229】 在本發明中，「Fv區域」為抗體的片段，其包含重鏈及輕鏈的各可變區，但不包含恆定區。在sdFv中，重鏈及輕鏈藉由二硫鍵連接。在scFc中，Fv藉由可撓性連接子連接。在scFv-Fc中，Fc連接至scFv。在微抗體內，CH3連接至scFv。雙功能抗體包含兩個分子之scFv。

【0230】 在本發明中，「單鏈Fv」或「scFv」抗體片段包括抗體的VH及VL域，此等域存在於單一多肽鏈內。Fv多肽可另外包含多肽連接子，其在允許scFv形成用於抗原結合之目標結構之Vh域與VL域之間。

【0231】 在本發明中，「短鏈抗體(scAb)」為包含一個輕鏈恆定區或重鏈之一個恆定區之單一多肽鏈，其中重鏈及輕鏈可變區藉由可撓性連接子連接。針對短鏈抗體之參考可見於本發明中藉由參考揭示之美國專利

第5,260,203號中。

【0232】 在本發明中，「域抗體(dAb)」為僅包含重鏈之可變區或輕鏈之可變區的免疫功能免疫球蛋白片段。在一個實施例中，兩個或更多個VH區藉由肽鍵藉由肽連接子連接以形成二價域抗體。此二價域抗體之兩個VH區可靶向相同或不同抗原。

【0233】 在本發明中，「互補決定區」(CDR；亦即，CDR1、CDR2及CDR3)表示抗體之可變域之胺基酸殘基，其對於結合至抗原係必要的。各可變域通常具有三個CDR域，識別為CDR1、CDR2及CDR3。

【0234】 在本發明中，「構架區」(FR)係指不同於CDR殘基之可變域殘基。各可變域通常具有四個FR，識別為FR1、FR2、FR3及FR4。

【0235】 在本發明中，「二價抗原結合蛋白質」或「二價抗體」包含2個抗原結合位點。包括於二價抗體中之兩個抗原結合位點可具有相同抗原特異性，或抗體可為其中抗原結合位點結合於不同抗原之雙重特異性抗體。

【0236】 在本發明中，「多特異性抗原結合蛋白質」或「多特異性抗體」靶向抗原或抗原決定基中之兩者或更多者。

【0237】 在本發明中，「連接子」係指將細胞毒素化合物共價鍵結至配位體或抗體之化合物。在一些實施例中，可使用PCT/US2016/063564及PCT/US2016/063595中所揭示之連接子，其均以全文引用之方式併入本文中，且尤其對於其中所揭示之連接子。

【0238】 在本發明中，「未經取代或經取代」用於指可為未經取代或經取代之基團；「經取代」係指具有至少一個取代基之基團；且「取代基」係指共價鍵結至或與親本基團接合之化學部分。應理解，本發明化合

物上之取代基及取代模式可由熟習此項技術者選擇以產生化學穩定化合物，化學穩定化合物可由此項技術中已知之技術以及下文所闡述之彼等方法自容易獲得的起始物質輕易地合成。若取代基本身經多於一個基團取代，則應瞭解，此等多個基團可在相同碳上或在不同碳上，只要產生穩定結構即可。舉例而言，取代基可為但不限於羥基、羥基烷基、烷氧基、鹵素、烷基、硝基、矽烷基、醯基、醯氧基、芳基、環烷基、雜環基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OCO-CH<sub>2</sub>-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub>。在某些實施例中，本文中結構式中提及之基團(例如烷基、環烷基、雜芳基、雜環基或芳基)視情況經取代，即未經取代或經取代。在某些實施例中，本文中結構式中提及之基團(例如烷基、環烷基、雜芳基、雜環基或芳基)未經取代。

【0239】如本文所使用，術語「視情況經取代」或「未經取代或經取代」係指在給定結構中一至六個氫基團經指定取代基之基團替換，指定取代基包括但不限於：羥基、羥基烷基、烷氧基、鹵素、烷基、硝基、矽烷基、醯基、醯氧基、芳基、環烷基、雜環基、胺基、胺基烷基、氰基、鹵烷基、鹵烷氧基、-OCO-CH<sub>2</sub>-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub>或-CH<sub>2</sub>-OP(O)(O-烷基)<sub>2</sub>。較佳地，「視情況經取代」或「未經取代或經取代」係指在給定結構中用上文所提及之取代基取代一至四個氫基團。更佳地，一至三個氫基團經如上文所提及之取代基替換。應理解，取代基可進一步經取代。

【0240】在本發明中，「鹵基」係指氟、氯、溴或碘等。

【0241】在本發明之某些實施例中，「烷基」為藉由自脂族或脂環族飽和或不飽和(不飽和、完全不飽和)烴化合物之碳原子移除氫原子獲得

的單價部分。飽和烷基之實例包括甲基、乙基、丁基、正戊基(戊基)、正己基、正庚基等；飽和環狀烷基，例如甲基、乙基、異丙基、異丁基、第二丁基、第三丁基、異戊基及新戊基等。

【0242】 在本發明之其他實施例中，術語「烷基」係指飽和脂族基團，包括直鏈烷基、支鏈烷基、環烷基(脂環族)基團、經烷基取代之環烷基及經環烷基取代之烷基。在較佳實施例中，直鏈或支鏈烷基在其主鏈中具有30個或更少碳原子(例如，用於直鏈之 $C_{1-30}$ ，用於支鏈之 $C_{3-30}$ )，且更佳地20個或更少。

【0243】 在以上實施例中及整個說明書、實例及申請專利範圍中，「烷基」意欲包括未經取代或經取代之烷基兩者，後者係指具有替換烴主鏈之一或多個碳上之氫之取代基的烷基部分，包括鹵烷基，例如三氟甲基及2,2,2-三氟乙基等。

【0244】 在本發明中，「烷氧基」係指其中R為烷基之-OR，且實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第二丙氧基、異丁氧基及第三丁氧基等。

【0245】 在本發明中，「烯基」為具有至少一個碳-碳雙鍵之烷基。不飽和烯基之實例為乙烯基(乙烯基、 $-CH=CH_2$ )、1-丙烯基( $-CH=CHCH_3$ )、2-丙烯基、異丙烯基、丁烯基、戊烯基以及己烯基等。

【0246】 在本發明中，「炔基」為具有至少一個碳-碳三鍵之烷基，且不飽和炔基之實例包括乙炔基及2-丙炔基等。

【0247】 在本發明中，「羧基」係指 $-C(=O)OH$ 。

【0248】 在本發明中，「甲醯基」係指 $-C(=O)H$ 。

【0249】 在本發明之某些實施例中，「芳基」係指藉由自芳族化合

物之芳族環原子移除氫原子而獲得的單價部分。舉例而言，「C<sub>5-7</sub>芳基」為具有5至7個環原子之部分，其為藉由自芳族化合物之芳族環原子中移除氫原子而獲得的單價部分，且「C<sub>5-10</sub>芳基」為具有5至10個環原子之部分，其為藉由自芳族化合物之芳族環原子中移除氫原子而獲得的單價部分。此處，前綴(C<sub>5-7</sub>、C<sub>5-10</sub>等)係指環原子之數目或環原子之數目的範圍，而不管其為碳原子或為雜原子。舉例而言，「C<sub>5-6</sub>芳基」係指具有5或6個環原子之芳基。此處，環原子可為如在「碳環芳基」中之所有碳原子。碳環芳基之實例包括但不限於來源於苯、萘、甘菊環、蔥、菲、并四苯及芘之碳環芳基。包括其中至少一個為芳族環之稠環之芳基的實例包括但不限於來源於茛滿、茛、異茛、萘滿、二氫茛、苯并茛、丙烯合萘、乙醯菲及乙醯群之基團。或者，環原子可含有一或多個雜原子，如在「雜芳基」中。

【0250】 在本發明之其他實施例中，如本文所使用之「芳基」包括經取代或未經取代之單環芳族基團，其中環之各原子為碳。較佳地，環為5至7員環，更佳為6員環。術語「芳基」亦包括具有兩個或更多個環，其中兩個或更多個碳由兩個鄰接環共用之多環系統，其中環中之至少一者為芳族環，例如，其他環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳基、雜芳基及/或雜環基。芳基包括苯、萘、菲、苯酚、苯胺等等。

【0251】 在本發明中，「雜芳基」係指含有一或多個雜原子之芳基，如吡啶、嘧啶、苯并噻吩、呋喃基、二氧戊環基、吡咯基、噁唑基、吡啶基、噻吩基，更特定言之苯并呋喃、異苯并呋喃、吲哚、異吲哚、吲哚啉、吲哚啉、異吲哚啉、嘌呤(腺嘌呤或鳥嘌呤)、苯并咪唑、吲唑、苯并噁唑、苯并異噁唑、苯并間二氧雜環戊烯、苯并呋喃、苯并三唑、苯并

硫呋喃、苯并噻唑、具有兩個來源於苯并噻唑之稠合環之C<sub>9</sub>、苯并哌喃、異苯并哌喃、苯并二氫哌喃、異苯并二氫哌喃、苯并二噁烷、喹啉、異喹啉、喹啉、苯并噁吩、苯并二吩、吡啶并吡啶、喹啉、喹啉、噻吩、噻吩、噻吩、噻吩、具有兩個來源於噻吩之稠合環之C<sub>10</sub>、具有兩個來源於苯并二氫呋之稠合環之C<sub>11</sub>、氮雜茚、二苯并呋喃、二苯并噻吩、呋喃、噻吩、具有三個來源於吡啶并吡啶之稠合環之C<sub>13</sub>、吡啶、氧雜茚、噻吩、啡呋喃、啡呋喃、啡呋喃、啡呋喃、啡呋喃、啡呋喃及具有三個來源於啡呋喃之稠合環之C<sub>14</sub>。

**【0252】** 在本發明中，「環烷基」係指烷基，其為環烷基，且係指藉由自環烴化合物之脂環族環原子中移除氫原子而獲得的單價部分。環烷基之實例包括但不限於來源於以下之彼等：

飽和單環烴化合物，如：環丙烷、環丁烷、環戊烷、環己烷、環庚烷、甲基環丙烷、二甲基環丙烷、甲基環丁烷、二甲基環丁烷、甲基環戊烷、二甲基環戊烷及甲基環己烷；或

不飽和單環烴化合物，如：環丙烯、環丁烯、環戊烯、環己烯、甲基環丙烯、二甲基環丙烯、甲基環丁烯、二甲基環丁烯、甲基環戊烯、二甲基環戊烯及甲基環己烯；且飽和雜環烴化合物：科克蘭(norcaran)、諾芬(norphenen)及降冰片烯。

**【0253】** 在本發明中，「雜環基」係指藉由自雜環化合物之環原子移除氫原子獲得的單價部分。

**【0254】** 在本發明中，前綴(C<sub>1-12</sub>、C<sub>3-8</sub>等)係指環原子之數目或環原子之數目的範圍，而不管其為碳原子或為雜原子。舉例而言，本說明書中所用之術語「C<sub>3-6</sub>雜環基」涉及具有3至6個環原子之雜環基。

【0255】 單環雜環基之實例包括但不限於來源於以下之彼等基團：

1N：氮丙啶、氮雜環丁烷、吡咯啶、吡咯啉、2H-吡咯或3H-吡咯、哌啶、二氫吡啶、四氫吡啶、氮呋；

2N：咪唑啶、吡唑啶、咪唑啉、吡唑啉、哌吡；

1O：環氧乙烷、氧雜環丁烷、氧雜環戊烷、合成醇、呔烷、二氫哌喃、哌喃、氧雜環庚三烯；

2O：二氧戊環、二呔烷及二氧雜環庚烷；

3O：三呔烷；

1N1O：四氫呔唑、二氫呔唑、四氫異呔唑、二氫異呔唑、嗎啉、四氫呔吡、二氫呔吡；

1S：環硫乙烷、硫雜環丁烷、硫雜環戊烷、噻烷、呔庚環；

1N1S：噻唑啉、噻唑啶、硫代嗎啉；

2N1O：氧二氮雜環己烯；

1O1S：氧硫醇、氧硫雜環己烷；且

1N1O1S：呔噻吡。

【0256】 在本發明中，「前藥」係指在體內生理條件(例如酶氧化、還原及/或水解)下可藉由酶或胃酸之作用直接或間接轉化成吡咯并苯并二氮呋藥物之化合物。

【0257】 在本發明中，「醫藥學上可接受之鹽」可為由藥學上可接受之游離酸形成之酸加成鹽，其中游離酸為有機酸或無機酸。

【0258】 有機酸包括但不限於檸檬酸、乙酸、乳酸、酒石酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、甲酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、苯甲酸、葡萄糖酸、甲烷磺酸、乙醇酸、丁二酸、麩胺酸及天冬胺酸。此外，無機酸包括但不

限於鹽酸、溴酸、硫酸及磷酸。

【0259】舉例而言，若化合物具有為陰離子或可為陰離子(例如-COOH可為-COO<sup>-</sup>)之官能基，則適合之陽離子可用於形成鹽。適合之無機陽離子之實例包括但不限於Na<sup>+</sup>及K<sup>+</sup>、鹼土金屬陽離子(如Ca<sup>2+</sup>及Mg<sup>2+</sup>)以及其他陽離子(如Al<sup>3+</sup>)。適合之有機陽離子之實例包括但不限於銨離子(即，NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)及經取代之銨離子(例如，NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>、NH<sub>2</sub>R<sub>2</sub><sup>+</sup>、NHR<sub>3</sub><sup>+</sup>、NR<sub>4</sub><sup>+</sup>)。

【0260】一些適合之經取代銨離子之實例係源自以下：乙胺、二乙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、苯甲胺、苯基苯甲基胺、膽鹼、甲葡胺以及緩血酸胺，以及胺基酸，如離胺酸及精胺酸。典型四級銨離子之實例為N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>。

【0261】若化合物具有可為陽離子之官能基(例如-NH<sub>2</sub>可為-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)，則可用適合之陰離子形成鹽。適合之無機陰離子之實例包括但不限於來源於以下無機酸之彼等：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸以及亞磷酸。

【0262】適合之有機陰離子之實例包括但不限於來源於有機酸之彼等，如：2-乙醯氧基苯甲酸、乙酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、二磺酸、乙烷磺酸、反丁烯二酸、戊二酸、葡萄糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘羧酸、羥乙基磺酸、乳酸、蘋果酸、甲磺酸、黏液酸、油酸、草酸、棕櫚酸、雙羥萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、丁二酸、對胺基苯磺酸及酒石酸等。適合之多聚體有機陰離子之實例包括但不限於來源於以下多聚體酸之彼等：丹寧酸、羧甲基纖維素等。

【0263】 在本發明中，「溶劑合物」係指根據本發明之化合物與溶劑分子(其實例包括但不限於水、異丙醇、乙醇、甲醇、二甲亞砷、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺)之間的分子複合物或結合至其混合溶劑之根據本發明之化合物。

【0264】 以下可能為方便或需要的：製備、純化及/或處理對應於活性化合物之溶劑合物。在本說明書中，術語「溶劑合物」在其習知意義上用以指代含有溶劑之溶質(例如活性化合物及活性化合物之鹽)及複合物。當溶劑為水時，溶劑合物可方便地被稱作水合物，如單水合物、二水合物或三水合物等。

【0265】 在本發明中，「有效劑量」或「有效治療劑量」係指實現靶向治療效果所必需的劑量(關於投與劑量、投與時段及手段)。有效劑量為給物體提供最小治療益處所必需的最小量且低於毒性劑量之活化劑。舉例而言，投與劑量可在每一患者約100 ng至約100 mg/kg範圍內，更通常在約1 µg/kg至約10 mg/kg範圍內。在活化化合物為鹽、酯、醯胺或前藥等的情況下，投與劑量基於母體化合物計算，且因此所使用之實際質量按比例增加。根據本發明之吡咯并苯并二氮呋化合物可經調配以包括每單位劑型0.1 mg至3000 mg、1 mg至2000 mg或10 mg至1000 mg活性成分，但不限於此。

【0266】 可投與活性成分以獲得約0.05 µM至100 µM、1 µM至50 µM或5 µM至30 µM之活性化合物之峰值血漿濃度。舉例而言，可藉由靜脈內注射任意地投與0.1 w/v%至5 w/v%活性成分於生理食鹽水溶液中之溶液。

【0267】 醫藥組合物中活性化合物之濃度可藉由藥物之吸收、失活

及排泄速率及熟習此項技術者已知之其他因素來確定。投與劑量可根據症狀或疾病之嚴重程度而不同。此外，可根據管理人員之專業判斷調節給定患者之投與劑量及方法，一般考慮到患者之症狀/疾病程度、必要性、年齡及對藥物反應性等，且本發明中陳述之濃度範圍僅為例示性的，且並不意欲將本發明限制於所主張之組合物呈現之實例。此外，活性成分可在一次投與中投與，或較小劑量可在多次投與中投與。

### **抗體或抗原結合片段**

**【0268】** 本發明揭示一種抗體，其特異性地結合於ROR1蛋白質之細胞外域。如本發明中所揭示，根據本發明之抗體為包含六個互補決定區域或區(CDR)之多肽。

**【0269】** 在一些實例中，CDR包括於「框架」區中，且框架定向CDR以使得CDR可具有適當之抗原結合特性。

**【0270】** 根據本發明之抗體特異性地結合於人類及來源於ROR1之小鼠之細胞外域，且可經分離形式特異性地結合於細胞外域或在細胞表面處表現之ROR1之細胞外域。

**【0271】** 本發明中所揭示之抗體結合於ROR1，特定言之，人類ROR1及小鼠ROR1。本發明中所揭示之能夠特異性地結合至人類或小鼠來源ROR1細胞外域或能夠在細胞表面處表現之ROR1之抗體可適用於靶向ROR1之癌症之靶向治療。舉例而言，根據本發明之抗體可結合至抗癌藥品且用於治療特定癌症。

**【0272】** 此外，當抗體結合至小鼠ROR1時，可藉由小鼠測試檢驗對靶標之毒性，且可使用過度表現ROR1之小鼠癌細胞株藉由同基因模型檢驗體內功效。因此，抗體可適用於開發與ROR1相關的各種藥物。

【0273】 抗體可包括但不限於單株抗體、雙特異性抗體、雙重抗體、多特異性抗體、多種抗體、微抗體、域抗體、抗體模擬物(或合成抗體)、嵌合抗體或抗體融合體(或抗體結合物)及其片段，且包括本文所揭示之各種形式之抗體。

【0274】 在一些實施例中，本發明中所揭示之抗體之抗體片段可包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、scFab、Fv、dsFv、scFV、scFV-Fc、微抗體、雙功能抗體、scAb或dAb。

【0275】 在一些實施例中，本發明中所揭示之抗體可由包含表2a及表2b中所揭示之可變區之僅輕鏈或僅重鏈的多肽組成。

【0276】 本發明中所揭示之一種抗體可與本發明中所揭示之另一種抗體共享特異性區域或序列。在一些實施例中，其可共享抗體或抗原結合片段之恆定區。在一些實施例中，其可共享Fc區。在一些實施例中，其可共享可變區之框架。

【0277】 在一些實施例中，抗體具有自然界中發現之抗體之典型結構。駱駝科動物產生由單一重鏈組成之抗體，但此抗體之結構單元通常包含四聚體多肽，其中四聚體包含由不同2個多肽鏈組成之一對兩個多肽鏈主體。在典型抗體中，一對多肽鏈主體包含一個全長輕鏈(約25kDa)及一個全長重鏈(約50至70 kDa)。各鏈顯示特徵摺疊圖案，且由數個免疫球蛋白域組成，免疫球蛋白域由約90至110個胺基酸組成。此等域為構成抗體多肽之基本單元。各鏈之胺基端部分通常包含稱為識別抗原之可變區或V區之部分。羧基端部分比胺基端進化更保守，且包括稱為恆定區或C區之部分。人類輕鏈通常分類為卡帕(K)或拉姆達(λ)輕鏈，且此等分別包含一個可變區及一個恆定區。

【0278】 重鏈通常分類為穆( $\mu$ )、德耳塔( $\delta$ )、伽瑪( $\gamma$ )、阿爾法( $\alpha$ )或依普森( $\epsilon$ )鏈，且此等分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE同型。IgG具有多種亞型，包含但不限於IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM亞型包括IgM及IgM2。IgA亞型包括IgA1及IgA2。在人類中，IgA及IgD同型包含4個重鏈及4個輕鏈。

【0279】 IgG及IgE同型包含2個重鏈及2個輕鏈，且IgM同型包含5個重鏈及5個輕鏈。重鏈恆定區通常包括展現效應功能之至少一個域。重鏈恆定區域之數目取決於同型而變化。IgG重鏈例如分別包含稱為CH1、CH2及CH3之3個C區域。本發明中所揭示之抗體可為此等同型及亞型中之任一者。在一些實施例中，抗體為IgG1、IgG2a、IgG2b、IgG3或IgG4亞型。在一些實施例中，本發明之抗體為IgG1型或IgG2型。在另一實施例中，本發明之抗體為IgG1型。

【0280】 根據本發明之重鏈可變區及輕鏈可變區可連接至人類恆定區之至少一部分。恆定區之選擇可部分地藉由是否需要抗體依賴性細胞介導之細胞毒性、抗身體依賴性細胞吞噬作用及/或補體依賴性細胞毒性來確定。舉例而言，人類同型IgG1及IgG3具有互補依賴性細胞毒性且人類同型IgG2及IgG4不具有此細胞毒性。此外，人類IgG1及IgG3誘導比人類IgG2及IgG4更強的細胞介導之效應功能。輕鏈恆定區可為 $\lambda$ 或 $\kappa$ 。

【0281】 在一些實施例中，抗體可為人類抗體，且重鏈恆定區可為IgG1型、IgG2型、IgG3型或IgG4型。在一些實施例中，本發明之抗體為IgG1型或IgG2型。

【0282】 在一些實施例中，抗體為人類抗體，且特異性地識別小鼠ROR1。

【0283】 在全長輕鏈及重鏈中，可變區及恆定區藉由長度為約12個或更多個胺基酸之區「J」連接，且重鏈包含約10個或更多個胺基酸之「D」區。舉例而言，參見Fundamental Immunology, 第2版，Ch. 7 (Paul, W.編) 1989, New York: Raven Press。通常，抗體之輕鏈/重鏈對之可變區形成抗原結合位點。

【0284】 免疫球蛋白鏈之可變區一般具有相同總體結構，且包含由稱為「互補決定位點或區或域」或CDR(互補決定區)之3個高變區連接之比較保守的構架區(FR)。來源於包含重鏈/輕鏈對之各鏈之可變區的CDR通常由構架區佈置以形成與靶蛋白(ROR1)之特定抗原決定基特異性結合之結構。天然存在之輕鏈及重鏈區之此等因素通常按以下順序自N端至C端包含：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。可藉由Kabat測定對應於各可變區之胺基酸序列之位置。當與彼此比較時，由各定義確定之CDR可為重疊的子集或其中一者包括另一者之子集。然而，在本發明中，所有待由以上方法中之每一者所定義之CDR包括在本發明之範圍內。熟習此項技術者將易於能夠根據以上定義，鑒於抗體之可變區序列，容易地選擇CDR序列。

【0285】 根據本發明之一些實施例，可包括於抗體或抗原結合片段之重鏈及輕鏈可變區中之CDR序列分別揭示於表1a至表1f中。

[表1a]

| 重鏈CDR1 |           |
|--------|-----------|
| 序列     | SEQ ID NO |
| SYDMS  | 1         |
| DYYMS  | 2         |
| NYDMS  | 3         |
| NYAMS  | 4         |
| DYDMS  | 5         |

[表1b]

| 重鏈CDR2             |           |
|--------------------|-----------|
| 序列                 | SEQ ID NO |
| WISPDGSGSIYYADSVKG | 6         |
| SISPDGSNTYYADSVKG  | 7         |
| WISPGGGSKYYADSVKG  | 8         |
| AIYHSGSSKYYADSVKG  | 9         |
| GISHGSGNKYYADSVKG  | 10        |
| SISHNSGSTYYADSVKG  | 11        |
| VISPDGSGSIYYADSVKG | 12        |
| SISPSSGSSNYADSVKG  | 13        |
| SISPDASNTYYADSVKG  | 96        |

[表1c]

| VH之CDR3             |           |
|---------------------|-----------|
| 序列                  | SEQ ID NO |
| PTGRFDY             | 14        |
| NLRAFDY             | 15        |
| VNGRFDY             | 16        |
| GGNGAWDTGFDY        | 17        |
| RLSLRRRPSYYSDNAMDV  | 18        |
| FISARKSLGRSYSNGMDV  | 19        |
| DVVECNMNPCCSYDNAMDV | 20        |
| APGWCQAPSCYYDNAMDV  | 21        |
| GGNAAWDTGFDY        | 97        |

[表1d]

| 輕鏈CDR1        |           |
|---------------|-----------|
| 序列            | SEQ ID NO |
| SGSSSNIGNNNVN | 22        |
| SGSSSNIGSNTVY | 23        |
| SGSSSNIGNNNVS | 24        |
| SGSSSNIGSNDVS | 25        |
| TGSSSNIGNNAVN | 26        |
| TGSSSNIGSNDVT | 27        |
| SGSSSNIGSNYVS | 28        |
| SGSSSNIGNNDVS | 29        |

[表1e]

| 輕鏈CDR2  |           |
|---------|-----------|
| 序列      | SEQ ID NO |
| YDNKRPS | 30        |
| ANSQRPS | 31        |
| ADSHRPS | 32        |
| YDNNRPS | 33        |
| YDSNRPS | 34        |
| ADSKRPS | 35        |
| DDSHRPS | 36        |
| DDSQRPS | 37        |

[表1f]

| 輕鏈CDR3      |           |
|-------------|-----------|
| 序列          | SEQ ID NO |
| GTWDASLSGYV | 38        |
| GSWDYSLSGYV | 39        |
| ATWDYSLSGYV | 40        |
| GAWDDSLSGYV | 41        |
| GAWDDSLSGYV | 41        |
| GTWDYSLSGYV | 42        |

【0286】 在本發明之一些實施例中，包含以上輕鏈及重鏈CDR序列之抗體或抗原結合片段之重鏈及輕鏈可變區序列分別揭示於以下表2a及表2b中。

[表2a]

| 重鏈可變區(YH)序列                                                                                                                     | SEQ ID NO |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>WISPDSGSIYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARP<br>TGRFDYWGQGTLVTVSS  | 43        |
| EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVS<br>SISPDGSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKN<br>LRAF DYWGQGTLVTVSS | 44        |
| EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>WISPGGGSKY YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>VNGRFDYWGQGTLVTVSS | 45        |

|                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>AIYHSGSSKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>GGNGAWDTGFDYWGQGTLVTVSS        | 46 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>GISHGSGNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK<br>RLSLRRRPSYYSDNAMDVWGQGTLVTVSS  | 47 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVS<br>SISHNSGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFI<br>SARKSLGRSY SNGMDVWGQGTLVTVSS | 48 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>VISPDGGSIIYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD<br>VVECNMNP CSYDNAMDVWGQGTLVTVSS | 49 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>SISPSSGSSIIYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKA<br>PGWCQAPSCYYDNAMDVWGQGTLVTVSS | 50 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>SISPDASNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKN<br>LRAFDYWGQGTLVTVSS             | 98 |
| EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYDMSWVRQAPGKGLEWVS<br>AIYHSGSSKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR<br>GGNAAWDTGFDYWGQGTLVTVSS        | 99 |

[表2b]

| 輕鏈可變區(VL)序列                                                                                                              | SEQ ID NO |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGNNNVNWYQQLPGTAPKLLIY<br>DNKRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDASLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 51        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNTVYVYQQLPGTAPKLLIY<br>NSQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGSWDYSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 52        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGNNNVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DSHRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCATWDYSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 53        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DNNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDDSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 54        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCTGSSSNIGNNAVNWYQQLPGTAPKLLIY<br>DSNRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDDSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 55        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCTGSSSNIGSNDVTWYQQLPGTAPKLLIY<br>DSKRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGTWDYSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 56        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DSHRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDDSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 57        |
| QSVLTQPPSASGTPGQRV TISCSGSSSNIGNNDVSWYQQLPGTAPKLLIY<br>DSQRPSGV PDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCGAWDDSLSGYVF<br>GGGTKLTVLG | 58        |

【0287】 在一些實施例中，上文表1a至表1f中所揭示之各別輕鏈可

變區之CDR及各別重鏈可變區之CDR可自由組合。

【0288】 在一些實施例中，表2a及表2b中所揭示之重鏈及輕鏈可變區可自由組合以製備各種形式之抗體，且舉例而言，可形成單一抗體，如ScFV或域抗體或全長抗體。

【0289】 本發明中所揭示之重鏈及輕鏈可變區中之每一者可結合至各種目標重鏈及輕鏈恆定區以分別形成完整抗體之重鏈及輕鏈。此外，結合至恆定區之各別重鏈及輕鏈序列可進一步組合以形成完整抗體結構。

【0290】 根據本發明之抗體之重鏈或輕鏈之任何可變區可連接至恆定區之至少一部分。恆定區可根據是否需要抗身體依賴性細胞介導之細胞毒性、抗身體依賴性細胞吞噬作用及/或補體依賴性細胞毒性等來選擇。

【0291】 取決於目標，可使用以上恆定區之適當者，例如人類或小鼠來源之恆定區。在一些實施例中，使用由SEQ ID No.91表示之人類重鏈恆定區IgG1。在一些實施例中，將SEQ ID No.93表示之人類 $\lambda$ 區用作輕鏈恆定區。

【0292】 本發明中所揭示之任何可變區可結合至恆定區以形成重鏈及輕鏈序列。在一些實施例中，本發明中所揭示之重鏈可變區可連接至由SEQ ID NO. 59至66、100及101表示之人類IgG1恆定區。在一些實施例中，本發明中所揭示之輕鏈可變區可連接至人類 $\lambda$ 恆定區，且此等分別由SEQ ID No. 67至74表示。根據本發明之輕鏈及重鏈可以多種組合形式組合以形成包含兩條輕鏈及兩條重鏈之完整抗體。

【0293】 然而，可與本發明中所揭示之可變區組合之此等恆定區序列意欲為示範性的，且熟習此項技術者應能夠知曉其他可變區，包括IgG1重鏈恆定區、IgG3或IgG4重鏈恆定區、任何 $\kappa$ 或 $\lambda$ 輕鏈恆定區或其他

經修改之可變區，以得到目標特徵(例如穩定性、表現、可製造性或其他)。

【0294】 本發明亦包括與本發明中所揭示之一或多種核酸序列具有實質序列一致性之一個或多個核酸序列。實質上一致性意謂由該核酸編碼之抗體或抗原結合片段維持本發明中所揭示之作用，即使具有序列變異。在一些實施例中，序列與表2a中所揭示之重鏈可變區具有約90%、95%或99%之一致性。在一些實施例中，序列與表2b中所揭示之輕鏈可變區具有約90%、95%或99%之一致性。舉例而言，在顯示與本發明中所揭示之抗體或抗原結合片段90%、95%或99%一致性之變異體的情況下，變異發生在可變區之構架而非在CDR。

【0295】 在一些實施例中，編碼本發明中所揭示之抗體或其片段之核酸為編碼本發明中所揭示之CDR、包括該等CDR之可變區及包括可變區及恆定區之全長抗體之核酸。在確定胺基酸序列時，可使用已知逆轉錄程式且考慮密碼子使用等輕易地確定核酸序列。用於編碼人類IgG1之重鏈恆定區之核酸序列的實例可由SEQ ID No. 92表示。用於編碼人類 $\lambda$ 之輕鏈恆定區之核酸序列的實例可由SEQ ID No. 94或95表示。包括以上恆定區核酸之全長重鏈之核酸序列的實例可由SEQ ID NO. 75至82、102及103表示(包括人類IgG1恆定區之重鏈)，且用於全長輕鏈之核酸序列的實例可為SEQ ID NO. 83至90 (包括人類 $\lambda$ 恆定區之輕鏈)。

【0296】 此外，包括編碼表1a至表1f之CDR序列之核酸序列及表2a及表2b之可變區。此等核酸包括於編碼上文所揭示之全長抗體之核酸序列中，且不單獨地指示。熟習此項技術者將能夠基於本發明中所揭示之CDR及可變區之蛋白質序列自SEQ ID No. 75 至90中容易地識別編碼其之核酸

序列。

【0297】 本發明進一步包括與本發明中所揭示之至少一種核酸具有實質序列一致性之至少一種核酸序列。實質上一致性意謂由核酸編碼之抗體或抗原結合片段維持本發明中所揭示之作用，甚至在核酸差異引起保守性取代或胺基酸差異之情況下，其中核酸之變化不伴有胺基酸取代。

### 抗體對抗原之特異性及親和力

【0298】 根據本發明之抗體或抗原結合片段，特定言之，對ROR1抗原之ECD具有特異性，及適用作抗體治療劑或診斷劑之親和力。在一個實施例中，根據表6，對聚集體之親和力為 $KD < 1.0 \times 10^{-9}$  M；且在另一實施例中， $KD \leq 1.0 \times 10^{-10}$  M。與具有較低親和力之抗體相比較，根據本發明之具有此類親和力之抗體或抗原結合片段具有在損失劑量中投與之優點，例如 $10^{-8}$  M或 $10^{-9}$  M。儘管抗體不限於前述中所描述之彼等，但[所描述之彼等]具有較大臨床優點，因為可藉由更方便的投與方法(如皮下注射)實現足夠的功效。

### 抗體之可變區

【0299】 本發明包括上文表2a及表2b中所揭示之重鏈及輕鏈之可變區。此外，本發明包括一種抗體，其包括輕鏈及重鏈可變區之免疫功能片段、衍生物、突變型蛋白質及變異體(及對應的核酸序列)。其中以不同方式組合根據本發明之重鏈及輕鏈之可變區之抗體可表現為「VHx/VLy」，其中「x」為重鏈可變區SEQ ID NO.，且「y」對應於輕鏈。在一個實例中，可變區可包括以下組合：VH43/VL51、VH43/VL52、VH43/VL53、VH43/VL54、VH43/VL55、VH43/VL56、VH43/VL57、VH43/VL58、VH44/VL51、VH44/VL52、VH44/VL53、VH44/VL54、VH44/VL55、

VH44/VL56、VH44/VL57、VH44/VL58、VH45/VL51、VH45/VL52、  
VH45/VL53、VH45/VL54、VH45/VL55、VH45/VL56、VH45/VL57、  
VH45/VL58、VH46/VL51、VH46/VL52、VH46/VL53、VH46/VL54、  
VH46/VL55、VH46/VL56、VH46/VL57、VH46/VL58、VH47/VL51、  
VH47/VL52、VH47/VL53、VH47/VL54、VH47/VL55、VH47/VL56、  
VH47/VL57、VH47/VL58、VH48/VL51、VH48/VL52、VH48/VL53、  
VH48/VL54、VH48/VL55、VH48/VL56、VH48/VL57、VH48/VL58、  
VH49/VL51、VH49/VL52、VH49/VL53、VH49/VL54、VH49/VL55、  
VH49/VL56、VH49/VL57、VH49/VL58、VH50/VL51、VH50/VL52、  
VH50/VL53、VH50/VL54、VH50/VL55、VH50/VL56、VH50/VL57、  
VH50/VL58、VH98/VL51、VH98/VL52、VH98/VL53、VH98/VL54、  
VH98/VL55、VH98/VL56、VH98/VL57、VH98/VL58、VH99/VL51、  
VH99/VL52、VH99/VL53、VH99/VL54、VH99/VL55、VH99/VL56、  
VH99/VL57或VH99/VL58。

### 各種其他形式之抗體

【0300】 本發明中所揭示之抗體亦為本發明中所揭示之抗體之變異體。舉例而言，抗原之一部分在以上所揭示之重鏈、輕鏈、可變區或CDR序列之殘基中之一或多者中包含保守胺基酸取代。保守胺基酸取代係指基本上不影響多肽之活性或其抗原性之取代。在一些實施例中，保守胺基酸取代係指用屬於以下胺基酸分類中之相同類別之另一殘基取代。天然存在之胺基酸可按側鏈特性之共同特性分類如下：1)疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；2)中性親水性：Cys、Ser、Thr、Gln；3)酸性：Asp、Glu；4)鹼性：His、Lys、Arg；5)影響鏈方向之殘基：Gly、

Pro；及6)芳族：Trp、Tyr、Phe。保守胺基酸取代亦可包含非天然存在之胺基酸殘基，如肽模擬物，且此殘基通常藉由化學合成而非細胞引入。

【0301】 保守胺基酸取代之非限制性實例展示於表3中，且不限於表3。

[表3] 保守胺基酸取代

| 原始殘基 | 例示性取代       |
|------|-------------|
| Ala  | Ser         |
| Arg  | Lys         |
| Asn  | Gln、His     |
| Asp  | Glu         |
| Cys  | Ser         |
| Gln  | Asn         |
| Glu  | Asp         |
| Gly  | Pro         |
| His  | Asn、Gln     |
| Ile  | Leu、Val     |
| Leu  | Ile、Val     |
| Lys  | Arg、Gln、Glu |
| Met  | Leu、Ile     |
| Phe  | Met、Leu、Tyr |
| Ser  | Thr         |
| Thr  | Ser         |
| Trp  | Tyr         |
| Tyr  | Trp、Phe     |
| Val  | Ile、Leu     |

【0302】 非保守取代包括用屬於以上分類中之其他類別之殘基取代。此類取代可採用於與人類抗體同源之抗體或其非同源區之區域中。

製備抗體

【0303】 在本發明中，非人類抗體可來源於例如任何抗體產生動物，例如小鼠、大鼠、大鼠、兔、山羊、驢或非人類靈長類動物(例如猴，如食蟹猴或恆河猴)或猴(例如黑猩猩)。可藉由使用此項技術中已知的方法使動物免疫來產生非人類抗體。抗體可為多株或單株的，或可藉由重組DNA之表現在細胞宿主內合成。完全人類抗體可藉由向包括人類免

疫球蛋白基因基因座之轉化動物投與抗原，或藉由用抗原處理表現人類抗體庫存之噬菌體展示庫，然後選擇靶抗體來產生。

【0304】單株抗體(mAb)可使用習知單株抗體方法產生，例如文獻中之標準體細胞雜交方法(參見：Kohler及Milstein，1975，nature 256: 495)。

【0305】本發明中所揭示之單鏈抗體可使用胺基酸橋(短肽連接子)來產生以連接重鏈及輕鏈可變域(Fv區)片段。本發明中所揭示之單鏈抗體包括scFv，scFv包括表1a至表1f中列出之重鏈及輕鏈可變區域之組合，或表1a至表1f中揭示之CDR，但不限於此。

【0306】此外，本發明中所揭示之抗體可藉由亞型切換被修飾為不同亞型抗體。因此，IgG抗體可例如來源於IgM抗體，且反向亦為可能的。

【0307】因此，本發明中所揭示之抗體中包括例如根據本發明之可變域組合抗體，切換至目標同型(例如IgA、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgE及IgD)。

### 用於表現抗體之方法

【0308】本發明進一步關於呈質體、表現載體及轉錄或表現卡匣形式之表現系統及構築體，其包括上文所描述之至少一種多核苷酸；包含此類表現系統或構築體之宿主細胞；及使用表現系統或宿主細胞產生抗體之方法。

【0309】本發明中所揭示之抗體可在融合瘤細胞株或除融合瘤以外的細胞株中表現。編碼抗體之表現構築體可用於轉化哺乳動物、昆蟲或微生物宿主細胞。如質體之構築體可經製備，如前述中所描述，用於將多核

苷酸引入至宿主細胞中之各種已知方法中之任一者。特定方法可根據宿主細胞之類型而變化。將非均質多核苷酸引入至哺乳動物細胞中之方法為此項技術中廣泛已知的，且包括(且不限於)例如葡聚糖介導之轉移、磷酸鈣沈澱、凝聚胺介導之轉移、原生質體融合體、電泳、使用脂質體之所轉移多核苷酸之包封、核酸與帶正電脂質之混合以及將DNA直接顯微注射至細胞核中。

### 出於治療性及治療目的使用人類ROR1抗體

【0310】 在癌症中，ROR1與癌症患者之不利預後相關，且據報導亦影響癌轉移。ROR1不僅在血液嘔性疾病，如B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)等中過度表現，且亦在實體癌症，包括乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌等中過度表現。對於抗癌抗體療法，例如ROR1抗體可以如本發明中所描述單獨或以結合至各種細胞毒性劑之形式使用以移除過度表現ROR1之癌細胞。因此，結合於ROR1之抗體可單獨使用或作為結合至抗癌化學治療劑、細胞毒性劑或放射性物質，或可實施為細胞治療劑，例如CAR-T細胞，例如以靶向抗癌目標，且由此用作將來源於本發明中所揭示之抗體之治療劑引導至表現ROR1之細胞之靶向治療劑。

### 治療方法：藥物調配物及投與途徑

【0311】亦提供一種使用抗體、抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物之治療方法。在某些實施例中，將抗體、抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物提供給患者。抗體、抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽或溶劑合物結合於癌細胞表面上表現之人類ROR1，從而抑制癌細胞之癌轉移。在一些實施例中，呈結合至細胞毒性劑之形式之抗體結合於癌細胞表面上表現之人類ROR1，特定言之，將細胞毒性劑傳遞至癌細胞以誘導癌細胞之細胞死亡。在一些實施例中，呈對相同或不同目標具有特異性之抗體形式之抗體結合至癌細胞表面上表現之人類ROR1，由此提高多特異性抗體對癌細胞之特異性或誘導癌細胞與其他類型之細胞(如免疫細胞)之連接，且誘導癌細胞死亡。在某些實施例中，抗體在細胞治療劑(如CAR-T細胞)之表面上表現，其結合於人類ROR1且進而特定言之，將細胞治療劑特異性傳遞至癌細胞以誘導其死亡。

【0312】亦提供一種醫藥組合物，其包含治療有效劑量之抗體藥物結合物及藥學上可接受之稀釋劑、載劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或補充劑。此外，舉例而言，包括藉由投與此類醫藥組合物來治療癌症患者之方法。術語「患者」包括人類患者。

【0313】醫藥組合物可包含藥學上可接受之載劑。此處，載劑係指賦形劑、稀釋劑或佐劑。載劑可選自由以下組成之群：乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、木糖醇、赤藻糖醇、麥芽糖醇、澱粉、阿拉伯膠橡膠、海藻酸鹽、明膠、磷酸鈣、矽酸鈣、纖維素、甲基纖維素、微晶纖維素、聚乙烯吡咯啶酮、水、鹽水、PBS及其他緩衝溶液、甲基羥基苯甲酸酯、丙基羥基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸鎂及礦物油。組合物可包括填

充劑、抗凝劑、潤滑劑、濕潤劑、調味劑、乳化劑、防腐劑或其組合。

【0314】醫藥組合物可根據已知方法調配為任何劑型。組合物可調配為用於口服投與(例如粉末、錠劑、膠囊、糖漿、丸劑或顆粒)或非口服投與(例如注射)之調配物。此外，組合物可製備為全身性或局部調配物。

【0315】醫藥組合物可包含有效量之抗體結合物、其抗藥結合片段、抗癌劑或此等之組合。術語「有效量」係指在向需要預防或治療之個體投與時足以展現預防或治療效果之量。取決於細胞或個體，有效量可由PHOSITA適當地選擇，且可基於包括疾病嚴重程度、患者年齡、體重、健康、性別、對藥物之敏感性、投與持續時間、投與途徑、排泄比、療法持續時間及與組合物混合或與其相伴使用之藥物及醫學領域熟知之其他要素的要素來確定。有效量可為約0.1  $\mu\text{g}$ 至約2 g/單位劑量之醫藥組合物。

【0316】對於成人，醫藥組合物之投與劑量可為例如10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至約30  $\text{mg}/\text{kg}$ ，選擇性地0.1  $\text{mg}/\text{kg}$ 至約30  $\text{mg}/\text{kg}$ ，或替代地0.3  $\text{mg}/\text{kg}$ 至約20  $\text{mg}/\text{kg}$ 。投與可進行一天一次、一天多次、或每週至四週一次，或每年一次至十二次。

【0317】在下文中，呈現較佳實施例係為了幫助理解本發明。然而，提供以下實施例為為了便於理解本發明，且本發明不限於此等實施例。

### **實施例1：製備ROR1抗體**

#### **實施例1-1：抗原**

【0318】作為抗原，使用ROR1 ECD-Fc型蛋白質，其中將Fc連接至人類ROR1之細胞外域(ECD)之C端。

【0319】具體來說，為了製備抗原，使用包括ROR1之細胞外域且

對應於由NCBI參考數字NP\_0050032表示之ROR1胺基酸序列之胺基酸1至胺基酸406的殘基。關於編碼ROR1之細胞外域之基因，購買及使用來自Origene之cDNA (Origene, RC214967)。此外，為了在其後純化ROR1細胞外域，合成編碼人類IgG1來源之Fc蛋白質之基因且將其連接至編碼ROR1細胞外域之基因之3'端(下文稱為『ROR1-Fc』)。藉由將基因引入至pcDNA3.1載體中，獲得編碼哺乳動物細胞株中之ROR1-Fc核酸之載體。

【0320】 藉由在8% CO<sub>2</sub>及37°C下在DMEM-/F12培養基中培養且每72小時收集培養基，將表現載體短暫轉染至HEK 293E細胞中以表現ROR1-Fc。蛋白質A親和層析法用於純化Fc-ROR1 ECD蛋白質。

#### 實施例1-2：藉由噬菌體庫篩選選擇抗體

##### 準備庫噬菌體

【0321】 在37°C下將具有來源於人類之單鏈可變片段(scFv)庫(Yang等人, 2009 Mol. Cells 27: 225)之大腸桿菌 $2 \times 10^{10}$ 在含有2X YT (Amresco, J902-500G)、苄青黴素(Duchefa, C01090025)100 µg/mL及2%葡萄糖(sigma, G7021)之培養基中培養2至3個小時(OD<sub>600</sub>=0.5至0.7)，然後用輔助器噬菌體轉染，且在30°C下在2X YT培養基[2X YT, 苄青黴素、70 µg/mL卡那黴素(Duchefa, K0126)、1mM IPGTG (Duchefa, I1401)]中培養16小時，以誘導噬菌體封裝。此後，將培養之細胞離心(6000 rpm, 15分鐘, 4°C)，且然後將4% PEG8000(sigma, P2139)及3% NaCl (Samchun, S2097)添加至上清液中且徹底溶解且在冰上反應1小時。再次離心(8000 rpm, 20分鐘, 4°C)後，將PBS(磷酸鹽緩衝鹽水, Gibco 10010-023)添加至丸粒中以產生懸浮液，其再次離心(12000 rpm, 10分

鐘，4℃)。將含有庫噬菌體之上清液置於新試管中，且保持在4℃下直至使用。

### 藉由噬菌體展示平移

【0322】 為了篩選結合於人類ROR1蛋白之抗體，使用在實施例1-1中製備之ROR1-Fc蛋白進行平移總共三次，如下文中所解釋。

【0323】 具體來說，在免疫管(maxisorp 444202)中，將濃度為10 µg/mL之ROR1-Fc及陰性對照-Fc(BCMA-Fc)添加至PBS中。在4℃下使蛋白質在吸附於免疫管之表面上隔夜，之後將3% BSA(牛血清白蛋白)溶液添加至免疫管中，以保護ROR1-Fc未經吸附之表面。將免疫管清空，且將分散於3% BSA溶液中之 $10^{12}$  CFU抗體噬菌體庫置於其中吸附對照Fc蛋白質之免疫管中，接著使其在室溫下反應1小時(陰性選擇)。此後，回收不結合至陰性對照Fc之噬菌體且將其結合至已吸附有ROR1-Fc之免疫管。藉由使用PBS-T溶液(磷酸鹽緩衝鹽水-0.05% Tween 20)洗滌5至30次移除非特異性結合之噬菌體，然後使用100 mM三乙胺溶液回收剩餘的抗原特異性噬菌體抗體。所回收之噬菌體用1 M Tris緩衝液(pH 7.4)中和。在37℃下傳染ER2537大腸桿菌1小時，且將感染之大腸桿菌接種於2X YT瓊脂培養基上且在37℃下培養隔夜。第二天，將經培養之大腸桿菌懸浮於4 ml 2X YT苜青黴素培養物中，且添加15%甘油。一些儲存在-80℃下，且將其餘部分用作製備用於下一實驗之噬菌體。此過程重複總共三次以擴增及濃縮ROR1抗原特異性噬菌體庫。

### 單株噬菌體抗體篩選(單一純系篩選)

【0324】 進行以下實驗以自藉由平移獲得的噬菌體庫選擇特異性結合至ROR1之單株抗體。

【0325】 為了自濃縮的庫分離單株，將噬菌體庫接種於LB-四環素/苄青黴素瓊脂培養基中且培養以獲得單一菌落。接著將單株體接種至含有400  $\mu$ l 2×YT-四環素/苄青黴素培養基之每孔96個深孔培養盤中且生長隔夜，接著將10  $\mu$ l培養物添加至含有390  $\mu$ l 2×YT-四環素/苄青黴素之新96個深孔培養盤中且在37℃下培育4小時。將1 mM IPTG添加至培養溶液中且在30℃下培育隔夜。將培養之培養溶液離心隔夜以獲得上清液。

【0326】 此後，ELISA方法如下使用以選擇表現與ROR1-Fc抗原結合之單株可溶scFv之純系(Steinberger Rader及Barbas III 2000 Phage display vectors, Phage Display Laboratory Manual第1版 Cold Spring Harbor Laboratory Press NY USA 第119-1112頁)。具體來說，將每孔100 ng在實施例1-1或FBMA-Fc中製備之重組人類ROR1-Fc放入96孔微量滴定盤(Nunc-免疫盤, NUNC, USA)中，將其在4℃下塗佈隔夜。BCMA-Fc為用作陰性對照之蛋白質，其中人類BCMA蛋白質之細胞外域連接至人類Fc之重組蛋白質。將200  $\mu$ L 3% BSA放入各孔中，且在37℃下阻斷2小時。

【0327】 藉由用3% BSA 1:1混合來製備單株噬菌體上清液，且將100  $\mu$ L此混合物中之每一者裝載至孔中，且在37℃下反應2小時。在用300  $\mu$ L PBST洗滌5次之後，添加抗HA HRP結合抗體，在37℃下反應1小時，接著用PBST洗滌5次。添加100  $\mu$ L TMB(四甲基聯苯胺，Sigma，T0440)用於顯色，且接著添加50  $\mu$ L 1 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>以終止反應。在450 nm及650 nm下量測吸光度，且在用1  $\mu$ g/mL ROR1塗佈時，篩選其中吸光度在450 nm及650 nm下為10或更高的純系(圖1)。

【0328】 接著，將流式細胞測量術用於篩選結合至表現ROR1之細胞株之純系。具體來說，100  $\mu$ L之單株scFv上清液與過度表現ROR1之細

胞株(JeKo-1)反應，然後用PBS洗滌兩次。在4℃下與抗HA-FITC抗體(sigma, H7411)反應30分鐘之後，且用PBS洗滌兩次，接著懸浮於200 μL PBS中，將FACSCalibur流式細胞儀(BD Biosciences)用於篩選結合至JeKo-1細胞株之純系(圖2)。

【0329】 此過程篩選10種結合至重組人類ROR1蛋白之抗體純系(AB4、A2F2、A2F3、BA6、CC9、C2E3、DG6、D2B12、A2F2 M1及BA6 M1)及表現ROR1之細胞株。此等抗體中之每一者之重鏈可變區及輕鏈可變區之胺基酸序列及CDR序列如以下表中所示。

[表4a]

| 純系      | 重鏈可變(VH)之CDR序列 |           |                     |           |                      |           | VH        |
|---------|----------------|-----------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|-----------|
|         | CDR1           |           | CDR2                |           | CDR3                 |           |           |
|         | 序列             | SEQ ID NO | 序列                  | SEQ ID NO | 序列                   | SEQ ID NO | SEQ ID NO |
| AB4     | SYDMS          | 1         | WISPDGSGSIYYADS VKG | 6         | PTGRFDY              | 14        | 43        |
| A2F2    | DYYMS          | 2         | SISPDGSGNTYYADS VKG | 7         | NLRAFDY              | 15        | 44        |
| A2F3    | SYDMS          | 1         | WISPGGGSKYYAD SVKG  | 8         | VNGRFDY              | 16        | 45        |
| BA6     | NYDMS          | 3         | AIYHSGSSKYYAD SVKG  | 9         | GGNGAWDTGFDY         | 17        | 46        |
| CC9     | SYDMS          | 1         | GISHGSGNKYYAD SVKG  | 10        | RLSLRRRPSIYSD NAMDY  | 18        | 47        |
| C2E3    | NYAMS          | 4         | SISHNSGSTYYADS VKG  | 11        | FISARKSLGRSYSN GMDY  | 19        | 48        |
| DG6     | DYDMS          | 5         | VISPDGSGSIYYADS VKG | 12        | DVVECNMNPCSIY DNAMDY | 20        | 49        |
| D2B12   | NYDMS          | 3         | SISPSSGSSIYYADS VKG | 13        | APGWCQAPSCIY DNAMDY  | 21        | 50        |
| A2F2 M1 | DYYMS          | 2         | SISPDASNTYYADS VKG  | 96        | NLRAFDY              | 15        | 98        |
| BA6 M1  | NYDMS          | 3         | AIYHSGSSKYYAD SVKG  | 9         | GGNAAWDTGFDY         | 97        | 99        |

[表4b]

| 純系      | 輕鏈可變(VL)之CDR序列 |           |         |           |             |           | VL        |
|---------|----------------|-----------|---------|-----------|-------------|-----------|-----------|
|         | CDR1           |           | CDR2    |           | CDR3        |           |           |
|         | 序列             | SEQ ID NO | 序列      | SEQ ID NO | 序列          | SEQ ID NO | SEQ ID NO |
| AB4     | SGSSSNIGNNNVN  | 22        | YDNKRPS | 30        | GTWDASLSGYV | 38        | 51        |
| A2F2    | SGSSSNIGSNTVY  | 23        | ANSQRPS | 31        | GSWDYSLSGYV | 39        | 52        |
| A2F3    | SGSSSNIGNNNVS  | 24        | ADSHRPS | 32        | ATWDYSLSGYV | 40        | 53        |
| BA6     | SGSSSNIGSNDVS  | 25        | YDNNRPS | 33        | GAWDDSLSGYV | 41        | 54        |
| CC9     | TGSSSNIGNNAVN  | 26        | YDSNRPS | 34        | GAWDDSLSGYV | 41        | 55        |
| C2E3    | TGSSSNIGSNDYT  | 27        | ADSKRPS | 35        | GTWDYSLSGYV | 42        | 56        |
| DG6     | SGSSSNIGSNYVS  | 28        | DDSHRPS | 36        | GAWDDSLSGYV | 41        | 57        |
| D2B12   | SGSSSN1GNNDVS  | 29        | DDSQRPS | 37        | GAWDDSLSGYV | 41        | 58        |
| A2F2 M1 | SGSSSNIGSNTVY  | 23        | ANSQRPS | 31        | GSWDYSLSGYV | 39        | 52        |
| BA6 M1  | SGSSSNIGSNDVS  | 25        | YDNNRPS | 33        | GAWDDSLSGYV | 41        | 54        |

【0330】 編碼可變區之核酸序列及CDR序列以AB4、A2F2、A2F3、BA6、CC9、C2E3、DG6、D2B12、A2F2 M1及BA6 M1之順序被包括作為編碼以下全長重鏈及輕鏈之核酸序列之一部分：SEQ ID NO. 75 (重鏈)及SEQ ID NO. 83 (輕鏈)、SEQ ID NO. 76 (重鏈)及SEQ ID NO. 84 (輕鏈)、SEQ ID NO. 77 (重鏈)及SEQ ID NO. 85 (輕鏈)、SEQ ID NO. 78 (重鏈)及SEQ ID NO. 86 (輕鏈)、SEQ ID NO. 79 (重鏈)及SEQ ID NO. 87 (輕鏈)、SEQ ID NO. 80 (重鏈)及SEQ ID NO. 88 (輕鏈)、SEQ ID NO. 81 (重鏈)及SEQ ID NO. 89 (輕鏈)、SEQ ID NO. 82 (重鏈)及SEQ ID NO. 90 (輕鏈)、SEQ ID NO: 102 (重鏈)及SEQ ID NO. 84 (輕鏈)、SEQ ID NO: 103 (重鏈)及SEQ ID NO. 86 (輕鏈)。編碼核酸序列中恆定區之核酸序列為SEQ ID NO. 92(重鏈)及SEQ ID NO. 94(輕鏈)或SEQ ID NO.95(輕鏈)。

實施例2：抗ROR1 scFv至完整IgG形式之轉化及其產生

實施例2-1：抗ROR1 scFV至完整IgG形式之純系

【0331】 為了將實施例1中獲得的ROR1特異性單株噬菌體抗體中之

每一者之序列轉換成完整IgG形式，合成編碼實施例1中獲得的各別純系之重鏈及輕鏈可變區之核酸(Genotech，South Korea)。在合成編碼人類IgG1亞型之重鏈及輕鏈恆定區(分別為SEQ ID NO. 91及93)之基因之後，基因與編碼各別重鏈及輕鏈可變區之核酸連接。將編碼各別抗體之輕鏈及重鏈之核酸分別選殖至基於pcDNA3.1之表現載體中，獲得編碼在CHO-S哺乳動物細胞株中之抗體核酸之載體。

【0332】對於參考組，使用其中人類IgG1結合至習知抗ROR1抗體2A2之可變區(US 9,316,646)之嵌合體抗體。

【0333】用以下重鏈及輕鏈全長序列以AB4、A2F2、A2F3、BA6、CC9、C2E3、DG6、D2B12 A2F2 M1及BA6 M1之順序揭示了呈IgG形式之根據本發明之抗體：SEQ ID NO. 59 (重鏈)及SEQ ID NO. 67 (輕鏈)、SEQ ID NO. 60 (重鏈)及SEQ ID NO. 68 (輕鏈)、SEQ ID NO. 61 (重鏈)及SEQ ID NO. 69 (輕鏈)、SEQ ID NO. 62 (重鏈)及SEQ ID NO. 70 (輕鏈)、SEQ ID NO. 63 (重鏈)及SEQ ID NO. 71 (輕鏈)、SEQ ID NO. 64 (重鏈)及SEQ ID NO. 72 (輕鏈)、SEQ ID NO. 65 (重鏈)及SEQ ID NO. 73 (輕鏈)、SEQ ID NO. 66 (重鏈)及SEQ ID NO. 74 (輕鏈) SEQ ID NO: 100 (重鏈)及SEQ ID NO. 68 (輕鏈)、SEQ ID NO: 101 (重鏈)及SEQ ID NO. 70 (輕鏈)。

## 實施例2-2：抗ROR1 IgG抗體之表現

【0334】在CD-CHO (Gibco, 10743)培養基中將CHO-S細胞調節至 $1.5 \times 10^6$ 個細胞/毫升之濃度，接著在37°C下及8% CO<sub>2</sub>下培養1天。在DNA轉染當天，使用含有1% DMSO之CD-CHO培養基將生長至2.5至 $3 \times 10^6$ 個細胞/毫升之細胞製備至 $2.1 \times 10^6$ 個細胞/毫升之濃度，且接著在37

℃下及8% CO<sub>2</sub>下培養3小時。在3000 rpm下離心15分鐘之後，移除上清液，且將其再懸浮於含有25% FBS之RPMI 1640培養基中。此後，以每ml培養基1 μg之速率將表現實施例2-1之重鏈及輕鏈之載體稀釋於Opti-MEM培養基中，且以每ml培養基8 μg之速率稀釋PEI (Polysciences, 23966, 儲備濃度：1 mg/ml)。

【0335】 將載體及PEI混合物在室溫下固定10分鐘，然後置於含有如上所述製備之細胞之燒瓶中。在5% CO<sub>2</sub>、37℃及100 rpm下培養4小時之後，添加與培養物相同體積之CD-CHO，隨後在8% CO<sub>2</sub>、37℃及110 rpm下培養4天。

### 實施例2-3：抗ROR1 IgG抗體之分離及純化

【0336】 藉由穿過Mab選擇物(GE healthcare, 5 mL)使平衡緩衝液溶液(50 mM Tris-HCl, pH 7.5, 100 mM NaCl)平衡，使實施例3-2之培養液穿過管柱(Mab選擇物(GE healthcare, 5 mL)，使得所表現之抗體將結合至管柱。此後，在用50 mM Na-檸檬酸鹽(pH 3.4)及100 mM NaCl溶液洗脫之後，使用1 M Tris-HCl(pH 9.0)中和且獲得7.2之最終pH。緩衝劑溶液與PBS(磷酸鹽緩衝鹽水，pH 7.4)交換。

### 實施例3：抗ROR1 IgG抗體與ROR1之結合特異性之分析

#### 實施例3-1：抗ROR1 IgG抗體與ROR1抗原(細胞外域)之結合能力之分析(ELISA)

【0337】 如下分析在實施例2中製備及篩選之各別純系之IgG抗體與抗原之特異性結合能力。

【0338】 抗ROR1抗體-抗原結合親和力係使用基於ELISA之溶液結合分析來評估。具體來說，在4℃下用下文所描述之ROR1蛋白質以1

$\mu\text{g/ml}$ 於PBS溶液中之濃度塗佈96孔微量滴定盤(Nunc-免疫盤)，NUNC)16小時，且用3% BSA (牛血清白蛋白)阻斷非特異性結合位點2小時。此處，在人類ROR1之情況下，所用之ROR1蛋白為實施例1之ROR1-Fc或重組人類ROR1-His(Sino Biological, 13968-H08H)。如以上語句中所述，在ELISA中使用的ROR1-His為來自Sino Biological company (13968-H08H)之蛋白質，且使用實施例1之ROR1-His或重組小鼠ROR1蛋白(Acrobiosystems, RO1-M5221-100  $\mu\text{g}$ )。

【0339】隨後，在圖2中所陳述之濃度下添加在實施例3中所製備之抗ROR1抗體至96孔微量滴定盤，且如下使用ELISA分析結合能力。具體來說，在培育2小時之後，用含有0.05% Tween 20之PBS洗滌盤5次，然後將HRP-結合之Fab多株抗體試劑(Perce, 31414)稀釋至1:10,000且置於經洗滌之微量滴定盤中。在37°C下反應1小時之後，偵測結合至盤之ROR1抗體。在反應之後，使用TMB (四甲基聯苯胺, Sigma, T0440)進行顯色。使用0.5 mol/L硫酸停止酶反應，且使用微盤讀取器(Molecular Device)量測在450 nm及650 nm下之吸光度(450 nm-650 nm)。

【0340】結果展示於圖3a、圖3b及圖4中，且確認本發明之抗ROR1抗體以濃度依賴性方式結合於人類ROR1及小鼠ROR1。此外，當比較與小鼠ROR1蛋白質之交叉反應性時，發現根據本發明之ROR1抗體與用作參考組之2A2抗體相比具有優良的結合能力。

### **實施例3-2：量測抗ROR1 IgG抗體與細胞表面表現之ROR1抗原之特異性結合能力(FACS)**

【0341】對於抗體而言，對體內用作治療性抗體之特定抗原(例如其結合於在細胞表面處表現之抗原)來說至關重要。一些抗原將結合至經純

化之抗原，但將不結合至細胞表面表現之抗原。在此類情況下，甚至在體內投與抗體中，其無法結合至抗原，意謂抗體不能夠結合至表現抗原之細胞且治療性抗體等不能夠展現體內活性。

【0342】 因此，進行FACS分析以確認本發明之抗ROR1抗體結合於細胞表面表現之ROR1。

【0343】 對於此實驗，使用細胞株(圖5及圖7，分別)用ROR1基因短暫地(CHO-人類ROR1、CHO-人類ROR2、CHO-小鼠ROR1)或穩定(MC38-人類ROR1)轉染，以實現ROR1蛋白、ROR1-表現細胞株(JeKo-1, Mino)(圖6)非ROR1表現細胞株(MCF7)(圖6)之人工過度表現，且將FACSCalibur (BD Bioscience)裝置用於如下量測抗ROR1抗體及ROR1結合之程度。MCF7為不表現ROR1之陰性對照，且CHO-人類ROR2為表現人類ROR2之陰性對照。JeKo-1、Mino、CHO-人類ROR1、CHO-小鼠ROR1及MC38-人類ROR1均為表現人類ROR1或小鼠ROR1之所有細胞株。

【0344】 具體來說，在解離各細胞株且在PBS中洗滌之後，計數細胞之數目且將其調節至 $2 \times 10^5$ 個細胞/200  $\mu$ l PBS。然後，將在實施例3中製備之各別ROR1單株抗體自10  $\mu$ g/mL或10  $\mu$ g/mL稀釋5次，然後在4℃下反應1小時。在反應之後，將細胞在PBS中洗滌，接著將FITC標記之恆定區(Fc)特異性抗體(山羊抗人類IgG FITC結合物，Fc特異性，Sigma，F9512，濃度20 mg/ml)懸浮於2  $\mu$ l/ $1 \times 10^5$ 個細胞/200  $\mu$ l PBS中且在4℃下反應1小時。關於鑑別短暫地過度表現之人類ROR1、人類ROR2及小鼠ROR1之表現程度，使用市售之FACS分析抗體(抗ROR1: R&D Systems, FAB 2000G, 抗ROR2: R&D, FAB20641P)。在使細胞反應之後，在PBS中

洗滌細胞且使用FACSCalibur裝置分析細胞。陰性對照(2nd Ab)僅用FITC標記之恆定區(Fc)特異性抗體處理。對於對照組之偏移讀數(MFI比率：抗ROR1之MFI/2nd Ab之MFI)，比較用ROR1單株抗體處理之各別實驗組之偏移讀數。

【0345】 結果表示於圖5、圖6及圖7中。在結果中，發現本發明之抗ROR1抗體特異性地且以濃度依賴性方式結合於人類ROR1(圖6)，其最初在細胞中表現，且人類ROR1之細胞外域(圖5及圖7)在細胞中人工過度表現。

【0346】 此外，證實其不結合於家族蛋白質人類ROR2，且其具有與小鼠ROR1之物種間交叉反應性(圖5)。當比較細胞表面表現之小鼠ROR1之交叉反應性時，確認本發明之ROR1抗體與用作參考組之2A2抗體相比具有優良的結合程度(圖5)。

### 實施例3-3：量測抗ROR1 IgG抗體與細胞表面表現之ROR1抗原在各種癌症中之結合能力(FACS)

【0347】 因此，進行FACS分析以驗證本發明之抗ROR1抗體在各種類型之癌細胞株中結合於細胞表面表現之ROR1。ROR1在多種癌細胞中表現，不僅包括在血液癌症，如B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區域淋巴瘤(MZL)等中表現，亦在實體癌症，包括乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓

瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌及腎上腺癌等中表現。

【0348】對於此實驗，使用以下各種癌細胞株：AGS (ATCC CRL-1739™，人類胃腺癌)、NCI-N87 (ATCC CRL-5822™，人類胃癌)、MKN-28 (KCLB 80102，人類胃腺癌)、SNU-1750 (KCLB 01750，人類胃腺癌)、SNU-16 (ATCC CRL5974™，人類胃癌)、HCC1187 (ATCC CRL-2322™，人類乳癌TNM階段IIA級別3)、MDA-MB-231 ATCC HTB-26™，人類乳癌)、MDA-MB-468 (ATCC HTB-132™，人類乳癌)、HCC70 (ATCC CRL2315™，人類乳癌TNM階段IIIA，級別3)、HCC1143 (ATCC CRL-2321™，TNM階段IIA，級別3，原發性導管癌)、BT20(ATCC HTB-19™人類乳癌)、HCC1806 (ATCC CRL-2335™，人類乳癌TNM階段IIB級別2)、HCC1937 (ATCC CRL2336™，TNM階段IIB，級別3，原發性導管癌)、BT474 (ATCC HTB-20™，導管癌)、MCF7 (ATCC HTB-22™，乳癌轉移性部位)、H460 (ATCC HTB-177™，較大細胞肺癌)、A549 (ATCC CCL-185™，肺癌)、NCI-H1975 (ATCC CRL-5908™，非小細胞肺癌)、H1437 (ATCC CRL5872™階段1，腺癌小細胞肺癌)、Calu-6(ATCC HTB- 56™，間變性肺癌)、HCT116 (ATCC CCL-247™，結腸直腸癌)、DLD-1 (ATCC CCL-221™，杜克型C，結腸直腸腺癌)、HT29 (ATCC HTB-38™，結腸直腸腺癌)、697 (DSMZACC 42，急性骨髓母細胞白血病)、Kasumi-2 (ATCC CRL-2724™，急性骨髓母細胞白血病)、Mino (ATCC CRL3000™，套細胞淋巴瘤)、JeKo-1(ATCC CRL3006™，套細胞淋巴瘤)、Jurkat (ATCC TIB-152™，急性T細胞白血病)。FACS分析(FACSCalibur，BD Biosciences)用於分析本發明之抗ROR1抗體在以上細胞株中與ROR1之結合。

【0349】 具體來說，分離各別細胞株並在PBS中洗滌，然後計數細胞之數目且將其調節至 $2 \times 10^5$ 個細胞/200  $\mu$ l PBS。然後，其用10  $\mu$ g/mL實施例3中製備之ROR1單株抗體之純系名稱C2E3的抗體處理，且使其在4°C下反應1小時。在反應之後，將細胞在PBS中洗滌，接著將FITC標記之恆定區(Fc)特異性抗體(山羊抗人類IgG FITC結合物，Fc特異性，Sigma，F9512，濃度20 mg/ml)懸浮於2  $\mu$ l/ $1 \times 10^5$ 個細胞/200  $\mu$ l PBS中且在4°C下反應1小時。在反應之後，用PBS洗滌細胞且用FACSCalibur設備分析細胞。陰性對照僅用FITC標記恆定區(Fc)特異性抗體處理。為了比較個別癌細胞株之間的ROR1表現程度，指示用本發明之ROR1單株抗體(C2E3)處理之實驗組之經移位讀數除以對照組之經移位讀數之商(MFI比率：抗ROR1之MFI/2nd Ab之MFI)。

【0350】 結果顯示於圖8中。確認本發明之抗ROR1抗體結合於在來源於胃癌、乳癌、肺癌、結腸癌、急性淋巴細胞性白血病(ALL)及套細胞淋巴瘤(MCL)之各種癌細胞株中表現之ROR1。

#### 實施例4：量測抗ROR1 IgG抗體對ROR1之親和力

【0351】 將96孔黑色微量培養盤(greiner bio one)安放在生物傳感器托盤箱上，且將200  $\mu$ l 10X KB或DW添加至8孔中之每一者。然後將抗Penta His生物傳感器或8 AR2G生物傳感器(ForteBio, USA)插入至水合物中10分鐘。使用1×KB或10×KB將600  $\mu$ l之分析樣品稀釋至適當分析濃度之2倍或3倍至30至0.021 nM。為了固定抗原，用10×KB或乙酸鈉pH5緩衝液將重組人類ROR1-His (Sino Biological, 13968-H08H)稀釋至1  $\mu$ g/ML。在裝載步驟中，將浸沒固定於0.3 nm之臨限值下。進行結合分析3至10分鐘，且進行解離分析20分鐘。根據Octet程式模板，按順序將緩衝

液置於新的96孔黑色微量培養盤中。作為基線1，放置200  $\mu$ l 10X KB或DW。然後，添加200  $\mu$ l 1  $\mu$ l/mL之待裝載抗原，ROR1-HIS蛋白質中之每一者。作為基線2，放置200  $\mu$ l 10×KB或1×KB。然後，向各孔中添加30至0.021 nM之經稀釋抗體及200  $\mu$ l之10×KB緩衝液或1×KB對應於參考板料中之每一者。測試盤之溫度固定於30℃下。在引入所有樣品之後，啟動設備，且在完成分析之後，將結果上載至Octet Analysis 90軟體，其中KD值經由1:1擬合分析。結果展示於以下表6中。藉由經由Octet分析方法獲得KD值，證實抗ROR1抗體與ROR1抗原之較強結合潛力。

[表6] 量測抗ROR1 IgG抗體對ROR1之親和力

| 編號 | 純系    | KD(M)    | kon(1/Msec) | koff(1/sec) | Chi   | R^2   |
|----|-------|----------|-------------|-------------|-------|-------|
| 1  | AB4   | 6.39E-11 | 1.81E+06    | 1.16E-04    | 0.016 | 0.996 |
| 2  | A2F2  | 7.73E-11 | 1.53E+06    | 1.19E-04    | 0.106 | 0.997 |
| 3  | A2F3  | 2.40E-11 | 1.38E+06    | 3.31E-05    | 0.131 | 0.992 |
| 4  | BA6   | 9.37E-11 | 2.47E+06    | 2.31E-04    | 0.138 | 0.993 |
| 5  | C2E3  | 4.24E-10 | 5.46E+06    | 2.31E-03    | 0.176 | 0.966 |
| 6  | CC9   | 7.54E-10 | 7.31E+05    | 5.51E-04    | 0.200 | 0.992 |
| 7  | DG6   | 1.52E-10 | 2.23E+06    | 3.38E-04    | 0.506 | 0.964 |
| 8  | D2B12 | 8.03E-10 | 4.50E+05    | 3.61E-04    | 0.341 | 0.952 |

**實施例5：在小鼠腫瘤異種移植模型中分析抗ROR1 IgG抗體之癌症生長抑制功效**

【0352】 藉由將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現ROR1之人類套細胞淋巴瘤細胞株JeKo-1移植至重症綜合性免疫缺陷小鼠(SCID)來製備人類癌症異種移植小鼠。在異種移植之後，當腫瘤尺寸平均達到170 mm<sup>3</sup>(第1天)時，將小鼠分組，且以10 mg/kg使用1 mL注射器將5種類型之抗ROR-1抗體腹膜注射至小鼠中一週兩次，總共5次投與(第1、4、7、10及14天)。陰性對照組經腹膜投與10 mg/kg人類IgG1中之每一者(InVivoPlus人類IgG1同型對照、BioXCell、BP0297)一週兩次，總共5次投與，人類IgG1具有與ROR-1抗體之結構類似的結構。緊接在初始投與之前(第1天)、緊接在此後在各

投與日期投與之前，且在最後投與之後兩天(第16天)，量測移植至小鼠之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0353】 結果呈現於圖9a及圖9b。根據本發明之抗ROR-1抗體抑制癌症生長，且當結束實驗時，與人類IgG1抗體(HuIgG1)陰性對照相比，[根據本發明之抗體]之腫瘤生長抑制%(TGI%)為第16天，C2E3 360%、A2F2 289%、AB4 361%、BA6 317%及CC9 294%。發現根據本發明之抗ROR1抗體與HuIgG投與組相比具有統計顯著差異(單因素方差分析，P值<0.05)(圖9a)。體重量測結果(圖9b)未顯示投與組之間的顯著差異。如實施例3-1及實施例3-2中所陳述，本發明之抗ROR1抗體對小鼠ROR1抗原具有交叉反應性。因此，所投與之本發明之抗ROR1抗體可結合至由異種移植之人類罩蓋細胞淋巴瘤細胞株JeKo-1表現之人類ROR1，以及結合至由小鼠自身表現之小鼠ROR1。量測體重指示本發明之陰性對照組(HuIgG1)與抗ROR1抗體之間的體重的類似增加的趨勢，且此可稱為指示本發明之抗ROR1抗體之投與不誘導毒性。此等結果表明根據本發明之抗體可適用作癌症治療劑。

【0354】 在小鼠腫瘤異種移植模型中，發現本發明之所有5種ROR1抗體抑制癌症之生長。其中，如實施例6及圖10中所示，發現一些抗體(C2E3及AB4)在由抗人類Fc抗體多聚化時能夠誘導ROR1過度表現癌細胞株之自身活化細胞死亡。然而，各種癌症抑制機制為可能的，如誘導自身活化細胞死亡、抑制癌細胞之分裂及生長、抑制腫瘤血管生成及活化免疫細胞。因而，以下圖10之結果指示根據本發明之抗ROR1抗體中之每一者能夠經由不同作用機制在體內抑制癌症生長。

#### 實施例6：抗ROR1 IgG抗體誘發自身活化細胞死亡之能力的分析

【0355】 為了分析展現如實施例5中所示之腫瘤抑制能力之根據本發明之抗體的可能機制，分析其誘導細胞死亡之能力。

【0356】 為此目的，將ROR1過度表現細胞株JeKo-1離心以移除含有血清之培養基。在用PBS洗滌一次之後，使用無血清RPMI1640培養基將 $5 \times 10^6$ 個細胞接種於6孔盤之各孔中。將100  $\mu\text{g/mL}$ 根據本發明之抗ROR1抗體及300  $\mu\text{g/mL}$ 抗人類Fc抗體(Thermo Fisher, 31125)以1:1比率置於等效試管中，且在室溫下反應10分鐘，使得抗ROR1抗體藉由抗人類Fc抗體交聯。將150  $\mu\text{l}$ 混合物中之每一者置於含有15 ml培養基之孔中，使得所處理之抗體之最終量對於ROR1抗體為10  $\mu\text{l/mL}$ ，且對於抗人類Fc抗體為30  $\mu\text{l/mL}$ ，接著藉由在5%  $\text{CO}_2$ 及37°C下培養24小時來反應。

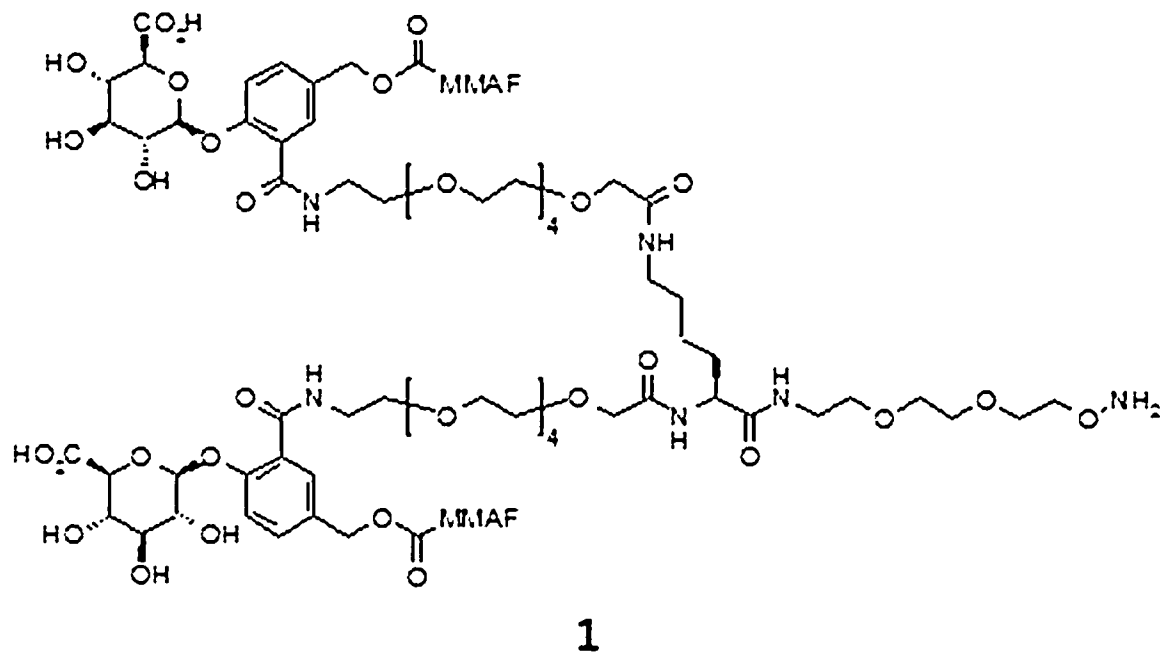
【0357】 接著，為了確認單獨的ROR1抗體與交聯抗ROR1抗體是否具有誘導自身活化細胞死亡之能力，收集各孔之細胞且用PBS洗滌一次。此後，使每一組與自身活化細胞死亡標記物膜聯蛋白V及細胞死亡標記物PI反應，且藉由FACS分析觀測到對該組進行染色之程度。

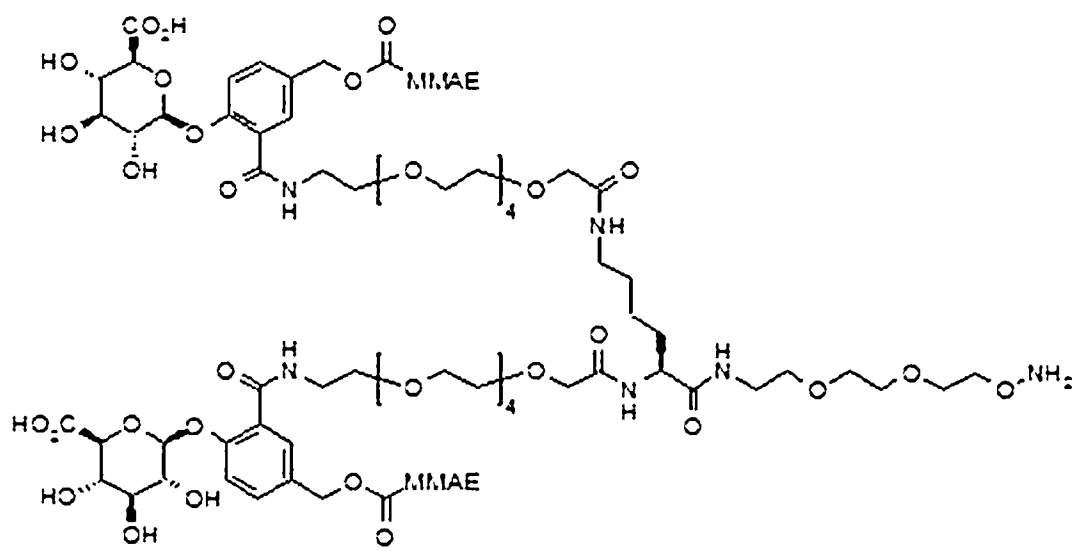
【0358】 結果展示於圖10中。在實驗結果中，對於用單獨抗ROR1抗體處理之組，未觀察到自身活化細胞死亡，但在一些抗ROR1抗體純系(C2E3及AB4)藉由抗人類Fc交聯之情況下，藉由膜聯蛋白V及PI之染色程度在對照組上增加。特定言之，就藉由自身活化細胞死亡標記物膜聯蛋白V染色來說，C2E3純系增加23%且AB4純系增加10%超過對照。為了看到誘導自身活化細胞死亡之此類能力為對ROR1具有特異性之反應，使用C2E3純系對不表現ROR1之細胞株U266進行相同方法以藉由膜聯蛋白V及PI檢查染色程度。已確認不表現ROR1細胞株U266不能夠誘導自身活化細胞死亡，證實一種交聯抗ROR1抗體誘導自身活化細胞死亡之能力為

ROR1特異性反應。抗體能夠在體內藉由經由其Fc區與Fc  $\gamma$ 受體結合而形成多聚體，且因此使用抗人類Fc抗體形成抗ROR1抗體多聚體可稱為表示類似於體內現象之病狀。以上分析結果涉及單一機制，其表明根據本發明之抗ROR1抗體可在ROR1過度表現癌細胞株中誘導自身活化細胞死亡。

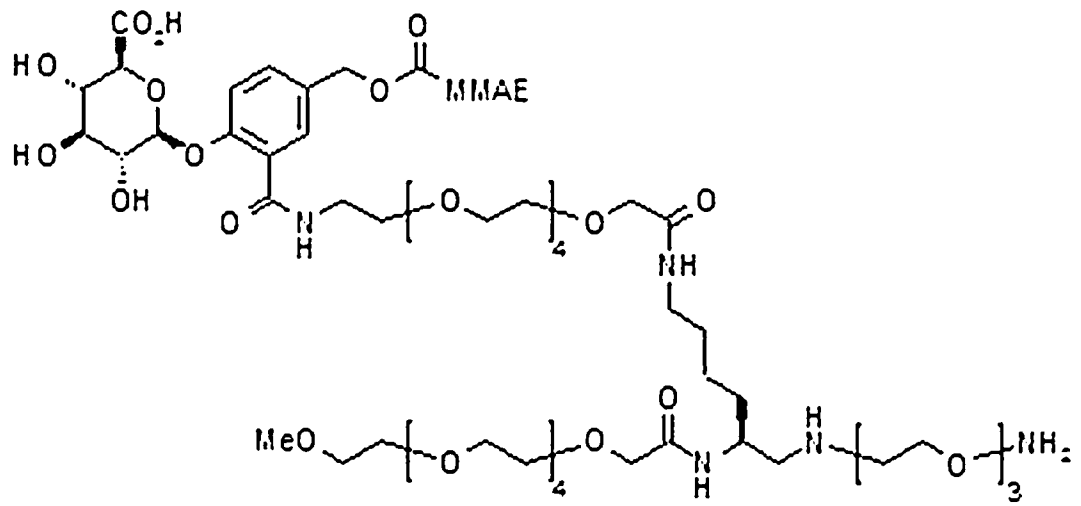
【0359】 應注意，藉由ROR1抗體之多聚化誘導癌細胞株之自身活化細胞死亡並非在所有類型之ROR 1抗體中觀察到的現象。舉例而言，在本發明之ROR1抗體與用作參考組之2A2抗體之間的BA6純系之情況下，此等細胞即使在由抗人類Fc抗體進行多聚化時亦不會誘導ROR1過度表現癌細胞株之自身活性細胞死亡。此表示根據本發明之ROR1抗體藉由不同作用機制具有癌細胞抑制能力。此差異可歸因於各別ROR1抗體所結合之抗原決定基之差異，但此理論並非其唯一闡釋。

### 實施例7：製備化合物1、2、3及4

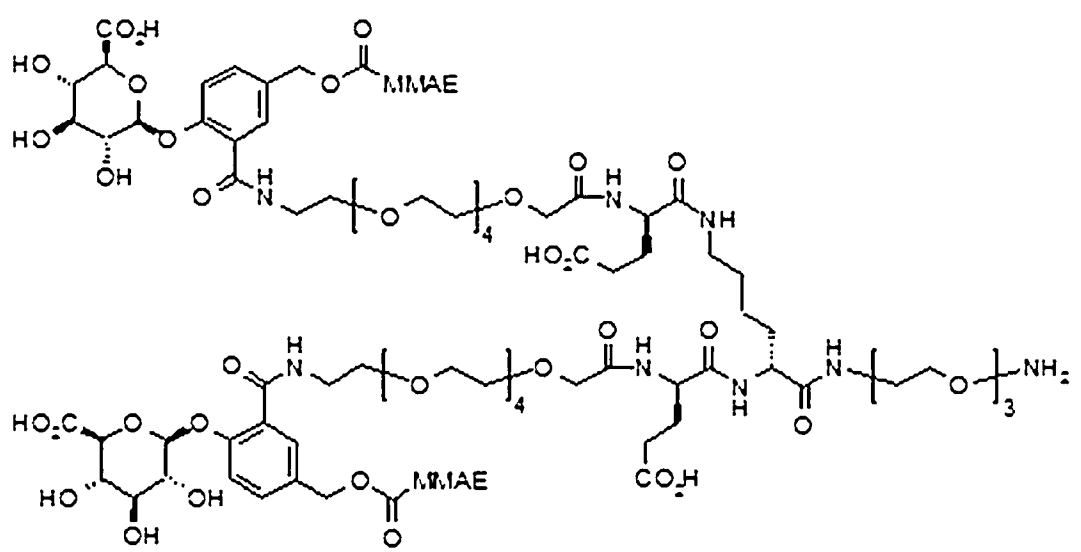




2



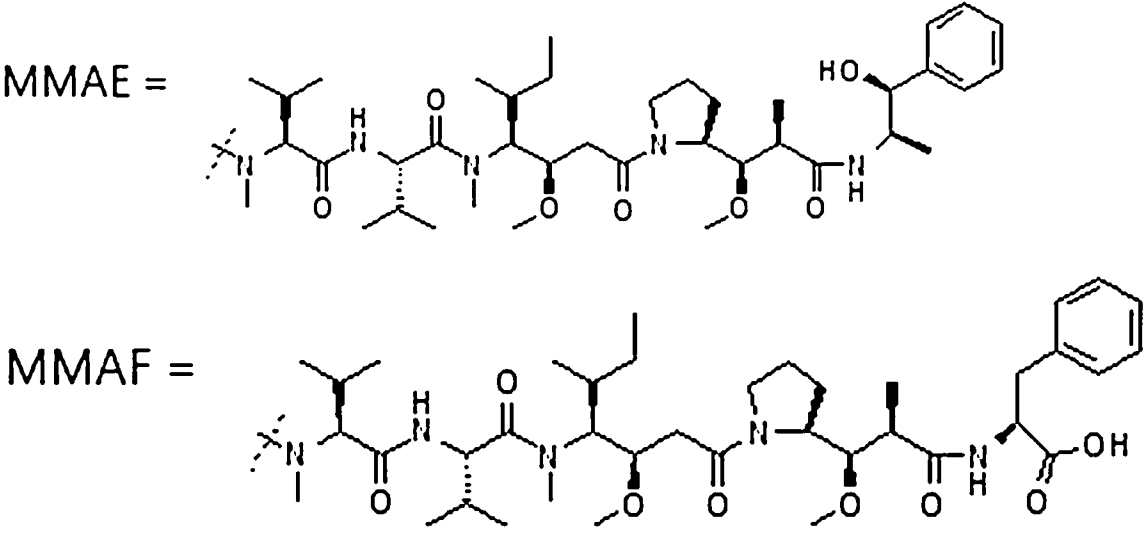
3



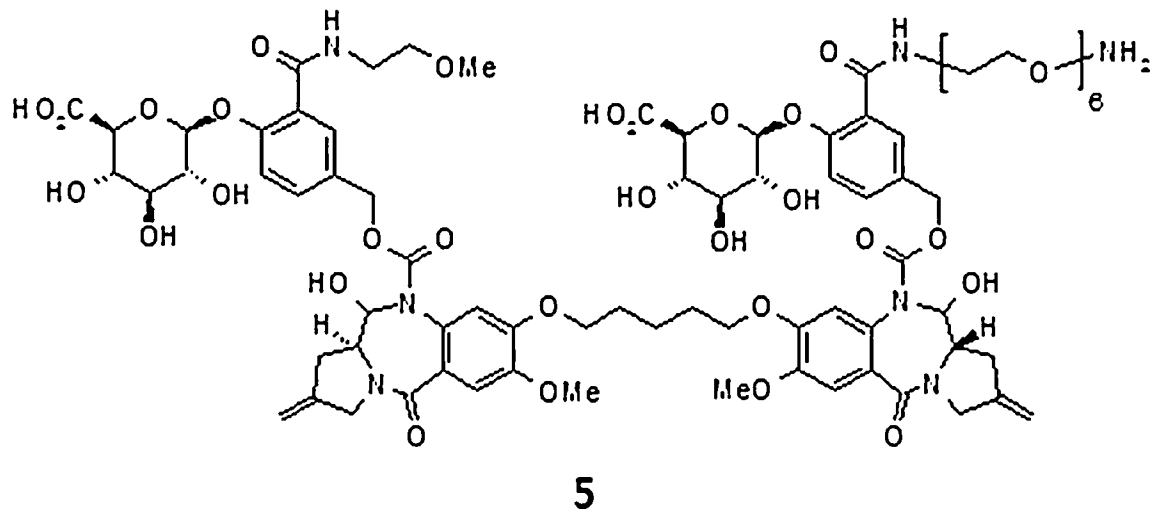
4

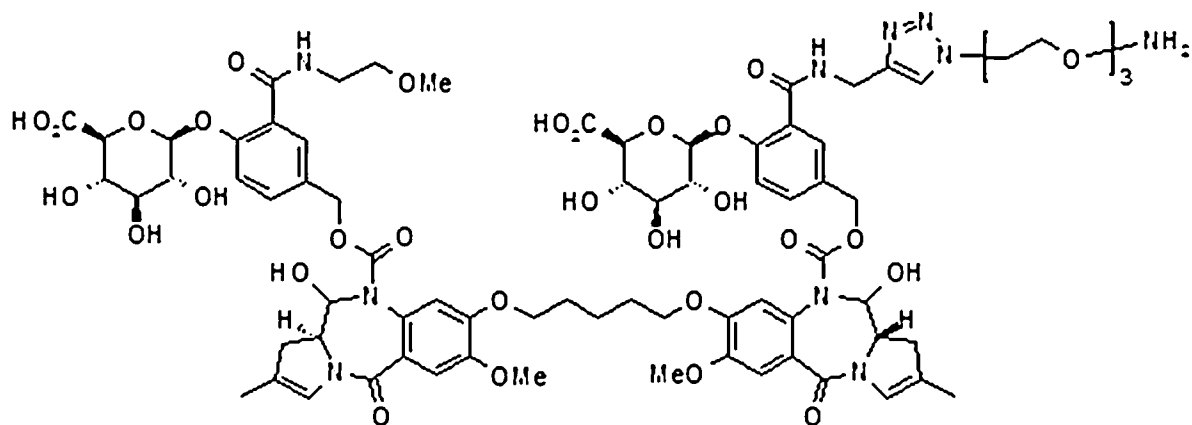
【0360】 使用專利WO 2017-089895中所陳述之方法製備以上化合物1、2、3及4。

【0361】 在以上化合物1、2、3及4中，MMAE或MMAF之結構如下：

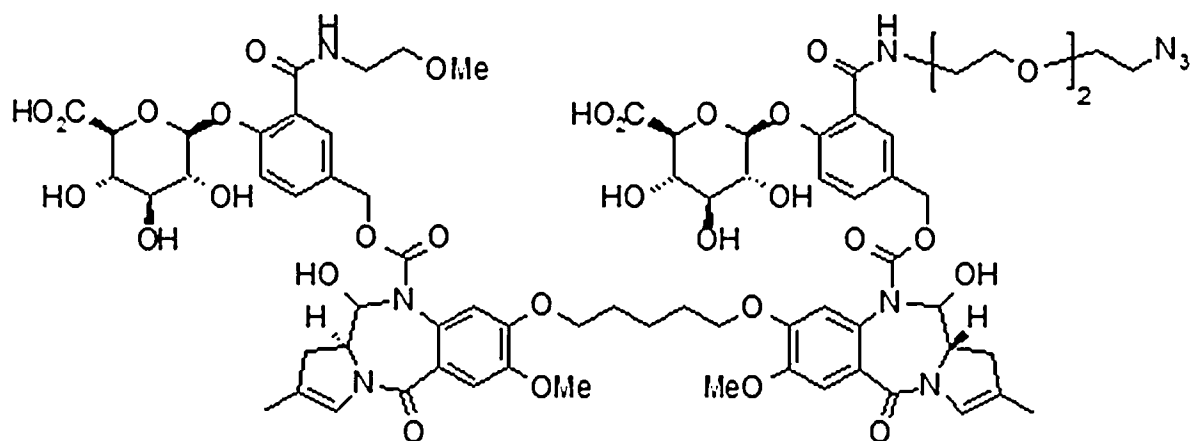


實施例8：製備化合物5、6及7





6



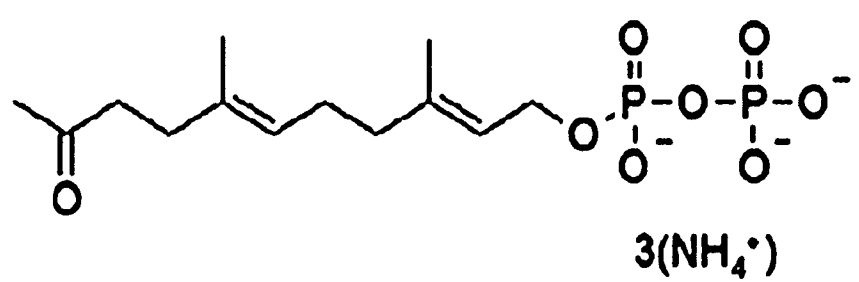
7

【0362】 使用韓國專利申請案第10-2018-0036895號中所陳述之方法製備以上化合物5、6及7。

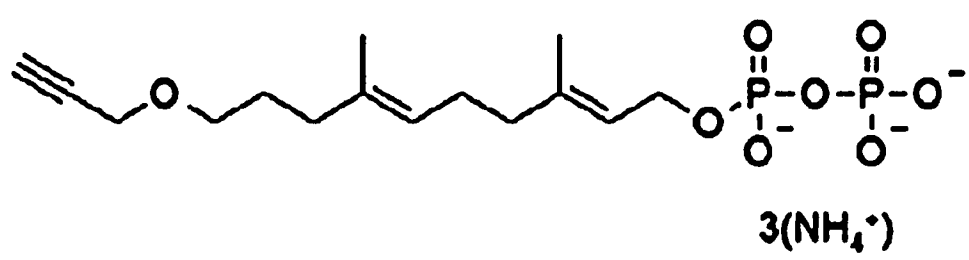
### 實施例9：製備ADC

【0363】 藉由以下兩個步驟製備ADC，且通常使用之LCB14-0511及LCB14-0606使用韓國公開專利第10-2014-0035393號中所陳述之方法製備。

【0364】 LCB14-0511及LCB14-0606之結構式如下：



**LCB14-0606**



**LCB14-0511**

**步驟1：製備異戊二烯基化抗體**

【0365】 製備本發明之ROR1單株抗體(C2E3)之異戊烯化反應混合物且使其在30℃下反應16小時。反應混合物由24 μM抗體、200 nM FTase (Calbiochem #344145)及含有0.144 mM LCB14-0511或LCB14-0606之緩衝溶液(50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM MgCl<sub>2</sub>、10 μM ZnCl<sub>2</sub>、0.144 mM DTT)構成。在反應完成之後，使用G25瓊脂糖凝膠管柱(AKTA純化器，GE healthcare)與PBS緩衝溶液平衡來脫鹽異戊二烯基化抗體。

【0366】 作為參考組抗體，使用其中人類IgG1結合至現有抗ROR1抗體2A2(US 9,316,646)之可變區之嵌合體抗體(2A2)。

**步驟2：藥物結合之方法**

<藉由𠵿鍵形成之結合>

【0367】 藉由混合100 mM乙酸鈉緩衝劑溶液pH 5.2、10重量% DMSO、20 μM抗體及200 μM連接子-藥物(在室內，來自實施例7及8之化合物1、2、3、4、5及7)，且在30℃下輕輕地攪拌，來製備用於異戊二烯基化抗體與連接子-藥物之間的𠵿結合形成反應之混合物。在反應6或24小

時之後，進行FPLC(AKTA純化器，GE healthcare)過程以移除所使用之過剩較小化合物。收集且濃縮蛋白質部分。

<藉由點擊反應之結合>

【0368】 藉由混合10% DMSO、20 μM抗體及200 μM連接子-藥物(在室內，來自實施例8之化合物6)、1 mM五水合硫酸銅(II)、2 mM(BimC4A)3(Sigma-Aldrich 696854)、10 mM抗壞血酸鈉及10 mM鹽酸胺基胍，在25℃下反應3小時，接著用20 mM EDTA處理且反應30分鐘來製備用於異戊二烯基化抗體與連接子-藥物之間的脗結合形成反應之混合物。在反應後，進行FPLC(AKTA純化器，GE healthcare)過程以移除所使用之過剩較小化合物。收集且濃縮蛋白質部分。

[表7]

所製備之ADC之列表

| ADC   | 抗體   | 異戊二烯基化基團   | 毒素   |
|-------|------|------------|------|
| ADC1  | C2E3 | LCB14-0000 | 化合物1 |
| ADC2  |      |            | 化合物2 |
| ADC3  |      |            | 化合物3 |
| ADC4  |      |            | 化合物4 |
| ADC5  |      |            | 化合物5 |
| ADC6  |      |            | 化合物6 |
| ADC7  | 2A2  | LCB14-0511 | 化合物7 |
| ADC8  |      | LCB14-0606 | 化合物1 |
| ADC9  |      |            | 化合物2 |
| ADC10 |      |            | 化合物3 |

實施例10：評估ADC特性

【0369】 使用實施例9中製備之ADC，分析根據本發明之ADC之特性。

【0370】 為此目的，進行疏水相互作用層析-高效液相層析(HIC-HPLC)分析。使用苯基-5PW管柱(7.5×75mm，10 μm，Tosoh生物科學，

USA)使ADC經歷疏水相互作用層析-高效液相層析。將含有1.5 M硫酸銨之50 mM磷酸鉀緩衝溶液(pH 7.0)用作緩衝溶液A，將含有30%乙腈之50 mM磷酸鉀緩衝溶液(pH 7.0)用作緩衝溶液B，且70% A及30% B穩定為初始條件。使用70% A/30% B相較於10% A/90% B線性梯度，進行洗脫持續下一25分鐘，其中5分鐘額外洗脫在10% A/90% B下。流動速率及溫度分別設置為1.0 ml/min及25°C。此後為在254及280 nm下偵測。使用ROR1抗體，且將異戊二烯基化ROR1抗體用作參考組。

【0371】 另外，進行尺寸排阻層析-高效液相層析(SEC-HPLC)分析。使用SWXL保護管柱(6.0×40 mm，Tosoh生物科學，USA)及G3000SWx1管柱(7.8×300 mm，5 μm，Tosoh生物科學，USA)在ADC上進行尺寸排阻層析-高效液相層析。使用含有250 mM氯化磷酸鉀及15%異丙醇作為移動相之200 mM磷酸鉀緩衝溶液(pH 7.0)，在0.5 ml/min流動速率及25°C之條件下進行分析30分鐘。此後為在254及280 nm下偵測。使用ROR1抗體，且將異戊二烯基化ROR1抗體用作參考組。

【0372】 在實施例9中製備之ADC當中分析ADC2及ADC5之特性的結果表示在圖11a及圖11b中。

### 實施例11：體外細胞毒性評估

【0373】 量測在實施例9中製備之ADC之癌細胞株細胞增殖抑制活性。

【0374】 為此目的，使用市售之癌細胞株(Mino、Jeko-1、REC-1、H2228、NCIN87、HCC1806、MDA-MB-231、MCF-7及Daudi細胞株)。在96孔盤中，用4,000至5,000個各別癌細胞株接種各孔。在培養24小時之後，其以0.0015至10.0 nM之濃度用表8中之ADC處理(連續稀釋三

次)。72小時後，使用WST-8 (Dojindo Molecular Technology Inc.)染料量測活細胞之數目。

【0375】 結果在以下表8中陳述。在過度表現ROR1之癌細胞株中，確認本發明之抗ROR1單株抗體具有比與習知抗ROR1抗體結合之ADC(ADC 8、ADC 9及ADC 10)更優良的細胞毒性。此外，證實與基於奧瑞他汀(auristatin)之ADC相比，基於吡咯并苯并二氮呋之ADC展現強細胞毒性。

[表8]

ADC樣本之細胞毒性比較

|             | Jeko-1                | MDA-MB-231 | H2228  | HCC1806 | MCF-7  |
|-------------|-----------------------|------------|--------|---------|--------|
| Ag含量(MIF倍數) | 13                    | 11.2       | 9.4    | 2.7     | 1      |
| 測試樣品        | IC <sub>50</sub> [pM] |            |        |         |        |
| ADC1        | 2,067                 | n.d.       | n.d.   | n.d.    | -      |
| ADC8        | n.d                   | n.d.       | n.d.   | -       | -      |
| ADC2        | 2,909                 | 10,276     | 11,587 | 15,526  | 12,567 |
| ADC9        | 7,259                 | 17,806     | 19,500 | 23,583  | 32,049 |
| ADC5        | 247                   | 243        | n.d.   | 5,092   | -      |
| ADC10       | 481                   | ~1,000     | n.d.   | 23,430  | -      |

\*n.d：隨濃度增加而觀察到的細胞毒性，但細胞在最大濃度下不完全死亡，且可能不發現IC50值。

\*-：在最大濃度下顯現弱或無細胞毒性。

\*N/A：無數據

實施例12：體內癌症生長抑制功效之分析

實施例12-1：用表現ROR1之乳癌細胞株移植之小鼠模型中ADC之癌症生長抑制功效的分析

【0376】 將1×10<sup>7</sup>個細胞/頭表現人類ROR-1乳癌細胞株MDA-MB-468移植至雌性Balb/C裸小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到166 mm<sup>3</sup>時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所

製備之1 mg/kg ADC5靜脈內注射至小鼠中。在對照組中，10 ml/kg PBS經靜脈內注射至小鼠中。

【0377】緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後56天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0378】且將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現人類ROR-1乳癌細胞株MDA-MB-231移植至嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到110 mm<sup>3</sup>時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所製備之0.5、1.0或2.0 mg/kg ADC5靜脈內注射至小鼠中一次，或將0.33 mg/kg ADC5靜脈內注射每週兩次，總共三次(第1天、第7天以及第14天)。在對照組中，10 ml/kg PBS經靜脈內注射至小鼠中。緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後22天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0379】且將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現人類ROR-1乳癌細胞株HCC1187移植至嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到110 mm<sup>3</sup>時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所製備之1.25或0.31 mg/kg ADC5靜脈內注射至小鼠中一次，或靜脈內注射3.75 mg/kg ADC2一次。在對照組中，10 ml/kg PBS經靜脈內注射至小鼠中。緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後41天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0380】結果在圖12、圖13及圖14中陳述。確認本發明之ADC在表現ROR1之乳癌細胞株之移植小鼠模型中抑制癌症生長。

**實施例12-2：用表現ROR1之乳癌細胞株移植之小鼠模型中ADC之癌症生長抑制功效的分析**

【0381】 將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現人類ROR-1肺癌細胞株Calu -3移植至雌性Balb/C裸小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到 $184 \text{ mm}^3$ 時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所製備之 $3 \text{ mg/kg}$  ADC2靜脈內注射至小鼠中一次，或將實施例9中所製備之 $0.25$ 或 $1.0 \text{ mg/kg}$  ADC5靜脈內注射一次。在對照組中， $10 \text{ ml/kg}$  PBS經靜脈內注射至小鼠中。緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後35天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0382】 結果在圖15中陳述。確認本發明之ADC在表現ROR1之肺癌細胞株之移植小鼠模型中抑制癌症生長。

#### 實施例12-3：用表現ROR1之套細胞淋巴瘤細胞株移植之小鼠模型中ADC之癌症生長抑制功效的分析

【0383】 將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現人類ROR-1套細胞淋巴瘤細胞株Jeko -1移植至嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到 $110 \text{ mm}^3$ 時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所製備之 $3 \text{ mg/kg}$  ADC2靜脈內注射至小鼠中一次，或將實施例9中所製備之 $0.25$ 或 $1.0 \text{ mg/kg}$  ADC5靜脈內注射一次。在對照組中， $10 \text{ ml/kg}$  PBS經靜脈內注射至小鼠中。緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後33天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0384】 結果在圖16中陳述。確認本發明之ADC在表現ROR1之套細胞淋巴瘤細胞株之移植小鼠模型中抑制癌症的生長。

#### 實施例12-4：比較用表現ROR1之套細胞淋巴瘤細胞株移植之小鼠模型中ADC之癌症生長抑制功效的分析

【0385】 比較取決於包含ADC之抗體及藥物之癌症生長抑制功效。

【0386】 為此目的，將 $1 \times 10^7$ 個細胞/頭表現人類ROR-1套細胞淋巴瘤細胞株Calu-3移植至嚴重聯合免疫缺陷(SCID)小鼠以製備人類癌症移植之小鼠。在移植之後，當腫瘤尺寸平均達到 $110 \text{ mm}^3$ 時(第1天)，將小鼠分組，且將實施例9中所製備之 $1 \text{ mg/kg}$ 或 $4 \text{ mg/kg}$  ADC2(C2 MMAE)或ADC9(2A2 MMAE) 靜脈內注射至小鼠中一次，或將實施例9中所製備之 $0.25$ 或 $1.0 \text{ mg/kg}$  ADC5(dPBD-ADC)或ADC10(2A2 dPBD)靜脈內注射一次。在對照組中， $10 \text{ ml/kg}$  PBS經靜脈內注射至小鼠中。緊接在第一次投與之前(第1天)，且以規則間隔此後37天，量測移植至小鼠中之腫瘤尺寸及小鼠之體重。

【0387】 結果在圖17中陳述。與本發明之抗ROR1單株抗體結合之ADC經證實具有比與習知抗ROR1抗體結合之ADC(ADC 9及ADC 10)優良的癌症生長抑制功效。此外，證實與基於奧瑞他汀之ADC相比，基於吡咯并苯并二氮呋之ADC展現更強的癌症生長抑制。

【序列表】

<110> 韓商樂高化學生物科學股份有限公司(LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC.)  
韓商ABL生物公司(ABL Bio Inc.)

<120> 包含與抗人類ROR1抗體結合之抗體的抗體-藥物結合物及其用途

<130> TW 109128698

<150> KR 10-2019-0109807

<151> 2019-09-04

<160> 103

<170> KopatentIn 3.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈CDR1

<400> 1

Ser Tyr Asp Met Ser  
1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈CDR1

<400> 2

Asp Tyr Tyr Met Ser  
1 5

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>  
<223>     合成：重鏈CDR1

<400>     3  
Asn Tyr Asp Met Ser  
1                   5

<210>     4  
<211>     5  
<212>     PRT  
<213>     人工序列

<220>  
<223>     合成：重鏈CDR1

<400>     4  
Asn Tyr Ala Met Ser  
1                   5

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

<220>  
<223>     合成：重鏈CDR1

<400>     5  
Asp Tyr Asp Met Ser  
1                   5

<210>     6  
<211>     17  
<212>     PRT  
<213>     人工序列

<220>  
<223>     合成：重鏈CDR2

<400>     6  
Trp Ile Ser Pro Asp Ser Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1                   5                   10                   15

Gly

<210> 7  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 7  
Ser Ile Ser Pro Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 8  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 8  
Trp Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 9  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 9  
Ala Ile Tyr His Ser Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 10  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 10  
Gly Ile Ser His Gly Ser Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 11  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 11  
Ser Ile Ser His Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15

Gly

<210> 12  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 12  
Val Ile Ser Pro Asp Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

151051

Gly

<210> 13  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR2

<400> 13  
Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 14  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 14  
Pro Thr Gly Arg Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 15  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 15  
Asn Leu Arg Ala Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 16  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 16  
Val Asn Gly Arg Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 17  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 17  
Gly Gly Asn Gly Ala Trp Asp Thr Gly Phe Asp Tyr  
1 5 10

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

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 18  
Arg Leu Ser Leu Arg Arg Arg Pro Ser Tyr Tyr Ser Asp Asn Ala Met  
1 5 10 15

Asp Val

<210> 19  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 19  
Phe Ile Ser Ala Arg Lys Ser Leu Gly Arg Ser Tyr Ser Asn Gly Met  
1 5 10 15

Asp Val

<210> 20  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 20  
Asp Val Val Glu Cys Asn Met Asn Pro Cys Ser Tyr Asp Asn Ala Met  
1 5 10 15

Asp Val

<210> 21  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈CDR3

<400> 21  
Ala Pro Gly Trp Cys Gln Ala Pro Ser Cys Tyr Tyr Asp Asn Ala Met  
1 5 10 15

Asp Val

<210> 22  
<211> 13  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈CDR1

<400> 22

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Asn Val Asn  
1 5 10

<210> 23

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈CDR1

<400> 23

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Tyr  
1 5 10

<210> 24

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈CDR1

<400> 24

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Asn Val Ser  
1 5 10

<210> 25

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈CDR1

<400> 25

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Ser

1

5

10

<210>

26

<211>

13

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

合成：輕鏈CDR1

<400>

26

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Ala Val Asn

1 5 10

<210>

27

<211>

13

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

合成：輕鏈CDR1

<400>

27

Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Asp Val Thr

1 5 10

<210>

28

<211>

13

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

合成：輕鏈CDR1

<400>

28

Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Ser

1 5 10

<210>

29

<211>

13

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR1

<400> 29  
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn Asp Val Ser  
1 5 10

<210> 30  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 30  
Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 31  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 31  
Ala Asn Ser Gln Arg Pro Ser  
1 5

<210> 32  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 32  
Ala Asp Ser His Arg Pro Ser  
1 5

<210> 33  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 33  
Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser  
1 5

<210> 34  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 34  
Tyr Asp Ser Asn Arg Pro Ser  
1 5

<210> 35  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 35  
Ala Asp Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 36  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 36  
Asp Asp Ser His Arg Pro Ser  
1 5

<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR2

<400> 37  
Asp Asp Ser Gln Arg Pro Ser  
1 5

<210> 38  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR3

<400> 38  
Gly Thr Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 39  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR3

<400> 39  
Gly Ser Trp Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 40

<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR3

<400> 40  
Ala Thr Trp Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 41  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR3

<400> 41  
Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 42  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈CDR3

<400> 42  
Gly Thr Trp Asp Tyr Ser Leu Ser Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 43  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400>43

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

15105

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

202530

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

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

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Pro Thr Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100105110

Thr Val Ser Ser

115

<210>44

<211>116

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈可變區

<400>44

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

15105

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

202530

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

Ser Ser Ile Ser Pro Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65707580

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

Ala Lys Asn Leu Arg Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val  
100 105 110

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 45  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 45  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

Ser Trp Ile Ser Pro Gly Gly Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

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

Thr Val Ser Ser  
115

<210> 46  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 46  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
  
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
  
Ser Ala Ile Tyr His Ser Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
  
Ala Arg Gly Gly Asn Gly Ala Trp Asp Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110  
  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 47  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 47  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
  
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45

Ser Gly Ile Ser His Gly Ser Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Arg Leu Ser Leu Arg Arg Arg Pro Ser Tyr Tyr Ser Asp Asn  
100 105 110

Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 48  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 48  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser His Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Lys Phe Ile Ser Ala Arg Lys Ser Leu Gly Arg Ser Tyr Ser Asn  
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

125

<210> 49  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 49  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30  
  
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
  
Ser Val Ile Ser Pro Asp Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
  
Ala Arg Asp Val Val Glu Cys Asn Met Asn Pro Cys Ser Tyr Asp Asn  
100 105 110  
  
Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 50  
<211> 128  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈可變區

<400> 50  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr  
20 25 30  
  
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
  
Ser Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser  
50 55 60  
  
Val Lys Gly Arg Phe 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 Val Tyr Tyr  
85 90 95  
  
Cys Ala Lys Ala Pro Gly Trp Cys Gln Ala Pro Ser Cys Tyr Tyr Asp  
100 105 110  
  
Asn Ala Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 51  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 51  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30  
  
Asn Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
  
Ile Tyr Tyr Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Ala Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 52  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 52  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Pro Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

Thr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Ala Asn Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ser Trp Asp Tyr Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 53  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 53  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30  
  
Asn Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
  
Ile Tyr Ala Asp Ser His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80  
  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Tyr Ser Leu  
85 90 95  
  
Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 54  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 54  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30  
  
Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
  
Ile Tyr Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 55  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 55  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45

Ile Tyr Tyr Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 56  
<211> 111  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>

I876517

<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 56

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

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

Ile Tyr Ala Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Tyr Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

<210> 57

 $\langle 211 \rangle$       111

<212> PRT

### <213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 57

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn  
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asp Ser His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

I876517

65                      70                      75                      80  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
                        85                      90                      95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

|       |      |
|-------|------|
| <210> | 58   |
| <211> | 111  |
| <212> | PRT  |
| <213> | 人工序列 |

<220>  
<223> 合成：輕鏈可變區

<400> 58  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly  
100 105 110

|       |      |
|-------|------|
| <210> | 59   |
| <211> | 446  |
| <212> | PRT  |
| <213> | 人工序列 |

<220>  
<223> 合成：重鏈

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--|
| <400> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 59 |  |
| Glu   | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |    |  |
| 1     |     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |    |  |
| Ser   | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Ser | Tyr |    |  |
|       |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |    |  |
| Asp   | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |    |  |
|       |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |    |  |
| Ser   | Trp | Ile | Ser | Pro | Asp | Ser | Gly | Ser | Ile | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |    |  |
|       |     |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |    |  |
| Lys   | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |    |  |
|       |     |     |     | 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |    |  |
| Leu   | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |    |  |
|       |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |    |  |
| Ala   | Arg | Pro | Thr | Gly | Arg | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |    |  |
|       |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |    |  |
| Thr   | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala |    |  |
|       |     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |    |  |
| Pro   | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu |    |  |
|       |     |     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |    |  |
| Val   | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly |    |  |
|       |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |    |  |
| Ala   | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser |    |  |
|       |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |    |  |
| Gly   | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu |    |  |
|       |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |    |  |
| Gly   | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr |    |  |
|       |     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |    |  |
| Lys   | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr |    |  |
|       |     |     |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |    |  |
| Cys   | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |    |  |
|       |     |     |     | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |    |  |
| Leu   | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro |    |  |
|       |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |    |  |

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 60  
<211> 446  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 60  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

|     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|
| 1   | 5   | 10  | 15  |
| Ser | Leu | Arg | Leu |
| Ser | Cys | Ala | Ala |
| Ser | Gly | Phe | Thr |
| Phe | Ser | Asp | Tyr |
| 20  | 25  | 30  |     |
| Tyr | Met | Ser | Trp |
| Val | Arg | Gln | Ala |
| Pro | Gly | Lys | Gly |
| Leu | Glu | Trp | Val |
| 35  | 40  | 45  |     |
| Ser | Ser | Ile | Ser |
| Pro | Asp | Gly | Ser |
| Asn | Thr | Tyr | Tyr |
| Ala | Asp | Ser | Val |
| 50  | 55  | 60  |     |
| Lys | Gly | Arg | Phe |
| Thr | Ile | Ser | Arg |
| Asp | Asn | Ser | Lys |
| Asn | Thr | Leu | Tyr |
| 65  | 70  | 75  | 80  |
| Leu | Gln | Met | Asn |
| Ser | Leu | Arg | Ala |
| Glu | Asp | Thr | Ala |
| Val | Tyr | Tyr | Cys |
| 85  | 90  | 95  |     |
| Ala | Lys | Asn | Leu |
| Arg | Ala | Phe | Asp |
| Tyr | Trp | Gly | Gln |
| Gly | Thr | Leu | Val |
| 100 | 105 | 110 |     |
| Thr | Val | Ser | Ser |
| Ala | Ser | Thr | Lys |
| Gly | Pro | Ser | Val |
| Phe | Pro | Leu | Ala |
| 115 | 120 | 125 |     |
| Pro | Ser | Ser | Lys |
| Ser | Thr | Ser | Gly |
| Gly | Thr | Ala | Ala |
| Leu | Gly | Cys | Leu |
| 130 | 135 | 140 |     |
| Val | Lys | Asp | Tyr |
| Phe | Pro | Glu | Pro |
| Val | Thr | Val | Ser |
| Trp | Asn | Ser | Gly |
| 145 | 150 | 155 | 160 |
| Ala | Leu | Thr | Ser |
| Gly | Val | His | Thr |
| Phe | Pro | Ala | Val |
| Leu | Gln | Ser | Ser |
| 165 | 170 | 175 |     |
| Gly | Leu | Tyr | Ser |
| Leu | Ser | Ser | Val |
| Val | Thr | Val | Pro |
| Ser | Ser | Ser | Leu |
| 180 | 185 | 190 |     |
| Gly | Thr | Gln | Thr |
| Tyr | Ile | Cys | Asn |
| Val | Asn | His | Lys |
| Pro | Ser | Asn | Thr |
| 195 | 200 | 205 |     |
| Lys | Val | Asp | Lys |
| Lys | Val | Glu | Pro |
| Lys | Ser | Cys | Asp |
| Lys | Thr | His | Thr |
| 210 | 215 | 220 |     |
| Cys | Pro | Pro | Cys |
| Pro | Ala | Pro | Glu |
| Leu | Leu | Gly | Gly |
| Pro | Ser | Val | Phe |
| 225 | 230 | 235 | 240 |
| Leu | Phe | Pro | Pro |
| Lys | Pro | Lys | Asp |
| Thr | Leu | Met | Ile |
| Ser | Arg | Thr | Pro |
| 245 | 250 | 255 |     |
| Glu | Val | Thr | Cys |
| Val | Val | Val | Asp |
| Val | Ser | His | Glu |
| Asp | Pro | Glu | Val |
| 260 | 265 | 270 |     |

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val  
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly  
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp  
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 61  
<211> 446  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 61  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val |
|     | 355 |     |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
| Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |
| Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |
|     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |

<210> 62  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

|                                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 62                                                        |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu                                                             | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1                                                               |     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |
| Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 20                                                              |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |
| Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 35                                                              |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Ala | Ile | Tyr | His | Ser | Gly | Ser | Ser | Lys | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| 50  |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |     |     |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala | Arg | Gly | Gly | Asn | Gly | Ala | Trp | Asp | Thr | Gly | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |
| Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | 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> 63  
<211> 457  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 63  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30

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

Ser Gly Ile Ser His Gly Ser Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

325

330

335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

340345350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

355360365

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

370375380

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

385390395400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

405410415

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

420425430

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

435440445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

450455

<210>64

<211>457

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈

<400>64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

202530

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

Ser Ser Ile Ser His Asn Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 65  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |    |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |    |
| Ala | Lys | Phe | Ile | Ser | Ala | Arg | Lys | Ser | Leu | Gly | Arg | Ser | Tyr | Ser | Asn |    |
|     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |    |
| Gly | Met | Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala |    |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |    |
| Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser |    |
|     |     | 130 |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |    |
| Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe |    |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |    |
| Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly |    |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |    |
| Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu |    |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |    |
| Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr |    |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |    |
| Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys |    |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |    |
| Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro |    |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |    |
| Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |    |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |    |
| Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val |    |
|     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |    |
| Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr |    |
|     |     | 275 |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |    |
| Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu |    |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |    |
| Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His |    |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |    |
| Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys |    |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |    |

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450 455

<210> 65  
<211> 457  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 65  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr  
20 25 30

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

Ser Val Ile Ser Pro Asp Gly Gly Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Ala | Arg | Asp | Val | Val | Glu | Cys | Asn | Met | Asn | Pro | Cys | Ser | Tyr | Asp | Asn |  |
|     |     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |  |
| Ala | Met | Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala |  |
|     |     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |  |
| Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser |  |
|     |     |     |     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |  |
| Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe |  |
|     |     |     |     | 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |  |
| Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |
| Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu |  |
|     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |  |
| Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr |  |
|     |     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |  |
| Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys |  |
|     |     |     |     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |  |
| Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro |  |
|     |     |     |     | 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |  |
| Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val |  |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |  |
| Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr |  |
|     |     |     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |  |
| Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu |  |
|     |     |     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |  |
| Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His |  |
|     |     |     |     | 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |  |
| Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys |  |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |
| Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln |  |
|     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |  |

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met  
355 360 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
385 390 395 400

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
405 410 415

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
450 455

<210> 66  
<211> 458  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 66  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Ser Gly Ser Ser Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser  
50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe 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 Val Tyr Tyr  
85 90 95

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Cys | Ala | Lys | Ala | Pro | Gly | Trp | Cys | Gln | Ala | Pro | Ser | Cys | Tyr | Tyr | Asp |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |
| Asn | Ala | Met | Asp | Val | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |
| Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |
| Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |
| Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |
| Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp |
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |
| Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn |
| 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |
| Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly |
| 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Glu | Glu |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |     |     |  |
| Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr |  |
| 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe |  |
| 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn |  |
| 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |     |     |  |
| Val | Phe | Ser | Cys | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr |  |
| 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Lys | Ser | Leu | Ser | Leu | Ser | Pro | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |  |
| 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

- <210> 67
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成：輕鏈

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| <400> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 67 |
| Gln   | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Ala | Ser | Gly | Thr | Pro | Gly | Gln |    |
| 1     |     |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |    |
| Arg   | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Ser | Gly | Ser | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Asn |    |
|       |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |    |
| Asn   | Val | Asn | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |    |
|       |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |    |
| Ile   | Tyr | Tyr | Asp | Asn | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |    |
|       | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |    |
| Gly   | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Ser | Leu | Ala | Ile | Ser | Gly | Leu | Arg |    |
| 65    |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |    |
| Ser   | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Ala | Ser | Leu |    |
|       |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |    |
| Ser   | Gly | Tyr | 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 | Val | Ala | Pro | Ala | Glu | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

- <210> 68
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成：輕鏈

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| <400> |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 68 |
| Gln   | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Pro | Ala | Ser | Gly | Thr | Pro | Gly | Gln |    |
| 1     |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |    |
| Arg   | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Ser | Gly | Ser | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Ser | Asn |    |
| 20    |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |     |    |
| Thr   | Val | Tyr | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |    |
| 35    |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |    |
| Ile   | Tyr | Ala | Asn | Ser | Gln | Arg | Pro | Ser | Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |    |
| 50    |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |    |
| Gly   | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Ser | Leu | Ala | Ile | Ser | Gly | Leu | Arg |    |
| 65    |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |    |
| Ser   | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Ser | Trp | Asp | Tyr | Ser | Leu |    |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|--|--|--|
|     |     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95 |  |  |  |
| Ser | Gly | Tyr | 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 | Val | Ala | Pro | Ala | Glu | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |  |  |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |  |  |  |

<210> 69  
<211> 216  
<212> PRT  
<213> 人工序列  
  
<220>  
<223> 合成：輕鏈

<400> 69  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30  
  
Asn Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
  
Ile Tyr Ala Asp Ser His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 65                                                              | 70  | 75  | 80  |
| Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Tyr Ser Leu |     |     |     |
| 85                                                              | 90  | 95  |     |
| Ser Gly Tyr 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 Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser                                 |     |     |     |
| 210                                                             | 215 |     |     |

<210> 70  
<211> 216  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈

|                                                                 |         |
|-----------------------------------------------------------------|---------|
| <400>                                                           | 70      |
| Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln |         |
| 1                                                               | 5 10 15 |
| Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn |         |
| 20                                                              | 25 30   |
| Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu |         |
| 35                                                              | 40 45   |
| Ile Tyr Tyr Asp Asn Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser |         |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Ser | Leu | Ala | Ile | Ser | Gly | Leu | Arg |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Ser | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Ala | Trp | Asp | Asp | Ser | Leu |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ser | Gly | Tyr | 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 | Val | Ala | Pro | Ala | Glu | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

- <210> 71
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成：輕鏈

|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 71 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln      | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Ala | Ser | Gly | Thr | Pro | Gly | Gln |
| 1        |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
|          |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg      | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Thr | Gly | Ser | Ser | Ser | Asn | Ile | Gly | Asn | Asn |
|          |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

Ala Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

354045

Ile Tyr Tyr Asp Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

505560

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg

65707580

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu

859095

Ser Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln

100105110

Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu

115120125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr

130135140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys

145150155160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr

165170175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180185190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys

195200205

Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser

210215

<210>72

<211>216

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：輕鏈

<400>72

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

151015

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 20  |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |  |  |  |  | 30 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Asp | Val | Thr | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ile | Tyr | Ala | Asp | Ser | Lys | Arg | Pro | Ser | Gly | Val | Pro | Asp | Arg | Phe | Ser |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gly | Ser | Lys | Ser | Gly | Thr | Ser | Ala | Ser | Leu | Ala | Ile | Ser | Gly | Leu | Arg |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gly | Thr | Trp | Asp | Tyr | Ser | Leu |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Ser | Gly | Tyr | 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 | Val | Ala | Pro | Ala | Glu | Cys | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |    |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

<210> 73  
<211> 216  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈

<400> 73  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 1                                                               | 5   | 10  | 15  |
| Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn | 20  | 25  | 30  |
| Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu | 35  | 40  | 45  |
| Ile Tyr Asp Asp Ser His Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser | 50  | 55  | 60  |
| Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg | 65  | 70  | 75  |
| Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu | 85  | 90  | 95  |
| Ser Gly Tyr 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 |
| 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 Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser                                 | 210 | 215 |     |

- <210> 74
- <211> 216
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成：輕鏈

<400> 74  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asn Asn  
20 25 30  
  
Asp Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu  
35 40 45  
  
Ile Tyr Asp Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser  
50 55 60  
  
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg  
65 70 75 80  
  
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Trp Asp Asp Ser Leu  
85 90 95  
  
Ser Gly Tyr 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 Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser  
210 215

<210> 75  
<211> 1338  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈編碼基因

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 75                                                            |      |
| gaagtacaac ttctggagtc aggtggagga ctgtttcagc ccggcgggtc cctgaggctg   | 60   |
| agttgcgcag caagcgggtt cacattctcc tcttatgata tgtcttgggt aagacaggct   | 120  |
| cctggtaagg gtctggaatg ggtatcctgg ataagtctg actccggttc aatatactac    | 180  |
| gccgatagtg tgaagggacg ttccaccatc agccgggaca acagcaaaaa taccttgat    | 240  |
| ctccaaatga atagcctccg ggctgaagac actgccgtat attactgcgc cagacctact   | 300  |
| ggtcgttttg actattgggg gcaagggaaca ctggtaaccg ttccaagcgc ctccaccaag  | 360  |
| ggccccctccg tgttccccct ggccccctcc tccaagtcca cctccggcgg caccgccgcc  | 420  |
| ctgggctgcc tggtaagga ctacttcccc gagcccgta ccgtgtcctg gaactccggc     | 480  |
| gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgtgc agtcctccgg cctgtactcc    | 540  |
| ctgtcctccg tcgtgaccgt gccctcctcc tccttgggca ccagacctc catctgcaac    | 600  |
| gtgaaccaca agccctccaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gtccctgcgac | 660  |
| aagaccaca cctgccctcc ctgccccgcc ccgagctgc tgggcggccc ctccgtgttc     | 720  |
| ctgttccctc ctaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga ggtgacttgc    | 780  |
| gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccc gaggtgaagt tcaactggtc cgtggacggc   | 840  |
| gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc cgggaggagc agtacaactc cacctaccgg    | 900  |
| gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc   | 960  |
| aaggtgtcca acaaggccct gcccgcctcc atcgagaaga ccctctccaa ggccaagggc   | 1020 |
| cagccccggg agccccaggt gtacacctg cccccctccc gggaggagat gaccaagaac    | 1080 |
| cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccct cgcacatgc cgtggagtgg     | 1140 |
| gagtccaacg gccagccga gaacaactac aagaccacc cccccgtgt ggactccgac      | 1200 |
| ggctccttct tctgtactc caagctgacc gtggacaagt cccggtggca gcagggaac     | 1260 |
| gtgttctct gtccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg       | 1320 |
| tcctgtccc ccggcaag                                                  | 1338 |

<210> 76  
<211> 1338  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈編碼基因

|                                                                   |      |
|-------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 76                                                          |      |
| gaagtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg | 60   |
| tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctgggt gcgacaggcc | 120  |
| cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctcc atctccccg acggctccaa cacctactac  | 180  |
| gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac | 240  |
| ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagaacctg | 300  |
| cgggccttcg actactgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag | 360  |
| ggccccctcc tgttccccct ggccccctcc tccaagtcca cctccggcgg caccgccgcc | 420  |
| ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gagcccgta ccgtgtcctg gaactccggc | 480  |
| gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc | 540  |
| ctgtcctccg tcgtgaccgt gccctcctcc tcctgggca cccagaccta catctgcaac  | 600  |
| gtgaaccaca agccctccaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gtcctgcgac | 660  |
| aagaccaca cctgccctcc ctgccccgcc ccgagctgc tgggcggccc ctccgtgttc   | 720  |
| ctgttcctc ctaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga ggtgacttgc   | 780  |
| gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccc gaggtgaagt tcaactggtc cgtggacggc | 840  |
| gtggaggtgc acaacgccaa gaccaagccc cgggaggagc agtacaactc cacctaccgg | 900  |
| gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc | 960  |
| aaggtgtcca acaaggccct gcccgcctcc atcgagaaga ccatctccaa ggccaagggc | 1020 |
| cagccccggg agccccaggt gtacacctg cccccctccc ggaggagat gaccaagaac   | 1080 |
| cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccct cggacatcgc cgtggagtgg  | 1140 |

gagtccaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tectgtactc caagctgacc gtggacaagt cccggtggca gcagggaac 1260

gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccttg 1320

tcctgtccc ccggaag 1338

<210> 77

<211> 1341

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈編碼基因

<400> 77

gaagtgaac ttcttgagag tgggtggagga ttggtacaac ctgggggtag ttgctctc 60

tcctgtgctg cttctggttt cacattttcc tcctatgaca tgagctgggt acggcaagct 120

ccaggaaaag ggcttgagtg ggtctcctgg atctctcccg gtggaggcag caagtattat 180

gcagactctg taaagggtag gtttactata tcacgcgata atagtaagaa tactttgtat 240

ttgcaaatga actccctccg agctgaggac acagcagctt attattgcgc ccgagttaac 300

ggtcgcttcg attactgggg ccaaggcaca ctggttacag tgcctcagc ctccaccaag 360

ggccccctcc tgttccccct ggccccctcc tccaagtcca cctccggcgg caccgccgcc 420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gagccccgtga ccgtgtcctg gaactccggc 480

gccctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc 540

ctgtcctccg tcgtgaccgt gccctcctcc tccttgggca ccagacctt catctgaac 600

gtgaaccaca agccctccaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gtcttgcgac 660

aagaccaca cctgccctcc ctgccccgcc cccgagctgc tgggcggccc ctccgtgttc 720

ctgttccctc ctaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga ggtgacttgc 780

gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccc gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc cgggaggagc agtacaactc cacctaccgg 900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960

aagggtgtcca acaaggccct gcccgcccc atcgagaaga ccattctcaa ggccaagggc 1020

cagccccggg agccccaggt gtacacctg cccccctccc gggaggagat gaccaagaac 1080

cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccctt ccgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagtccaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacce ccccggtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tctgtactc caagctgacc gtggacaagt cccggtggca gcagggaac 1260

gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccttg 1320

tccctgtccc ccggcaagtg a 1341

<210> 78

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈編碼基因

<400> 78

gagggtgcagc tgctggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg 60

tcttgcccg cctccggctt caccttctcc aactacgaca tgtcctgggt gcggcaggcc 120

cccggaagg gcctggagtg ggtgtccgcc atctaccact ccggctctc caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggggcggc 300

aacggcgcct gggacaccgg cttcgactac tggggccagg gcacctggt gaccgtgtcc 360

tccgcctcca ccaagggcc ctccgtgttc cccctggccc cctcctcaa gtccacctcc 420

ggcggcaccg ccgccctggg ctgcctggtg aaggactact tccccagcc cgtgaccgtg 480

tcctggaact ccggcgccct gacctccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgccct cctcctccct gggcaccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggag 660

cccaagtctt gcgacaagac ccacacctgc cctccctgcc ccgccccga gctgctgggc 720

|            |            |             |             |            |            |      |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| ggccctccg  | tgttctgtt  | ccctcctaag  | cccaaggaca  | ccctgatgat | ctcccggacc | 780  |
| cccgaggtga | cttgctggg  | ggggacgtg   | tcccacgagg  | accccgaggt | gaagttcaac | 840  |
| tggtagctgg | acggcgtgga | ggtgcacaac  | gccaagacca  | agccccggga | ggagcagtac | 900  |
| aactccacct | accgggtggg | gtccgtgctg  | accgtgctgc  | accaggactg | gctgaacggc | 960  |
| aaggagtaca | agtgcgaagg | gtccaacaag  | gccctgcccc  | ccccatcga  | gaagaccatc | 1020 |
| tccaaggcca | agggccagcc | ccgggagccc  | cagggtgtaca | ccctgcccc  | ctcccgggag | 1080 |
| gagatgacca | agaaccaggt | gtccctgacc  | tgcttgggtg  | agggttctta | cccctccgac | 1140 |
| atcgccgtgg | agtgggagtc | caacggccag  | cccgagaaca  | actacaagac | cacccccccc | 1200 |
| gtgctggact | ccgacggctc | cttcttctctg | tactccaagc  | tgacctgga  | caagtcccgg | 1260 |
| tggcagcagg | gcaacgtgtt | ctcctgtctc  | gtgatgcacg  | aggccctgca | caaccactac | 1320 |
| accagaagt  | ccctgtccct | gtcccccggc  | aag         |            |            | 1353 |

<210> 79  
<211> 1374  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈編碼基因

|            |             |            |             |            |            |     |
|------------|-------------|------------|-------------|------------|------------|-----|
| <400>      | 79          |            |             |            |            |     |
| gaagttcaac | tgttgaatc   | cgggggtggg | ctgggtccaac | ctggagggtc | tcttagactg | 60  |
| agttgtgctg | cttcaggctt  | cacatttagc | tcatatgata  | tgtcctgggt | cagacaggcc | 120 |
| cccggcaaag | gtcttgaatg  | ggtatctggg | attagtcatg  | gatctggcaa | caagtactac | 180 |
| gctgatagtg | tcaaaggacg  | attcaccata | tctcgtgaca  | actctaaaaa | cactttgtac | 240 |
| ttgcagatga | actcaactgcg | tgccgaagac | acagccgtgt  | attattgcgc | taagcgtctc | 300 |
| tcactccgca | ggcgaccttc  | ctattacagc | gacaacgcta  | tggatgtctg | ggggcagggt | 360 |
| acactcgtca | ccgtgtcatt  | agcctccacc | aagggccctt  | ccgtgttccc | cctggccccc | 420 |
| tcctccaagt | ccacctccgg  | cggcaccgcc | gccctgggct  | gcctggtgaa | ggactacttc | 480 |
| cccgagcccc | tgacctgttc  | ctggaactcc | ggcgccctga  | cctccggcgt | gcacaccttc | 540 |

cccgccgtgc tgcagtcctc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccctcc 600

tcctccctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag 660

gtggacaaga aggtggagcc caagtcttgc gacaagacce acacctgccc tccttgcccc 720

gcccccgagc tgctgggcgg cccctccgtg ttctgttcc ctctaagcc caaggacacc 780

ctgatgatct cccggacccc cgaggtgact tgcgtgggtg tggacgtgtc ccacgaggac 840

cccgaggtga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag 900

ccccgggagg agcaglacaa ctccacctac cgggtgggtt ccgtgctgac cgtgctgcac 960

caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgccccgc 1020

cccatcgaga agaccatctc caaggccaag gccagcccc gggagcccca ggtgtacacc 1080

ctgccccct cccgggagga gatgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggtgaag 1140

ggcttctacc cctccgacat cgccgtggag tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac 1200

tacaagacca cccccccgt gctggactcc gacggctcct tcttctgta ctccaagctg 1260

accgtggaca agtcccgtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag 1320

gcctgcaca accactacac ccagaagtcc ctgtccctgt cccccggcaa gtga 1374

<210> 80

<211> 1371

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈編碼基因

<400> 80

gaggtgcagc tgctggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg 60

tcctgcgccg cctccggctt caccttctcc aactacgcca tgtcctgggt gcggcaggcc 120

cccggaagg gcctggagtg ggtgtcctcc atctcccaca actccggctc cacctactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagttcatc 300

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tccgccccga agtccctggg ccggtcctac tccaacggca tggacgtgtg gggccagggc  | 360  |
| accctggtga ccgtgtcttc cgcctccacc aaggggccct ccgtgttccc cctggcccc   | 420  |
| tcctccaagt ccacctccgg cggcaccgcc gccctgggct gccctggtgaa ggactacttc | 480  |
| cccgagcccc tgaccgtgtc ctggaactcc ggcgccctga cctccggcgt gcacaccttc  | 540  |
| cccgccgtgc tgcagtcttc cggcctgtac tcctgtctct ccgtcgtgac cgtgccctcc  | 600  |
| tcctccctgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag  | 660  |
| gtggacaaga aggtggagcc caagtcttgc gacaagacc acacctgccc tcctgcccc    | 720  |
| gcccccgagc tgctggggcg cccctccgtg ttctgtttcc ctctaagcc caaggacacc   | 780  |
| ctgatgatct cccggacccc cgaggtgact tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac  | 840  |
| cccgaggtga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag  | 900  |
| ccccgggagg agcagtacaa ctccacctac cgggtggtgt ccgtgctgac cgtgctgcac  | 960  |
| caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaggc cctgcccccc  | 1020 |
| cccatcgaga agaccatctc caaggccaag ggcagcccc gggagcccca ggtgtacacc   | 1080 |
| ctgccccct cccgggagga gatgaccaag aaccaggtgt cctgacctg cctggtgaag    | 1140 |
| ggcttctacc cctccgacat cgcctgggag tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac  | 1200 |
| tacaagacca cccccccgt gctggactcc gacggctcct tcttctgtta ctccaagctg   | 1260 |
| accgtggaca agtcccgtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag   | 1320 |
| gccctgcaca accactacac ccagaagtc ctgtccctgt cccccggcaa g            | 1371 |

- <210> 81
- <211> 1371
- <212> DNA
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 合成：重鏈編碼基因

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 81                                                          |     |
| gaagtacagt tgcttgaaag tggcgggtgt cttgtccagc caggcggttc ccttcggctg | 60  |
| tcctgcgccg caagtggctt cactttcagc gactatgata tgtcttgggt ccgccaagca | 120 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ccaggaaagg gacttgaatg ggtgagtgta atcagtcctg acggagggtc aatttattat  | 180  |
| gcagattcag tcaagggtcg attcactata tcccagagaca actccaaaaa tactctttat | 240  |
| cttcagatga actctttgag agctgaagac accgcagitt attactgtgc tcgggatgta  | 300  |
| gtggagtgca atatgaatcc ctgctcatac gacaacgcaa tggatgtttg ggggcagggg  | 360  |
| actctggtga cagtcagctc tgcctccacc aaggggccct ccgtgttccc cctggcccc   | 420  |
| tcctccaagt ccacctccgg cggcaccgcc gccctgggct gcctggtgaa ggactacttc  | 480  |
| cccagagccc tgaccgtgtc ctggaactcc ggcgccctga cctccggcgt gcacaccttc  | 540  |
| cccgcctgac tgcagtcctc cggcctgtac tccctgtcct ccgtcgtgac cgtgccctcc  | 600  |
| tcctccctgg gcaccagac ctacatctgc aacgtgaacc acaagccctc caacaccaag   | 660  |
| gtggacaaga aggtggagcc caagtccctg gacaagacc acacctgccc tccttgcctc   | 720  |
| gccccgagc tgctggggcg cccctccgtg ttcctgttcc ctctaagcc caaggacacc    | 780  |
| ctgatgatct cccggacccc cgaggtgact tgcgtggtgg tggacgtgtc ccacgaggac  | 840  |
| cccagagtgga agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcacaacgc caagaccaag | 900  |
| ccccgggagg agcagtaaaa ctccacctac cgggtggtgt ccgtgtgac cgtgtgtcac   | 960  |
| caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag tgcaagggtt ccaacaaggc cctgccccgc  | 1020 |
| cccacgaga agaccatctc caaggccaag ggccagcccc gggagcccca ggtgtacacc   | 1080 |
| ctgccccct cccgggagga gatgaccaag aaccagggtt cctgacctg cctggtgaag    | 1140 |
| ggcttctacc cctccgacat cgccgtggag tgggagtcca acggccagcc cgagaacaac  | 1200 |
| tacaagacca cccccccgt gctggactcc gacggtcct tcttctgtga ctccaagctg    | 1260 |
| accgtggaca agtccccgtg gcagcagggc aacgtgttct cctgctccgt gatgcacgag  | 1320 |
| gcctgcaca accactacac ccagaagtc ctgtccctgt cccccgcaa g              | 1371 |

<210> 82  
<211> 1374  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>

<223>      合成：重鏈編碼基因

<400>      82

|            |            |             |            |             |             |      |
|------------|------------|-------------|------------|-------------|-------------|------|
| gaagtgcagc | tgcttgaatc | aggaggcggc  | ctcgtacaac | cagggggatc  | tctcagactg  | 60   |
| tcttgcgctg | ccagtggctt | cactttcagc  | aactacgata | tgtcattgggt | gaggcaggca  | 120  |
| cctggcaagg | gtctggagtg | gggtctcaagc | ataagtccca | gtagtggaag  | ctcaatttat  | 180  |
| tacgccgaca | gtgtaaaggg | ccggttcacc  | attagtagag | acaattctaa  | gaataccttg  | 240  |
| taccttcaaa | tgaatagtct | gagagccgaa  | gataccgcag | tttattattg  | cgctaaggcc  | 300  |
| ccagggtggt | gtcaggcccc | ttcatgctat  | tatgataatg | caatggacgt  | gtggggtcag  | 360  |
| ggtactcttg | tcacagtcag | tagtgccctc  | accaagggcc | cctccgtgtt  | ccccctggcc  | 420  |
| ccctcctcca | agtccacctc | cggcggcacc  | gccgccctgg | gctgcctggt  | gaaggactac  | 480  |
| ttccccgagc | ccgtgaccgt | gtcctggaac  | tccggcgccc | tgacctccgg  | cgtgcacacc  | 540  |
| ttccccgccg | tgctgcagtc | ctccggcctg  | tactccttgt | cctccgtcgt  | gaccgtgccc  | 600  |
| tcctcctccc | tgggcaccca | gacctacatc  | tgcaacgtga | accacaagcc  | ctccaacacc  | 660  |
| aaggtggaca | agaaggtgga | gccccagtc   | tgcgacaaga | cccacacctg  | ccctccctgc  | 720  |
| cccccccccg | agctgctggg | cggccccctc  | gtgttctctg | tcctcctaa   | gccccaggac  | 780  |
| acctgatga  | tctcccgga  | ccccgaggtg  | acttgctgg  | tggtaggacgt | gtcccacgag  | 840  |
| gaccccgagg | tgaagttcaa | ctggtacgtg  | gacggcgtgg | aggtgcacaa  | cgccaagacc  | 900  |
| aagccccggg | aggagcagta | caactccacc  | taccgggtgg | tgtccgtgct  | gaccgtgctg  | 960  |
| caccaggact | ggctgaacgg | caaggagtac  | aagtgcagg  | tgtccaacaa  | ggccctgccc  | 1020 |
| gcccccatcg | agaagacat  | ctccaaggcc  | aagggccagc | cccgggagcc  | ccagggtgac  | 1080 |
| acctgcccc  | cctcccgga  | ggagatgacc  | aagaaccagg | tgtccctgac  | ctgcctgggtg | 1140 |
| aagggttct  | acccctccga | catcgccgtg  | gagtgggagt | ccaacggcca  | gcccgagaac  | 1200 |
| aactacaaga | ccaccccccc | cgtgctggac  | tccgacggct | ccttcttctt  | gtactccaag  | 1260 |
| ctgaccgtgg | acaagtcccg | gtggcagcag  | ggcaacgtgt | tctcctgctc  | cgtgatgcac  | 1320 |
| gaggccctgc | acaaccacta | caccagaag   | tcctgtccc  | tgtcccccg   | caag        | 1374 |

<210> 83  
<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 83  
cagtctgtgc tgacacaacc accttctgcc tctgggactc caggccagcg ggttaccatt 60  
  
agctgttctg gtagttctag taatatcggg aacaacaatg tgaattggta tcaacaactg 120  
  
ccaggaaccg cccctaagtt gctcatatat tatgataaca agcggccttc aggcgttcct 180  
  
gatcgtttct ccggctctaa aagtggcaca tccgccagtc ttgctatcag cgggtctcaga 240  
  
tccgaggacg aggccgacta ttattgtggt acatgggacg ctccctgtc aggttacgtc 300  
  
tttggcggcg gcacaaaact gacagtcttt ggccagccca aggccgcccc ctccgtgacc 360  
  
ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac 420  
  
tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactcctc ccccgtaag 480  
  
gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctcctcc 540  
  
tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc 600  
  
cacgagggt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcc 648

<210> 84  
<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 84  
cagtctgtgc tgaccagcc tccccctgct tctggcacc ctggccagag agtgaccatc 60  
  
tcctgctccg gctcctcctc caacatcggc tccaacaccg tgtactggta tcagcagctg 120  
  
cccggcaccg cccccaagct gctgatctac gccaaactcc agcggccctc cggcgtgccc 180

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| gacagattct ccggtccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgaga  | 240 |
| tctgaggacg aggccgacta ctactgcggc tcttgggact actccctgtc cggctacgtg | 300 |
| ttcggcggag gcaccaagct gaccgtgctg ggcagccta aggccgctcc ctccgtgacc  | 360 |
| ctgttcccc catctccga ggaactgcag gccacaagg ccacctggt ctgcctgac      | 420 |
| tccgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagctc tctgtgaag  | 480 |
| gccggcgttg aaaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaatacgc cgcctctcc   | 540 |
| tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctacagctg ccaggtcaca | 600 |
| cacgagggtt ccacctgga aaagaccgtg gcccctgccg agtgctcc               | 648 |

<210> 85  
<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 85                                                          |     |
| cagagtgttt tgaccagcc tcttccgcc agcggcacc ctgggcaacg ggttacaatc    | 60  |
| agctgttccg ggagcagcag taacattggt aataataacg tctcttggtc tcagcagttg | 120 |
| cctggcacag cacctaagct cctgatttac gctgactccc accggccttc cggcgtccct | 180 |
| gatcgtttct ccgggtcaaa aagtggaacc tcagcaagcc ttgcaatcag cggactgcgg | 240 |
| tccgaagatg aagctgacta ctactgcgct acctgggatt actcattgtc cggctacgtc | 300 |
| tttggggggg gaaccaaatt gacagtcttg ggtcagccca aggccgcccc ctccgtgacc | 360 |
| ctgttcccc cctctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac      | 420 |
| tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactctc ccccgtaag   | 480 |
| gccggcgttg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctctcc  | 540 |
| tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc | 600 |
| cacgagggtt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcc                | 648 |

<210> 86  
<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 86  
cagtcctgtc tgaccagcc cccctccgcc tccggcacc cgggccagcg ggtgaccatc 60  
  
tcttgtctcc gctcctctc caacatcggc tccaacgacg tgtcctggta ccagcagctg 120  
  
cccggcaccg cccccaagct gctgatctac tacgacaaca accggccctc cggcgtgccc 180  
  
gaccggttct ccggctccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgcgg 240  
  
tccgaggacg aggccgacta ctactgcggc gcctgggacg actccctgtc cggctacgtg 300  
  
ttcggcggcg gcaccaagct gaccgtgctg ggccagccca aggccgcccc ctccgtgacc 360  
  
ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac 420  
  
tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactcctc ccccgtaag 480  
  
gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctcctcc 540  
  
tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc 600  
  
cacgagggt ccaccgtgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcc 648

<210> 87  
<211> 651  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 87  
caaagcgtac tcaccagcc cccatccgca tctggcactc ctggtaacg ggttacaatc 60  
  
tcttgactg ggtcaagttc caatattgga aataacgcag tgaactggta tcagcagctc 120  
  
cctggcaccg cccctaaact ctgatatac tatgactcta atcggccaag tggagtcctc 180  
  
gataggttct caggttctaa gagtggcaca agtgccagcc tggcaatctc agggctcagg 240

tccgaagatg aggcctgatta ttactgcgga gcttgggatg atagcctgag tggctacgtc 300

ttcgggggag gaacaaaatt gaccgtactt ggccagccca aggccgcccc ctccgtgacc 360

ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac 420

tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactcctc ccccgtaag 480

gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctcctcc 540

tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc 600

cacgagggtt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcctg a 651

<210> 88

<211> 648

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 88

cagtccgtgc tgaccagcc cccctccgc tccggcacc ccggccagcg ggtgaccatc 60

tctgcaccg gtcctcctc caacatcggc tccaacgacg tgacctgta ccagcagctg 120

cccggcaccg cccccaagct gctgatctac gccgactcca agcggccctc cggcgtgccc 180

gaccggttct ccggtccaa gtccggcacc tccgcctccc tggccatctc cggcctgcgg 240

tccgaggacg aggccgacta ctactgcggc acctgggact actcctgtc cggctacgtg 300

ttcggcggcg gcaccaagct gaccgtgctg ggccagccca aggccgcccc ctccgtgacc 360

ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac 420

tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactcctc ccccgtaag 480

gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctcctcc 540

tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc 600

cacgagggtt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcc 648

<210> 89

<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 89  
caaagtgtat tgactcaacc tccctccgct tccggtacac cagggcagcg agtaaccatc 60  
  
agttgcagtg gcagcagctc caatatcgga agcaattatg taagttggta tcaacagttg 120  
  
ccagggaccg ctccaaaact gttgatctat gacgacagtc accgtccttc aggtgtgccc 180  
  
gaccgatttt caggcagcaa gagcggcaca tccgcctccc tcgctatctc cggcctccga 240  
  
tccgaagatg aggccgacta ctatttgga gccctgggacg actcccttag tggtatgtg 300  
  
tttgggggag ggacaaagtt gaccgtactt ggccagccca aggccgcccc ctccgtgacc 360  
  
ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac 420  
  
tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gccctggaagg ccgactcctc ccccgtaag 480  
  
gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctcctcc 540  
  
tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactcctg ccaggtgacc 600  
  
cacgagggt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgctcc 648

<210> 90  
<211> 648  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈編碼基因

<400> 90  
cagtcagttc ttacacaacc cccatccgct tctggcactc ccggccagcg cgtaactata 60  
  
tcttgctctg ggagtagtag caatatcggg aataatgatg tctcatggta ccaacagctg 120  
  
cctggaacag cccccaaact cctcatttat gatgactctc aaaggccaag tggtgtgcca 180  
  
gacagatttt ccggtagcaa gagtggaaca tcagcaagtc ttgtataag tggttgctg 240

tccgaggacg aggccgacta ttattgtggc gcatgggatg actcactgag cggctacgtt300

ttcgggggcg gtactaagtt gaccgttttg ggacagccca aggccgcccc ctccgtgacc360

ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccacctggt gtgcctgac420

tccgacttct accccggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgactctc ccccggaag480

gccggcgtgg agaccaccac cccctccaag cagtccaaca acaagtacgc cgcctctcc540

tacctgtccc tgacccccga gcagtggaag tcccaccggt cctactctg ccaggtgacc600

cacgagggt ccacctgga gaagaccgtg gccccgccg agtgcctc648

<210> 91

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈恆定區

<400> 91

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

145150155160

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

165170175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180185190

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

195200205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210215220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225230235240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245250255

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

260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275280285

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

290295300

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

305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325330

<210>92

<211>993

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈恆定區編碼基因

<400>92

gcctccacca agggccccc tcgtgttcccc ctggccccct cctccaagtc caccctccggc

ggcaccgccg ccctgggctg cctgggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgtcc120

tggaactccg gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagtcctcc180

ggcctgtact ccctgtcctc cgtcgtgacc gtgccctcct cctccctggg caccagacc240

tacatctgca acgtgaacca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc300

aagtcctgcg acaagacca cacctgccct ccctgccccg ccccgagct gctgggcggc360

ccctccgtgt tctgttccc tctaagccc aaggacccc tgatgatctc ccggaccccc420

gagggtgactt gcgtgggtgt ggacgtgtcc cacgaggacc ccgaggtgaa gttcaactgg480

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaacgcc aagaccaagc cccgggagga gcagtacaac540

tccacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggactggct gaacggcaag600

gagtacaagt gcaagggtgtc caacaaggcc ctgccccccc ccatcgagaa gaccatctcc660

aaggccaagg gccagccccg ggagccccag gtgtacaccc tgccccctc ccgggaggag720

atgaccaaga accagggtgtc cctgacctgc ctgggtgaagg gcttctaccc ctccgacatc780

gccgtggagt gggagtccaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccccgtg840

ctggactccg acggctcctt ctctctgtac tccaagctga ccgtggacaa gtcccgggtg900

cagcagggca acgtgttctc ctgctccgtg atgcacgagg ccctgcacaa ccactacacc960

cagaagtccc tgtccctgtc ccccggaag tga993

<210> 93

<211> 105

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：輕鏈恆定區

<400> 93

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val  
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys  
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser  
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu  
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Ala Glu Cys Ser  
100 105

<210> 94  
<211> 318  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈恆定區編碼基因

<400> 94  
cagcccaagg ccgccccctc cgtgacctg tccccccct cctccgagga gctgcaggcc 60  
  
aacaaggcca ccctggtgtg cctgatctcc gacttctacc ccggcgccgt gaccgtggcc 120  
  
tggaaggccg actcctcccc cgtgaaggcc ggcgtggaga ccaccacccc ctccaagcag 180  
  
tccaacaaca agtacgccgc ctctccttac ctgtccctga ccccgagca gtggaagtcc 240  
  
caccggtcct actcctgcc a ggtgaccac gagggctcca ccgtggagaa gaccgtggcc 300  
  
cccgccgagt gctcctga 318

<210> 95  
<211> 318  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：輕鏈恆定區編碼基因

<400> 95  
cagcctaagg ccgtccccctc cgtgacctg tccccccat cctccgagga actgcaggcc 60

aacaaggcca ccctggctctg cctgatctcc gacttctacc ctggcgccgt gaccgtggcc120

tggaaggccg acagctctcc tgtgaaggcc ggcgtggaaa ccaccacccc ctccaagcag180

tccaacaaca aatacgccgc ctctcctac ctgtccctga ccccgagca gtggaagtcc240

caccggctct acagctgccg ggtcacacac gagggctcca ccgtggaaaa gaccgtggcc300

cctgccgagt gctcctga318

<210>96

<211>17

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈CDR2

<400>96

Ser Ile Ser Pro Asp Ala Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

151015

Gly

<210>97

<211>12

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈CDR3

<400>97

Gly Gly Asn Ala Ala Trp Asp Thr Gly Phe Asp Tyr

1510

<210>98

<211>116

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈可變區

<400>98

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr

202530

Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

Ser Ser Ile Ser Pro Asp Ala Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Lys Asn Leu Arg Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100105110

Thr Val Ser Ser

115

<210>99

<211>121

<212>PRT

<213>人工序列

<220>

<223>合成：重鏈可變區

<400>99

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

202530

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

Ser Ala Ile Tyr His Ser Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

|       |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys   | Gly   | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
| 65    |       |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Leu   | Gln   | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|       |       |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala   | Arg   | Gly | Gly | Asn | Ala | Ala | Trp | Asp | Thr | Gly | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly |
|       |       |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Gln   | Gly   | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |
|       |       | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <210> | 100   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> | 446   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> | PRT   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> | 人工序列  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <220> |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <223> | 合成：重鏈 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|       |       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> | 100   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu   | Val   | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1     |       |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser   | Leu   | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asp | Tyr |
|       |       |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Tyr   | Met   | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|       | 35    |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |
| Ser   | Ser   | Ile | Ser | Pro | Asp | Ala | Ser | Asn | Thr | Tyr | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
|       | 50    |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Lys   | Gly   | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asn | Ser | Lys | Asn | Thr | Leu | Tyr |
| 65    |       |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Leu   | Gln   | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
|       |       |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Ala   | Lys   | Asn | Leu | Arg | Ala | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val |
|       |       |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Thr   | Val   | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala |
|       |       | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro   | Ser   | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu |
|       | 130   |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |
| Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser | Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu | Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala | Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     | 350 |     |     |
| Ser | Arg | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     | 365 |     |     |
| Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
| Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
435 440 445

<210> 101  
<211> 451  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈

<400> 101  
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15

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

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

Ser Ala Ile Tyr His Ser Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Asn Ala Ala Trp Asp Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly  
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala  
130 135 140

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

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |  |
| Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val | Thr | Val |  |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val | Asn | His |  |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |
| Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys | Ser | Cys |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu | Leu | Gly |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr | Leu | Met |  |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |  |
| Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val | Ser | His |  |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val | Glu | Val |  |
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |  |
| His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | 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  
435 440 445

Pro Gly Lys  
450

<210> 102  
<211> 1338  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成：重鏈編碼基因

|                                                                    |     |      |
|--------------------------------------------------------------------|-----|------|
| <400>                                                              | 102 |      |
| gaagtgcagc tgctggaatc cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggctc tctgagactg  |     | 60   |
| tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc gactactaca tgtcctgggt gcgacaggcc  |     | 120  |
| cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctcc atctccccg acgcctccaa cacctactac   |     | 180  |
| gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac  |     | 240  |
| ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagaacctg  |     | 300  |
| cgggccttcg actactgggg ccagggcaca ctggtgaccg tgtcctccgc ctccaccaag  |     | 360  |
| ggccccctccg tgttccccct ggccccctcc tccaagtcca cctccggcgg caccgccgcc |     | 420  |
| ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gagcccgta ccgtgtcctg gaactccggc  |     | 480  |
| gcctgacct ccggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agtcctccgg cctgtactcc   |     | 540  |
| ctgtcctccg tcgtgaccgt gccctctcc tccctgggca ccagacctc catctgcaac    |     | 600  |
| gtgaaccaca agccctccaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gtcttgcgac  |     | 660  |
| aagaccaca cctgccctcc ctgccccgcc ccgagctgc tgggcggccc ctccgtgttc    |     | 720  |
| ctgttccctc ctaagcccaa ggacacctg atgatctccc ggacccccga ggtgacttgc   |     | 780  |
| gtggtggtgg acgtgtccca cgaggacccc gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc  |     | 840  |
| gtggaggtgc acaacgcaa gaccaagccc cgggaggagc agtacaactc cacctaccgg   |     | 900  |
| gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc  |     | 960  |
| aaggtgtcca acaaggccct gcccgcctcc atcgagaaga ccctctccaa ggccaagggc  |     | 1020 |

cagccccggg agccccaggt gtacacctg cccccctccc gggaggagat gaccaagaac 1080

cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccctt cgcacatcgc cgtggagtgg 1140

gagtcacaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tctgtactc caagctgacc gtggacaagt cccggtggca gcaggccaac 1260

gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtccttg 1320

tccctgtccc ccggcaag 1338

<210> 103

<211> 1353

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成：重鏈編碼基因

<400> 103

gagggtgcagc tgctggagtc cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggctc cctgcggctg 60

tctgcgccg cctccggctt caccttctcc aactacgaca tgtcctgggt gcggcaggcc 120

cccggaagg gcctggagtg ggtgtccgcc atctaccact ccggctctc caagtactac 180

gccgactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggggcggc 300

aacgccgcct gggacaccgg cttcgactac tggggccagg gcaccttgt gaccgtgtcc 360

tccgcctcca ccaaggggcc ctccgtgttc ccctggccc cctcctccaa gtccacctcc 420

ggcggcaccg ccgcccctggg ctgcctgggtg aaggactact tccccagcc cgtgaccgtg 480

tcttgaact ccggcgccct gacctccggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagtcc 540

tccggcctgt actccctgtc ctccgtcgtg accgtgccct cctcctccct gggcaccag 600

acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaagtgagg 660

cccaagtctt gcgacaagac ccacacctgc cctccctgcc ccgccccga gctgctgggc 720

ggccccctcg tgttctctgt cctcctaag cccaaggaca cctgatgat ctcccgacc 780

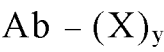
|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cccgaggtga cttgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg accccgaggt gaagttcaac  | 840  |
| tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtac  | 900  |
| aactccacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc  | 960  |
| aaggagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgcccc ccccatcga gaagaccatc   | 1020 |
| tccaaggcca agggccagcc ccgggagccc caggtgtaca ccctgcccc ctcgccggag   | 1080 |
| gagatgacca agaaccaggt gtccctgacc tgccctggtga agggcttcta cccctccgac | 1140 |
| atcgccgtgg agtgggagtc caacggccag cccgagaaca actacaagac ccccccccc   | 1200 |
| gtgctggact ccgacggctc cttcttcctg tactccaagc tgaccgtgga caagtcccgg  | 1260 |
| tggcagcagg gcaacgtgtt ctctgtctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac  | 1320 |
| accagaagt ccctgtccct gtcccccggc aag                                | 1353 |

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種由通式I所示之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，

[通式I]



其中：

Ab為抗ROR1抗體，該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含CDRH1、CDRH2及CDRH3，且該輕鏈可變區包含CDRL1、CDRL2及CDRL3，其中：

CDRH1包含SEQ ID NO. 4之胺基酸序列；

CDRH2包含SEQ ID NO. 11之胺基酸序列；

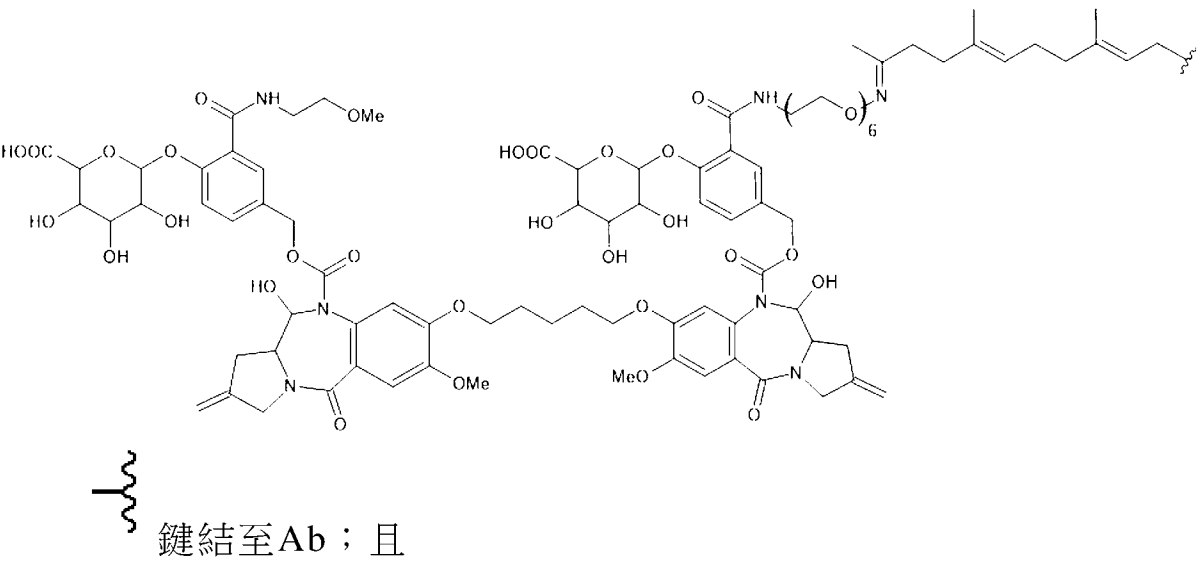
CDRH3包含SEQ ID NO. 19之胺基酸序列；

CDRL1包含SEQ ID NO. 27之胺基酸序列；

CDRL2包含SEQ ID NO. 35之胺基酸序列；

CDRL3包含SEQ ID NO. 42之胺基酸序列；

X為



鍵結至Ab；且

y為2。

**【請求項2】**

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含具有下述任一者之重鏈可變區：

- i) SEQ ID NO: 48之序列；或
- ii) 與 SEQ ID NO: 48之胺基酸序列具有至少90%或至少95%或以上之一致性之序列。

**【請求項3】**

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含具有下述任一者之輕鏈可變區：

- i) SEQ ID NO: 56之序列；或
- ii) 與SEQ ID NO: 56之胺基酸序列具有至少90%或至少95%或以上之一致性之序列。

**【請求項4】**

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 48之胺基酸序列的重鏈可變區及含有SEQ ID NO: 56之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【請求項5】**

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體包含含有SEQ ID NO: 64之胺基酸序列的重鏈可變區及含有SEQ ID NO: 72之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【請求項6】**

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體

為IgG1完全人類單株抗體，且該ROR1為人類ROR1或小鼠ROR1。

【請求項7】

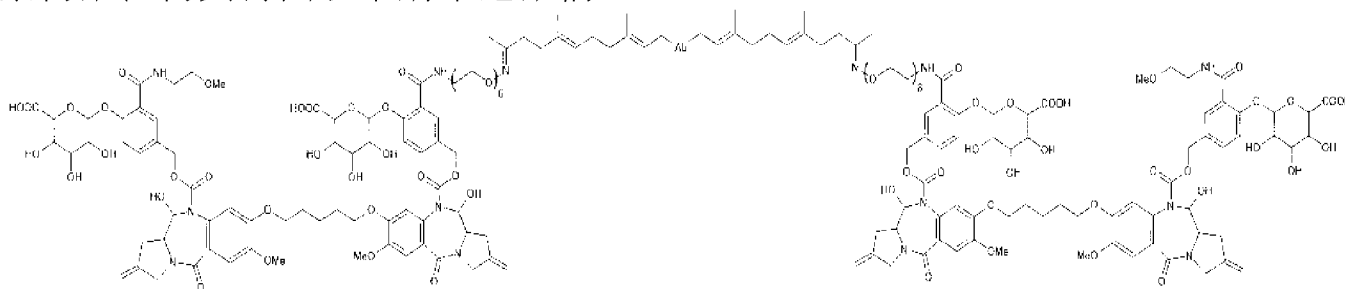
如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體藉由硫醚鍵鍵結至X；該硫醚鍵包含該抗體之半胱胺酸之硫原子；且該抗體包含在該抗體之C端可由類異戊二烯轉移酶識別之胺基酸模體(motif)。

【請求項8】

如請求項7之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該胺基酸模體(motif)具有CVIM之序列。

【請求項9】

如請求項1之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該抗體藥物結合物具有由以下所示之結構：



，或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項10】

一種如請求項1至9中任一項之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療與ROR1之過度表現相關之疾病之藥劑。

【請求項11】

如請求項10之用途，其中該疾病為癌症。

【請求項12】

如請求項11之用途，其中該癌症為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞

淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)、乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌或腎上腺癌。

**【請求項13】**

如請求項10之用途，其中該藥劑包含額外之化學治療劑。

**【請求項14】**

一種如請求項1至9中任一項之抗體藥物結合物或其醫藥學上可接受之鹽之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑。

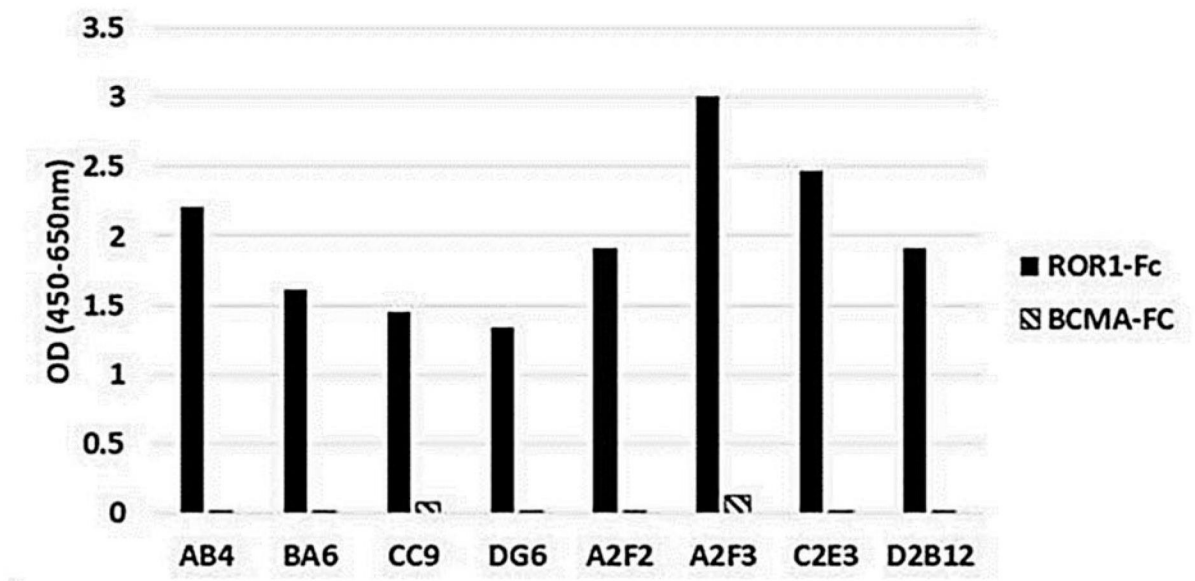
**【請求項15】**

如請求項14用途，其中該癌症為慢性淋巴細胞性白血病(CLL)、B細胞白血病、淋巴瘤、急性骨髓性白血病(AML)、伯基特淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)及邊緣區淋巴瘤(MZL)、乳癌、腎癌、卵巢癌、胃癌、肝癌、肺癌、結腸直腸癌、胰臟癌、皮膚癌、膀胱癌、睪丸癌、子宮癌、前列腺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腦癌、結腸癌、鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、子宮頸癌、甲狀腺癌、頭頸癌或腎上腺癌。

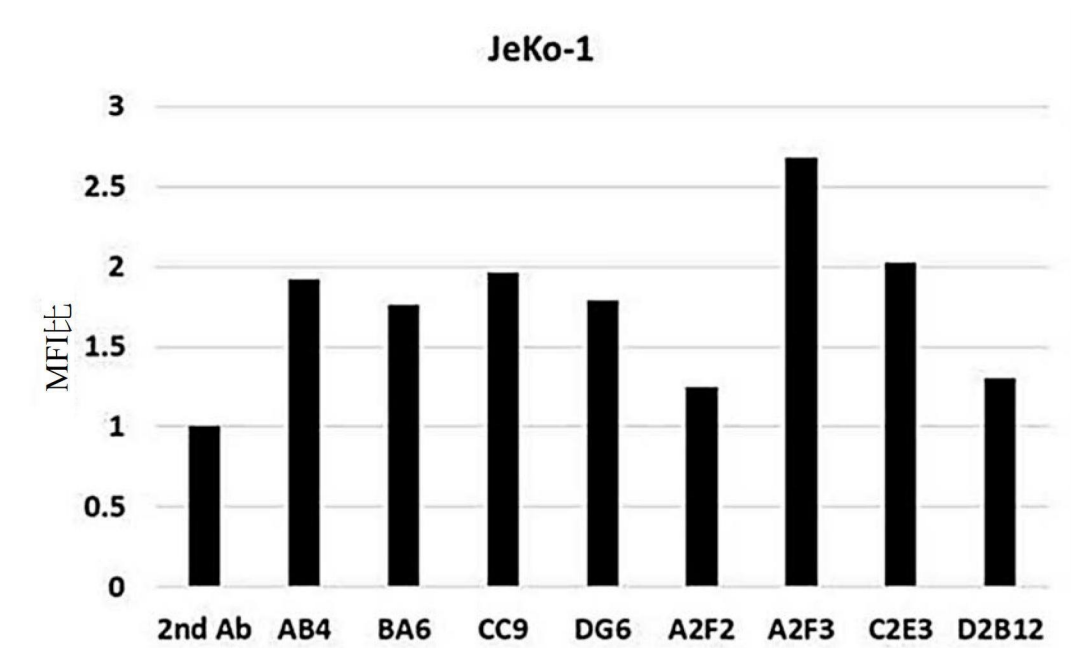
**【請求項16】**

如請求項14用途，其中該藥劑包含額外之化學治療劑。

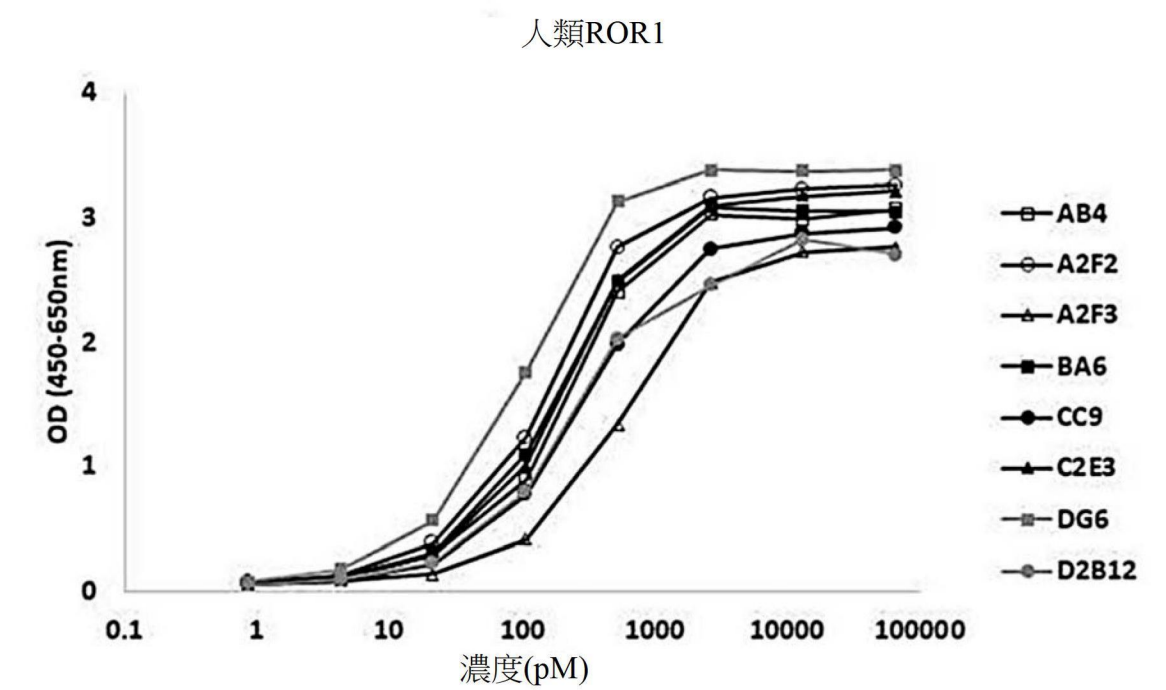
【發明圖式】



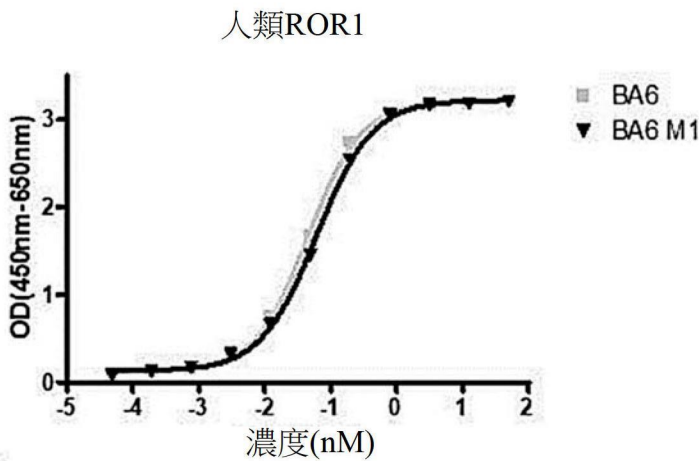
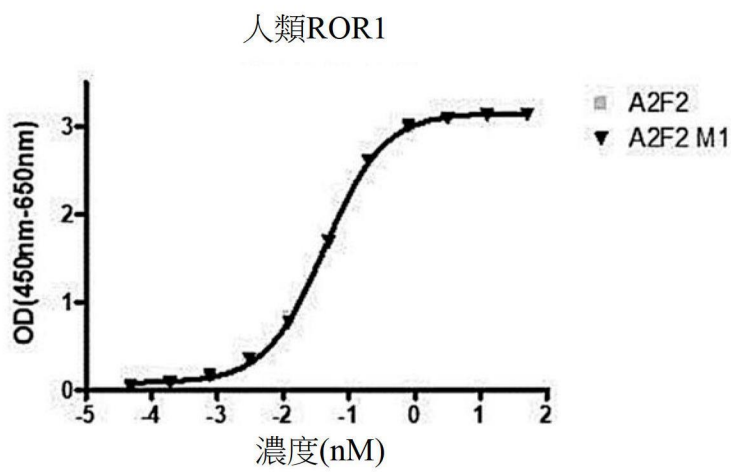
【圖1】



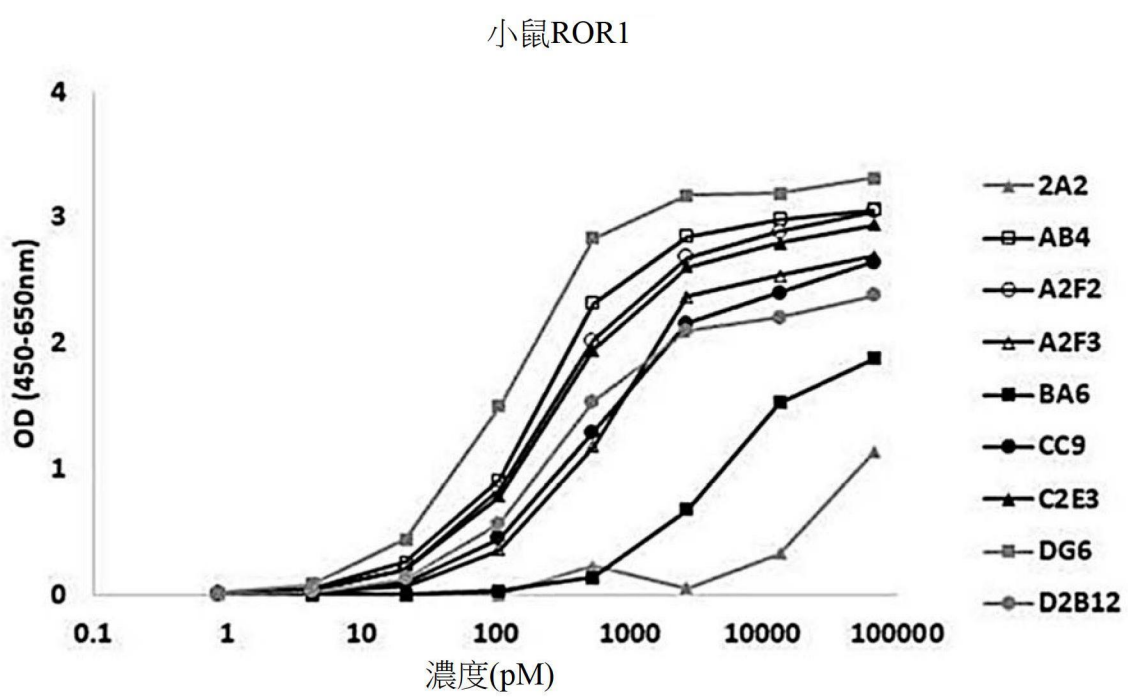
【圖2】



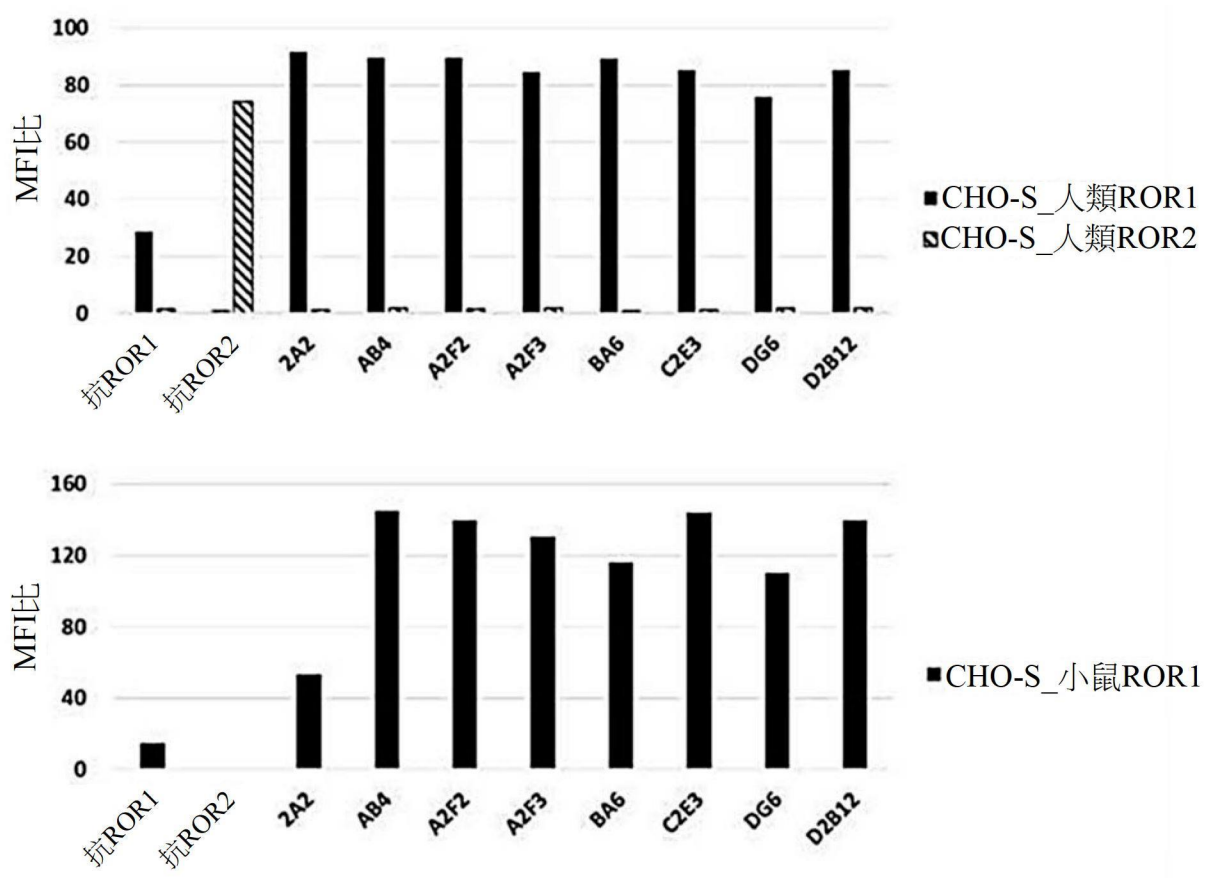
【圖3a】



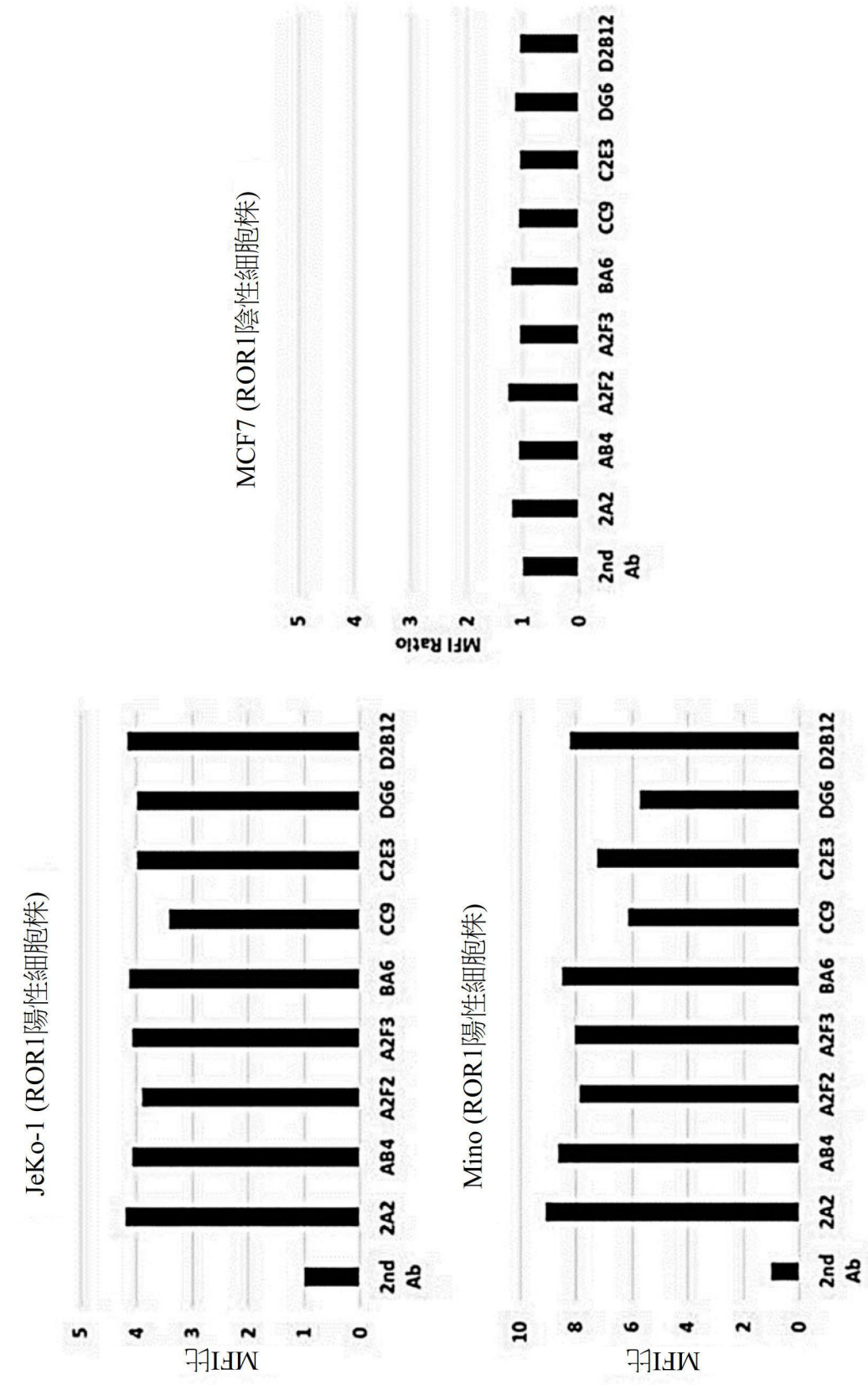
【圖3b】



【圖4】

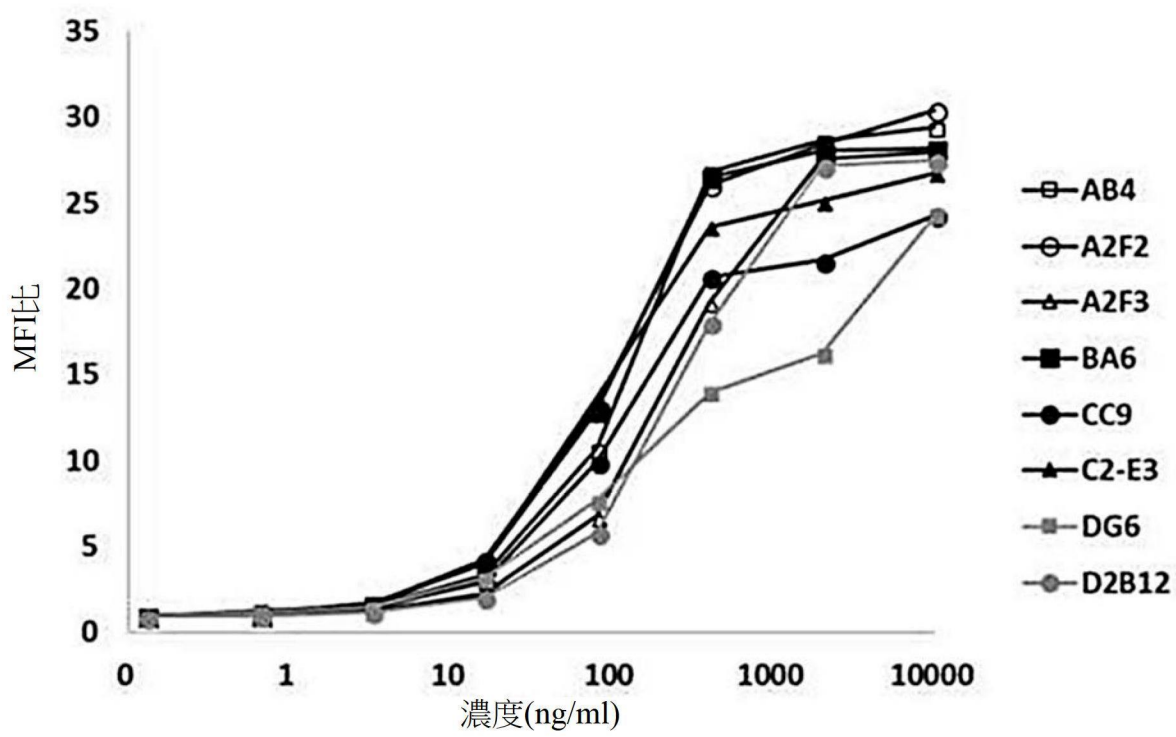


【圖5】



【圖6】

MC38-人類ROR1

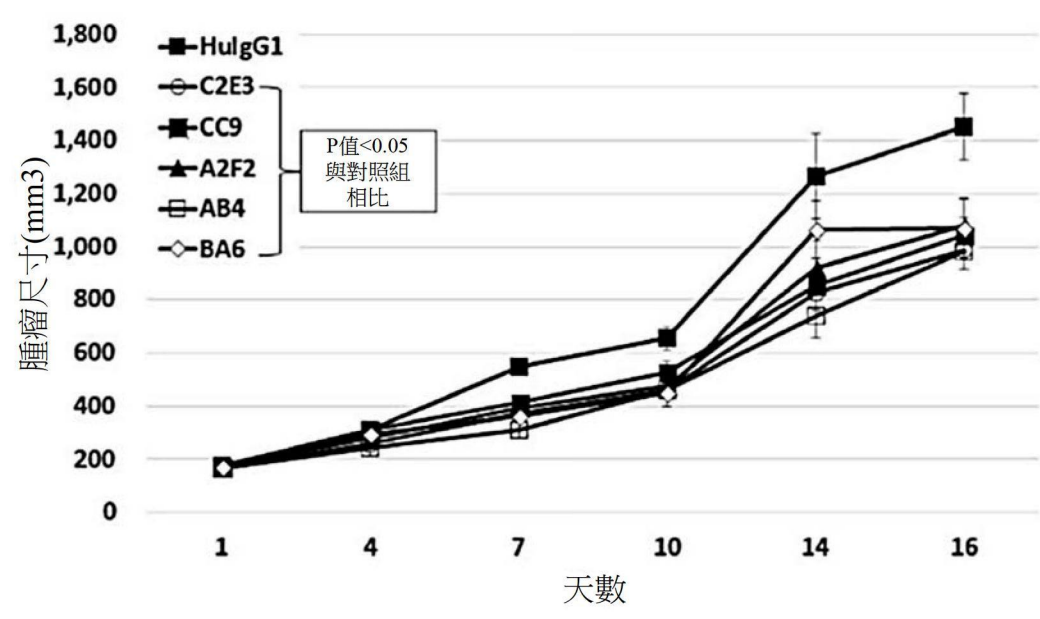


【圖7】

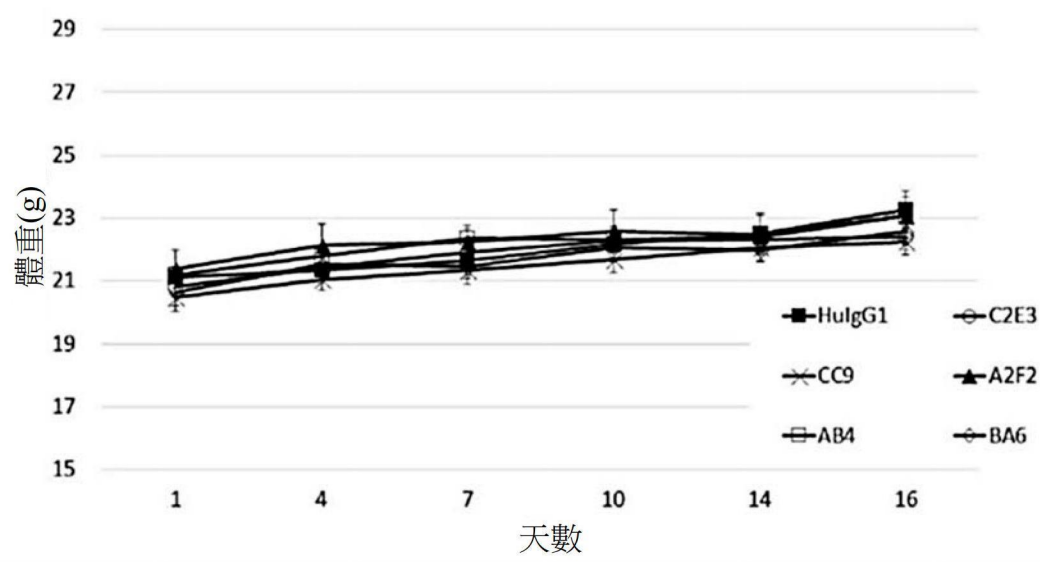
| 癌細胞株 |            | 平均倍數比 | 癌細胞株   |           | 平均倍數比 |
|------|------------|-------|--------|-----------|-------|
| 胃癌   | AGS        | 12.3  | 肺癌     | H460      | 10.9  |
|      | NCI-N87    | 11.8  |        | A549      | 6.0   |
|      | MKN-28     | 4.9   |        | NCI-H1975 | 4.2   |
|      | SNU-1750   | 3.9   |        | H1437     | 4.1   |
|      | SNU-16     | 2.4   |        | Calu-6    | 3.3   |
| 乳癌   | HCC1187    | 9.3   | 結腸癌    | HCT116    | 18.0  |
|      | MDA-MB-231 | 8.8   |        | DLD-1     | 17.6  |
|      | MDA-MB-468 | 6.4   |        | HT29      | 3.9   |
|      | HCC70      | 3.8   | ALL    | 697       | 12.0  |
|      | HCC1143    | 3.2   |        | Kasumi-2  | 11.5  |
|      | BT20       | 3.0   | MCL    | Mino      | 7.2   |
|      | HCC1806    | 2.3   |        | JeKo-1    | 4.0   |
|      | HCC1937    | 2.7   | T細胞白血病 | Jurkat    | 1.7   |
|      | BT474      | 1.7   |        |           |       |
|      | MCF7       | 1.1   |        |           |       |

• 平均倍數比：抗ROR1之MFI/2<sup>nd</sup> Ab之MFI

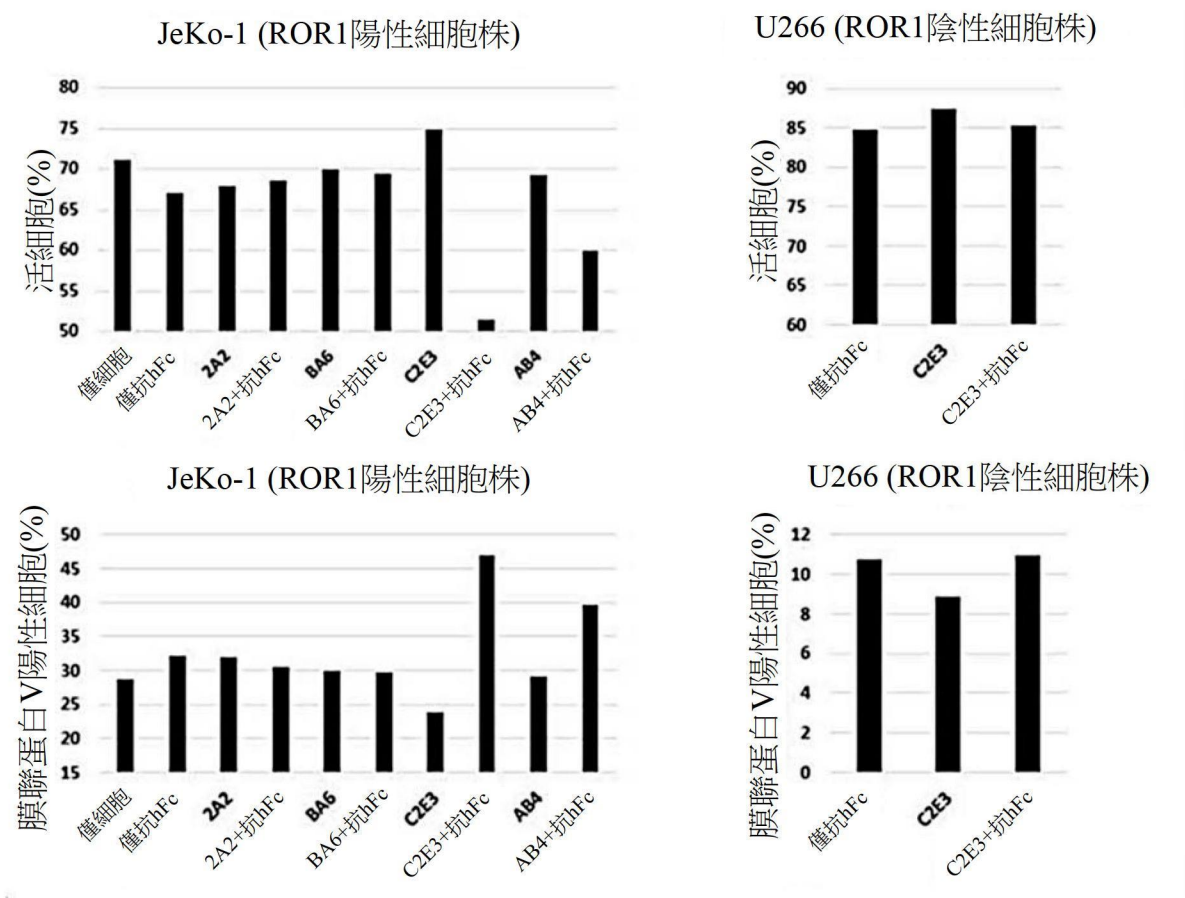
【圖8】



【圖9a】



【圖9b】



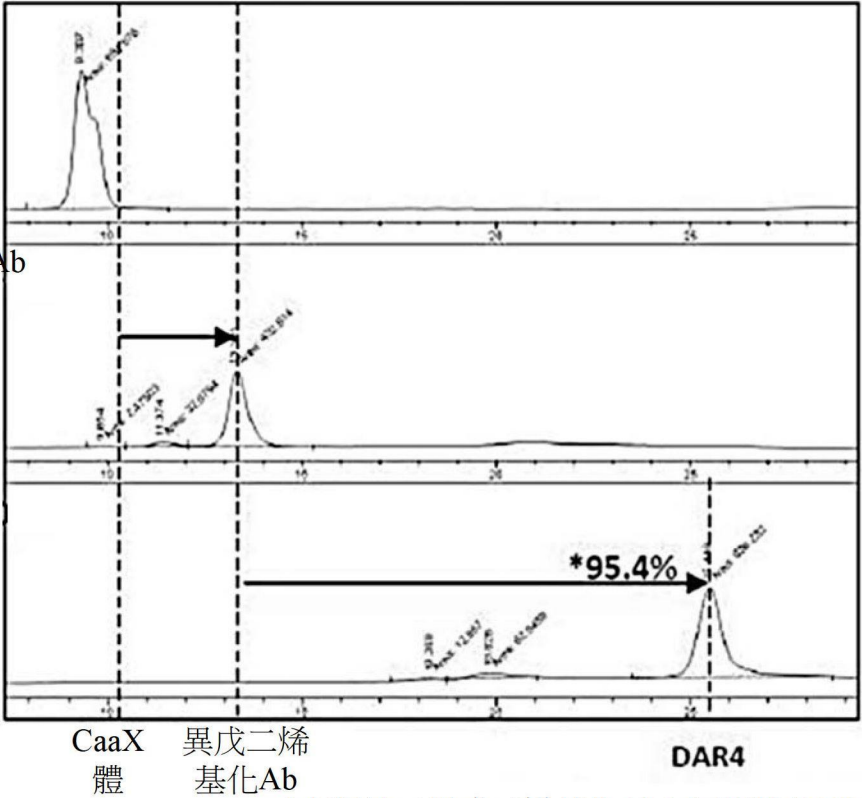
【圖10】

抗ROR1\_MMAE結合物，**DAR4**

抗ROR1 Ab

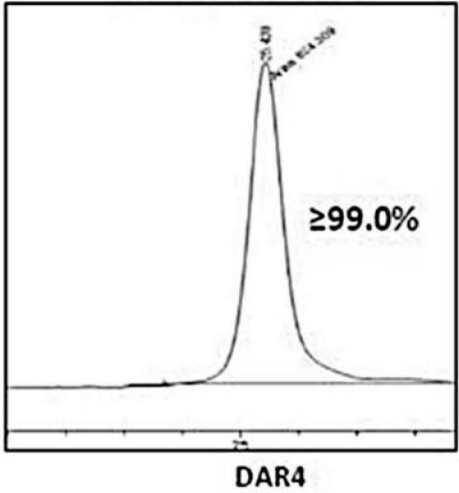
異戊二烯基化抗ROR1 Ab

抗ROR1\_MMAE-ADC

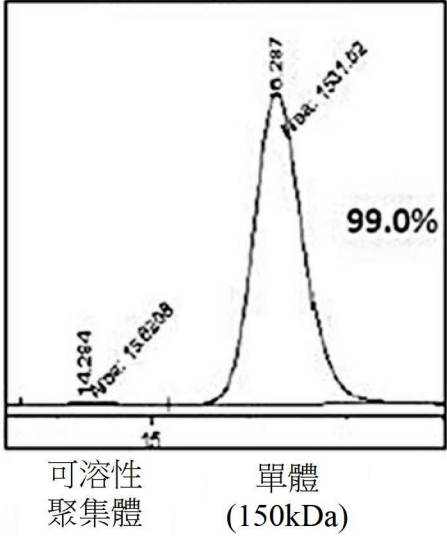


\*來源於二異戊二烯基化Ab之反應性(100%)(F3)

< HIC-HPLC >



< SEC-HPLC >



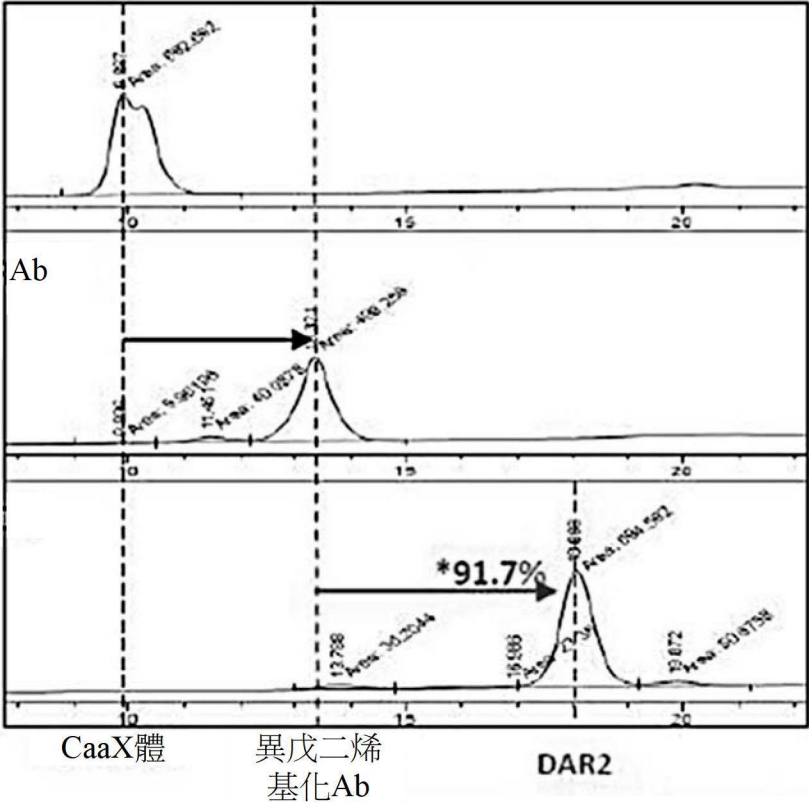
【圖11a】

抗ROR1\_dPBD結合物，**DAR2**

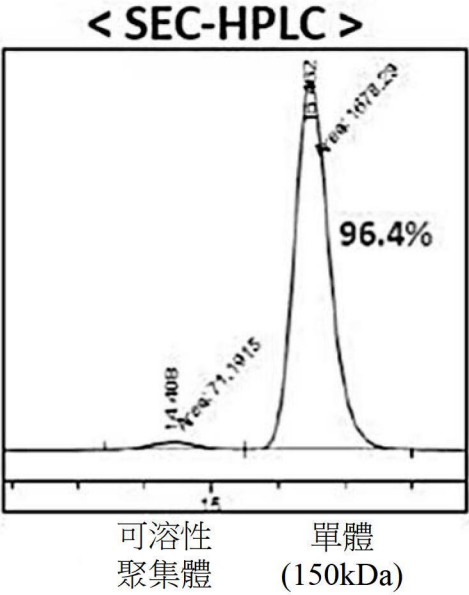
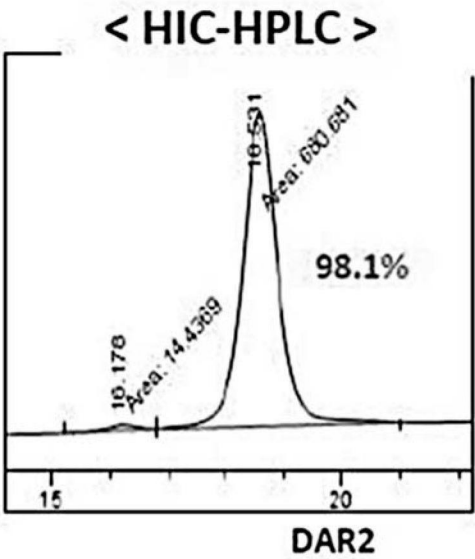
抗ROR1 Ab

異戊二烯基化抗ROR1 Ab

抗ROR1\_dPBD-ADC

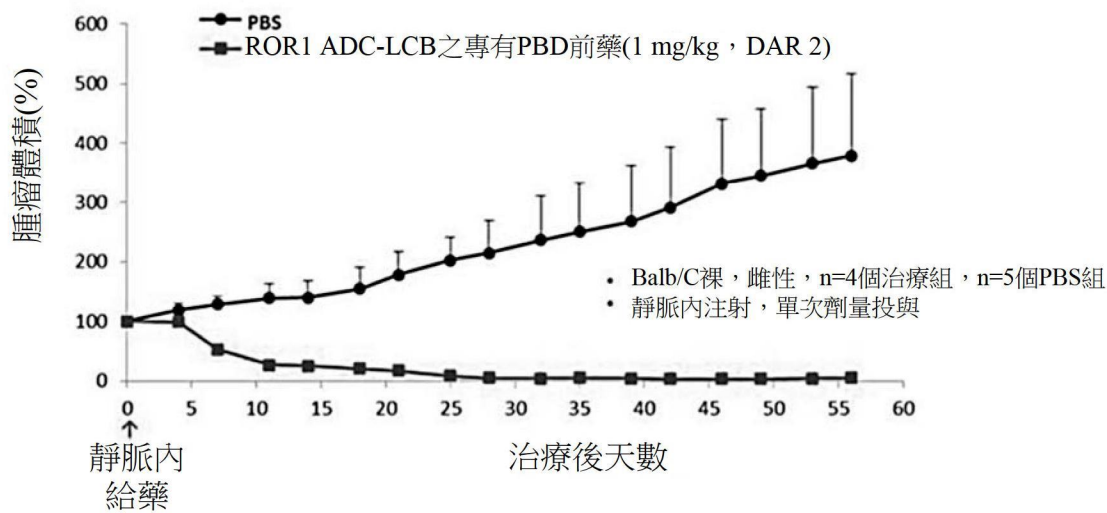


\*來源於二異戊二烯基化Ab之反應性(100%)(F3)



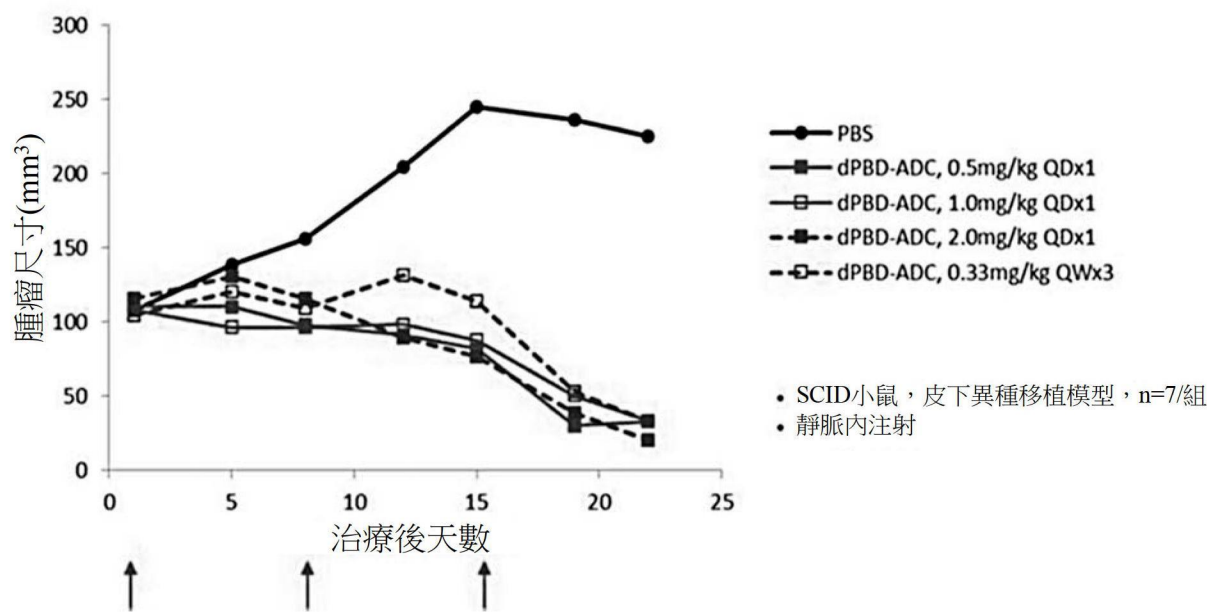
【圖11b】

MDA-MB-468活體內異種移植模型  
(單次靜脈內投與)



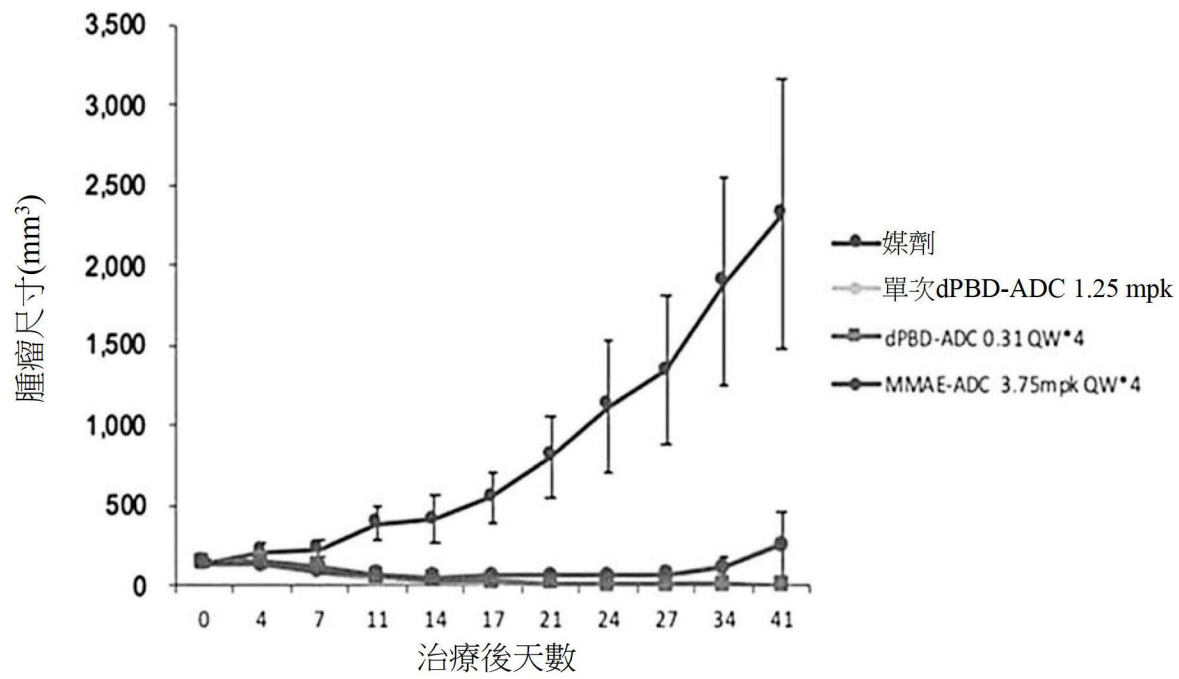
【圖12】

MDA-MB-231活體內異種移植模型  
(靜脈內投與)

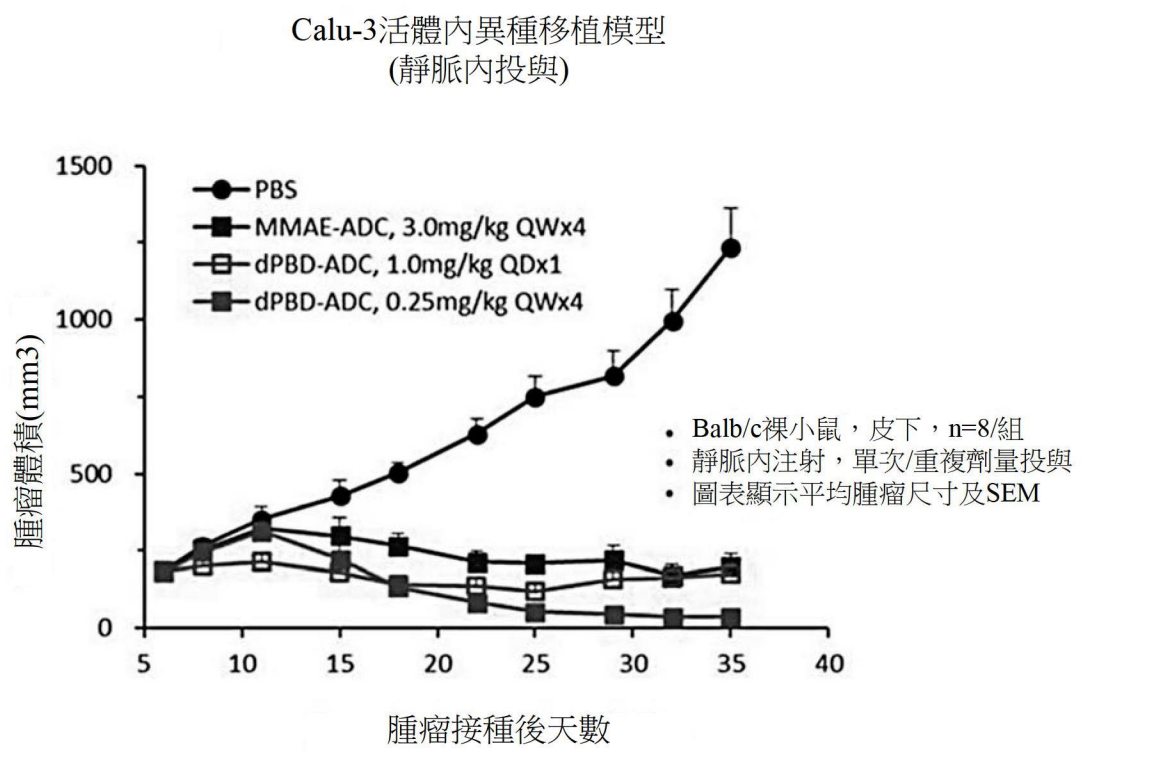


【圖13】

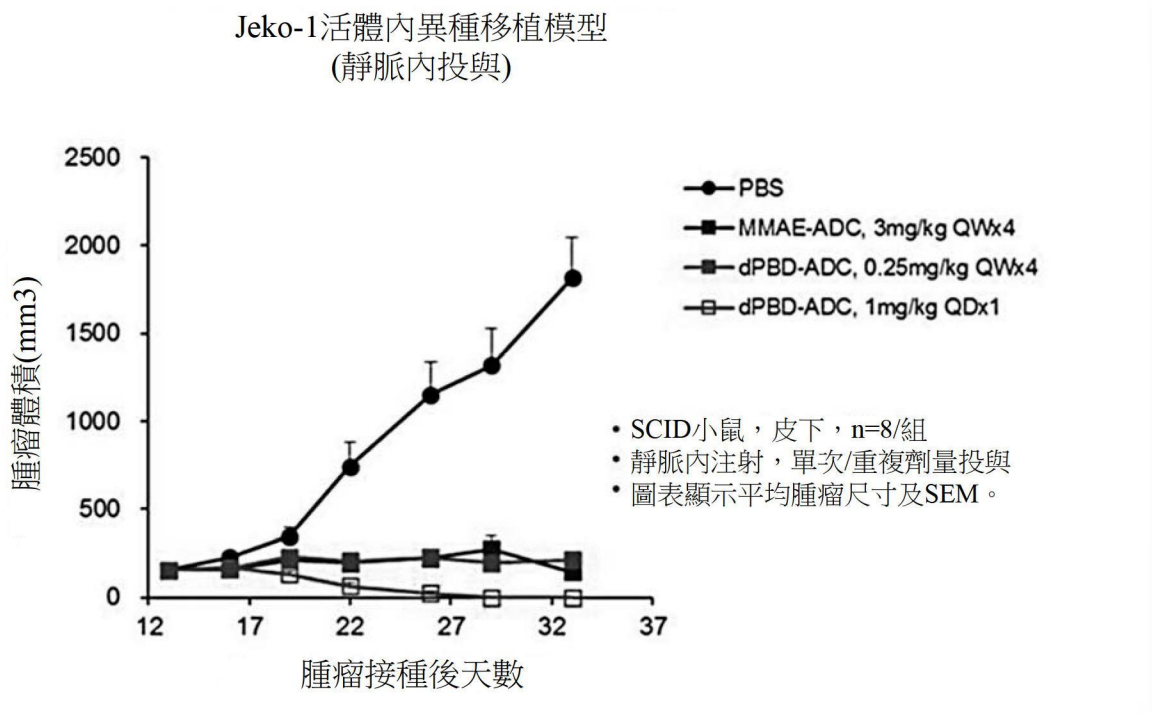
HCC1187異種移植模型



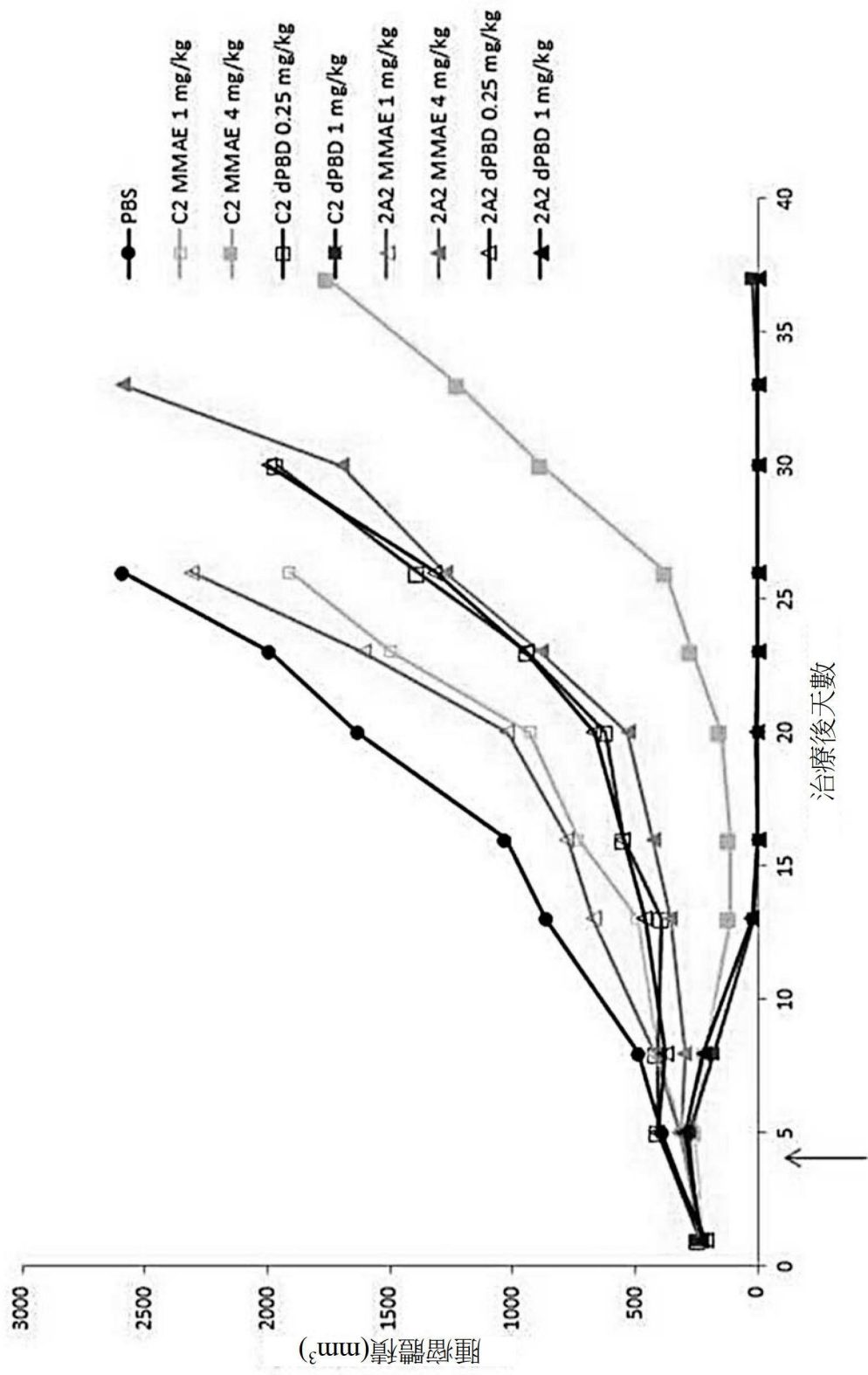
【圖14】



【圖15】



【圖16】



【圖17】