I872043

(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 I872043 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：109102635 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 22 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***C12N15/63 (2006.01)***
A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/22 美國 62/795,378
2019/06/28 美國 62/868,791

(71)申請人：美商必治妥美雅史谷比公司 (美國) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)
美國

(72)發明人：亞尼克 亞倫 保羅 YAMNIUK, AARON PAUL (US)；布羅德 史考特 羅納德 BRODEUR, SCOTT RONALD (US)；德亞諾瓦 艾卡特莉娜 DEYANOVA, EKATERINA (US)；黃 宇徵 HUANG, RICHARD YU-CHENG (US)；王 芸 WANG, YUN (US)；藍許 阿爾弗雷德 羅伯特 LANGISH, ALFRED ROBERT (US)；陳 國棟 CHEN, GUODONG (US)；卡爾 史蒂芬 麥可 CARL, STEPHEN MICHAEL (US)；沈 虹 SHEN, HONG (US)；帕辛 阿查爾 穆昆德拉 PASHINE, ACHAL MUKUNDRAO (US)；蘇 玲惠 SU, LIN HUI (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201018482A TW 201136607A

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：25 項 圖式數：29 共 302 頁

(54)名稱

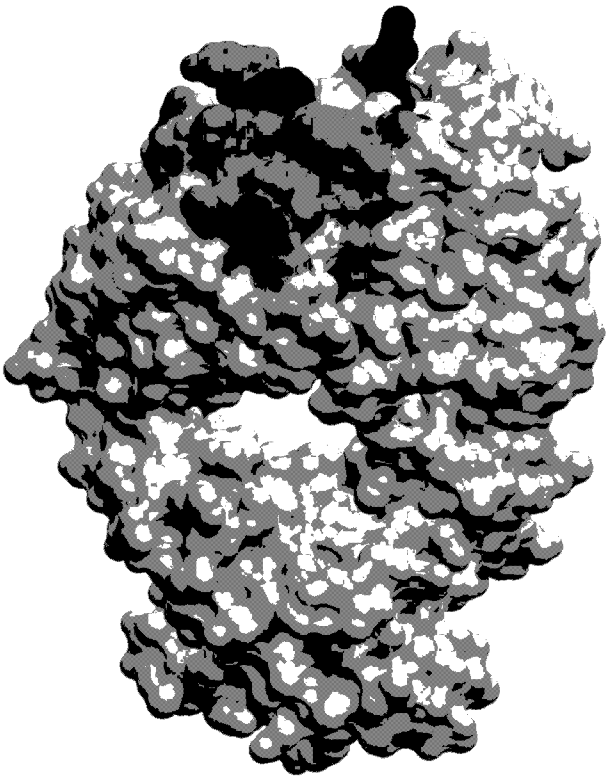
抗 IL-7Rα 次單元之抗體及其用途

(57)摘要

本發明提供一種抗體，其與 IL-7 受體之 α 次單元(IL-7Rα)結合。亦提供此等抗體在治療性應用，諸如治療發炎性疾病中之用途。進一步提供產生該等抗體的細胞、編碼該等抗體之重鏈及/或輕鏈區的聚核苷酸、及包含該等聚核苷酸的載體。

Provided herein are antibodies that bind to the alpha subunit of an IL-7 receptor (IL-7Rα). Also provided are uses of these antibodies in therapeutic applications, such as treatment of inflammatory diseases. Further provided are cells that produce the antibodies, polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, and vectors comprising the polynucleotides.

指定代表圖：



【圖25B】

公告本

I872043

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗IL-7Rα次單元之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST IL-7R ALPHA SUBUNIT AND USES THEREOF

【中文】

本發明提供一種抗體，其與IL-7受體之α次單元(IL-7Rα)結合。亦提供此等抗體在治療性應用，諸如治療發炎性疾病中之用途。進一步提供產生該等抗體的細胞、編碼該等抗體之重鏈及/或輕鏈區的聚核苷酸、及包含該等聚核苷酸的載體。

【英文】

Provided herein are antibodies that bind to the alpha subunit of an IL-7 receptor (IL-7Rα). Also provided are uses of these antibodies in therapeutic applications, such as treatment of inflammatory diseases. Further provided are cells that produce the antibodies, polynucleotides encoding the heavy and/or light chain regions of the antibodies, and vectors comprising the polynucleotides.

【指定代表圖】

圖25B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗IL-7Rα次單元之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES AGAINST IL-7R ALPHA SUBUNIT AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 介白素-7 (IL-7)為細胞介素之共有γ鏈(γc)家族之成員，該等細胞介素亦包括IL-2、IL-4、IL-9、IL-15及IL-21。Nguyen V.等人, *J Immunol Res* 2017: 4807853 (2017)。類似於其他成員，IL-7經由由其獨特α-受體、IL-7Rα (CD127)及共有γ受體形成之三元複合物發信號。Carrette, F.等人, *Semin Immunol* 24(3): 209-17 (2012)。此相互作用刺激Janus激酶(JAK)及信號轉導與轉錄活化因子(STAT)蛋白，以及隨後磷酸肌醇3-激酶(PI3K)/Akt或Src路徑之活化，以便於目標基因轉錄。IL-7 Rα亦由胸腺基質源性淋巴細胞生成素(TSLP)用作含有第二受體鏈TSLPR之複合物的一部分。Durum, S.K., *Blood* 124(1):4-5 (2014)。

【0002】 IL-7在正常免疫系統之發育中起關鍵作用，此係因為其為胸腺發育周邊維持及淋巴球之存活所必需的。Maraskovsky, E.等人, *J Immunol* 157(12): 5315-5323 (1996)。胸腺T細胞前體需要IL-7以用於增殖、分化及存活。在周邊中，IL-7藉由增強原生及記憶T細胞之存活及增殖來調節T細胞止血。

【0003】 IL-7為一種組織源性細胞介素，且主要由各種組織中之基

質及上皮細胞產生。舉例而言，在小腸及大腸中，IL-7係由腸杯狀上皮細胞產生，且在動物模型中已描述為為持久性慢性結腸炎所必需的。Tomita, T.等人, *J Immunol* 180(1): 383-390 (2008)。亦已顯示IL-7干擾調節性T細胞(Treg)之免疫抑制能力。Heninger, A.K.等人, *J Immunol* 189(12): 5649-5658 (2012)。因此，可調節活體內IL-7之活性且因此降低病原性T細胞之存活/功能及/或增加調節性T細胞之誘導的製劑，為治療發炎性疾病(諸如發炎性腸病)特別需要的。

【發明內容】

【0004】 本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中該抗體

(a)可依約5 nM或更小(例如，小於約3 nM)之EC_{50}，與全血中之T細胞 ($CD4^+CD45RA^+$ 、 $CD4^+CD45RA^-$ 、 $CD8^+CD45RA^+$ 及 / 或 $CD8^+CD45RA^-$)結合；

(b)不能與全血中之非T細胞結合；

(c)不能有效地阻斷胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)介導之單核球活化；

(d)在與該IL-7受體結合後，不促效IL-7受體信號傳導，例如最低的pSTAT5活化；或

(e)其任何組合。

【0005】 在一些實施例中，抗IL-7R抗體(例如，本文所揭示的)之重鏈 CDR3 包含 SEQ ID NO: 15 中所闡述之胺基酸序列(DEYSRGYYVLDV)。

【0006】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體具有選自由以下組成之群的一或多個特性：

(a)能夠與人類及食蟹獼猴IL-7受體(IL-7R)之α鏈選擇性地結合；

(b)能夠與可溶且膜結合的IL-7R之α鏈結合；

(c)當向有需要之個體投與時，能夠阻斷病原性T細胞之擴增及/或存活；

(d)當向有需要之個體投與時，能夠恢復T調節性細胞(Treg)功能及/或促進Treg存活；

(e)能夠比CTLA4-Ig (ORENCIA®)維持更長的無藥物緩解；

(f)能夠在有需要之個體之腸組織內阻斷例如由病原性T細胞誘導的發炎及黏膜損傷；

(g)能夠在有需要之個體中降低腸系膜淋巴結(MLN)及/或固有層(LP)中之T效應細胞之頻率；

(h)能夠降低或抑制T細胞(例如，$CD4^+CD45RA^+$)中之IL-7介導的pSTAT活化；

(i)能夠阻斷產生IL-17及/或IFN-γ之細胞之擴增；

(j)能夠治療患有發炎性疾病(例如，發炎性腸病)之個體；及

(k)其任何組合。

【0007】在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1，其中該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列(DHAMH)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含重鏈CDR2，其中該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列(GISWNSRGIGYADSVKG)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含輕鏈CDR1，其中該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO:

16中所闡述之胺基酸序列(RASQGISSALA)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含輕鏈CDR2，其中該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列(DASSLES)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含輕鏈CDR3，其中該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列(QQFNSYPLWIT)。

【0008】在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH包含與SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。在某些實施例中，VL包含與SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列。

【0009】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體在選自由以下組成之群之抗原決定基處，與人類IL-7受體之α鏈特異性結合：^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39} (SEQ ID NO: 8)；^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88} (SEQ ID NO: 9)；^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105} (SEQ ID NO: 10)；^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149} (SEQ ID NO: 11)；^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196} (SEQ ID NO: 12)；及其組合。在某些實施例中，抗IL-7R抗體在包含選自由以下組成之群之一或多個胺基酸殘基之抗原決定基處，與人類IL-7受體的α鏈特異性結合：H33、E75、F79、I82、K84、M144、R186、H191、Y192及其組合。

【0010】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及其變體。在某些實施例中，IL-7R

抗體為IgG1抗體。在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含無效應IgG1 Fc。

【0011】本文亦揭示一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO: 21中所闡述之胺基酸序列，且其中該輕鏈包含SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列。

【0012】在一些實施例中，抗IL-7R抗體以小於10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM (例如，1.3 nM)之K_D，與人類IL-7受體之α鏈結合，如藉由表面電漿共振所量測。在某些實施例中，抗IL-7R抗體以小於10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM (例如，1.7 nM)之K_D，與食蟹獼猴IL-7受體之α鏈結合，如藉由表面電漿共振所量測。在一些實施例中，與人類IL-7受體之α鏈或食蟹獼猴IL-7受體之α鏈的結合為pH依賴性的。在某些實施例中，抗IL-7R抗體以在pH 7.4下約1.3 nM之K_D及以在pH 6下約5.3 nM之K_D，與人類IL-7受體之α鏈結合。在一些實施例中，抗IL-7R抗體以在pH 7.4下約1.7 nM之K_D及以在pH 6下約7.0 nM之K_D，與食蟹獼猴IL-7受體之α鏈結合。

【0013】本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中該HC CDR1包含胺基酸序列$GX_1X_2FDDHAX_3H$ (SEQ ID NO: 260)，其中X_1為F或Y；X_2為T、P、A、S、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；且X_3為L或M。在某些態樣中，X_2為D或E。

【0014】在一些態樣中，HC CDR2包含胺基酸序列

$GIX_1WX_2SRGX_3GYX_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 261)，其中X1為S或T；X2為H或N；X3為I或V；X4為G、A、S、T、V、L、I、R、H或N；X5為P、T、N、D、E、Q、S、H或Y；X6為P、G、A、S、T、V、R、H、F、Y、N、D或E；X7為V或I；X8為A、S、T、V、L、I、M、K、R、H、F、Y、N、D、E或Q；且X9為G、H、D或Q。在某些態樣中，X_1為T。

【0015】在一些態樣中，HC CDR3包含胺基酸序列 $DEYX_1X_2GYYX_3LDX_4$ (SEQ ID NO: 262)，其中X_1為S、T、N、D或E；X_2為L、M、R或S；X_3為G、A、S、T、V、M、N、E或Q；且X_4為A、S、T、V、R、H、Y、W、N、E、Q或M。在某些態樣中，X_3為A、S或T。在一些態樣中，X_4為E。

【0016】在一些態樣中，LC CDR1包含胺基酸序列 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7SX_8X_9A$ (SEQ ID NO: 263)，其中X_1為S、T、V、K、R、H、Y或I；X_2為A、S、T或V；X_3為P、G、A、S、T、V、L、I、M、K、R、H、N、E或Q；X_4為P、G、A、S、T、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_5為P、G、A、S、T、H、E、Q、M、N或D；X_6為P、G、A、S、T、V、L、I或N；X_7為S、T、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_8為P或A；且X_9為A、L或V。在某些態樣中，X_6為P。在其他態樣中，X_8為P。在一些態樣中，X_7為D或E。

【0017】在一些態樣中，LC CDR2包含胺基酸序列 $DX_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 264)，其中X_1為G、A、S、M、H、N、D、E或Q；X_2為G、A、S、T、V、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_3為A、S、F、Y、W、N、D、E或L；X_4為P、S、T、L、K、H或N；X_5為

D、E或Q；且X_6為G、S、T、N、D、Q、P或E。

【0018】在一些態樣中，LC CDR3包含胺基酸序列$X_1X_2FX_3X_4YPLX_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 265)，其中X_1為M或Q；X_2為G、A、D、E或Q；X_3為N或E；X_4為P、A或S；X_5為T、I、M、K、W、N、E或Q；X_6為L或I；且X_7為T、M、K、H、Y、E或Q。在某些態樣中，X_2為A。在其他態樣中，X_4為P或A。

【0019】在一些態樣中，重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 31至46中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 43或SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47至96中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列。在其他態樣中，重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 97至122中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107或SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 123至194中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190或SEQ ID NO: 192中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 195至237中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 238至259中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 244或SEQ ID NO: 245中所闡述之胺基酸序列。

【0020】本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、

CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 31至46中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 43或SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。

【0021】本文亦提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47至96中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列。

【0022】本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ

ID NO: 97至122中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107或SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列。

【0023】 本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 123至194中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190或SEQ ID NO: 192中所闡述之胺基酸序列。

【0024】 本文亦提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 195至237中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺

基酸序列。

【0025】本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合部分(「抗IL-7R抗體」)，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，其包含重鏈(HC) CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈(LC) CDR1、CDR2及CDR3，其中：(i)該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；(ii)該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；(iii)該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；(iv)該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；(v)該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及(vi)該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 238至259中所闡述之胺基酸序列。在某些態樣中，輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 244或SEQ ID NO: 245中所闡述之胺基酸序列。

【0026】本發明亦提供編碼本發明之抗IL-7R抗體之核酸、包含該等核酸之載體及包含該等載體之細胞。在一些實施例中，該細胞為CHO細胞、HEK293細胞、HBK細胞、COS細胞、NSO細胞或HT1080細胞。

【0027】本文亦提供免疫結合物，其包含與製劑連接之如本文所揭示之抗IL-7R抗體。

【0028】本發明進一步提供組合物，其包含如本文所揭示之抗IL-7R抗體、核酸、載體、細胞或免疫結合物，及載劑。

【0029】在本發明中亦提供套組，其包含如本文所揭示之抗IL-7R抗體、核酸、載體、細胞或免疫結合物，及使用說明書。

【0030】本文提供一種抑制有需要之個體中之IL-7活性之方法，其包含向該個體投與如本文所揭示之抗IL-7R抗體、核酸、載體、細胞或免疫結合物。

【0031】本文提供一種抑制有需要之個體中之效應T細胞之增殖及/或誘導調節性T細胞之產生及/或存活之方法，其包含向該個體投與如本文所揭示之抗IL-7R抗體、核酸、載體、細胞或免疫結合物。

【0032】本文亦提供一種治療有需要之個體之發炎性疾病或自體免疫疾病之方法，其包含向該個體投與如本文所揭示之抗IL-7R抗體、核酸、載體、細胞或免疫結合物。在某些實施例中，發炎性疾病或自體免疫疾病係選自由以下組成之群：發炎性腸病(IBD)、大腸激躁症、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、狼瘡性腎炎、脈管炎、敗血症、全身性發炎反應症候群(SIRS)、I型糖尿病、格雷氏病(Grave's disease)、多發性硬化(MS)、自體免疫心肌炎、川崎病(Kawasaki disease)、冠狀動脈疾病、慢性阻塞性肺病、間質性肺病、自體免疫甲狀腺炎、硬皮病、全身性硬化症、骨關節炎、異位性皮炎、白斑病、移植物抗宿主疾病、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、自體免疫腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture syndrome)、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病、過敏、哮喘、由急性或慢性發炎引起之其他自體免疫疾病及其任何組合。在一些實施例中，發炎性疾病或自體免疫疾病為發炎性腸病。在其他實施例中，發炎性腸病為潰瘍性結腸炎或克羅恩氏病。

【0033】在一些實施例中，個體(例如，本文所描述的)對先前的TNF-α抑制劑療法沒有充份反應(抗TNF-α不充分反應者)。

【0034】在一些實施例中，本文所揭示之方法可進一步包含投與一或多種額外治療劑。在某些實施例中，額外治療劑包含抗TNF-α抗體。

【0035】在一些實施例中，以均一劑量或基於體重之劑量，向個體

投與本文所揭示之抗IL-7R抗體。在一些實施例中，抗IL-7R抗體係經靜脈內、皮下、肌肉內、皮內或腹膜內投與。在某些實施例中，抗IL-7R抗體係經靜脈內或皮下投與。

【0036】 本文亦提供一種製造與人類IL-7受體之α鏈特異性結合之抗體(「抗IL-7R抗體」)之方法，其包含在適合條件下培養本文所描述之細胞及分離該抗體。

【圖式簡單說明】

【0037】 圖1顯示抗IL-7R抗體與$CD3^-$細胞(亦即非T細胞)之結合曲線，如藉由流式細胞測量術所量測。x軸顯示抗IL-7R抗體之濃度(μg/mL)，且y軸顯示結合之平均螢光強度(MFI)。

【0038】 圖2A及圖2B顯示在食蟹獼猴中單一靜脈內投與抗體之後，抗IL-7R抗體對於食蟹獼猴IL-7Rα之交叉反應性。圖2A顯示$CD4^+CD45RA^+$ T細胞上表現之總IL-7Rα之百分比，其隨抗IL-7R抗體血清濃度(ng/mL)而變化。圖2B顯示隨血清中之抗IL-7R抗體濃度(nM)變化之$CD4^+CD45RA^+$ T細胞中的pSTAT5活化。pSTAT5活化顯示為磷酸化之總STAT5的百分比。在圖2A及圖2B兩者中，血清中之抗體濃度意欲表示$CD4^+CD45RA^+$ T細胞暴露於抗IL-7R抗體的所量測暴露。

【0039】 圖3顯示在NOD SCIDγ (NSG)-人類PBMC轉移小鼠中單一靜脈內投與之後，抗IL-7R抗體之藥物動力學(血清濃度)。小鼠接受兩個抗IL-7R抗體劑量中之一者：0.5 mg/kg (具有實線之實心方形)或5 mg/kg (具有虛線之空心方形)。對照小鼠接受A3312F抗體：0.5 mg/kg (具有實線之實心圓圈)或5 mg/kg (具有虛線之空心圓圈)。資料顯示為平均值±標準差。

【0040】 圖4顯示在食蟹獼猴中單一靜脈內投與抗IL-7R抗體之後，藥物動力學(血清濃度)及抗藥物抗體(ADA)兩者。動物接受三個抗體劑量中之一者：0.1 mg/kg (方形)、0.5 mg/kg (圓圈)或3 mg/kg (三角形)。以不同劑量下之抗體之血清濃度(左側y軸)顯示為實線。抗藥物抗體(亦即針對所投與抗IL-7R抗體的抗體)形成(右側y軸)顯示為虛線。資料顯示為平均值±標準差。

【0041】 圖5顯示在食蟹獼猴中單一靜脈內投與之後，抗IL-7R抗體及A3312F抗體之藥物動力學(血清濃度)的比較。動物接受三個抗IL-7R抗體劑量中之一者：0.1 mg/kg (具有實線之實心方形)、0.5 mg/kg (具有實線之實心圓圈)或3 mg/kg (具有實線之實心三角形)。對照動物接受在以下劑量下中之一者之A3312F抗體：0.1 mg/kg (具有虛線之空心方形)、0.5 mg/kg (具有虛線之空心圓圈)或3 mg/kg (具有虛線之空心三角形)。資料顯示為平均值±標準差。

【0042】 圖6顯示在食蟹獼猴中單一靜脈內投與抗IL-7R抗體(方形)或A3312F抗體(三角形)之後，$CD4^+CD45RA^+$ T細胞中之pSTAT5活化。pSTAT5活化顯示為磷酸化之總STAT5的百分比。血清中之抗體濃度意欲表示$CD4^+CD45RA^+$ T細胞暴露於抗體的所量測暴露。

【0043】 圖7A、7B及7C顯示在不同食蟹獼猴中單一靜脈內投與抗IL-7R抗體(3 mg/kg)之後，在周邊血液中觀測到的不同T細胞群體的頻率。圖7A顯示呈總淋巴球之百分比之$CD3^+$ T細胞的頻率。圖7B及圖7C分別顯示呈總$CD3^+$ T細胞群體之百分比之$CD4^+$ T細胞及$CD8^+$ T細胞的頻率。在圖7A、7B及7C中，在給藥前(自個別猴之各條柱組左側之第一條柱)，及在給藥抗體後第4天(自個別猴之各條柱組左側之第二條柱)、在第

8天(自個別猴之各條柱組左側之第三條柱)及第15天(自個別猴之各條柱組左側之第四條柱)，觀測不同T細胞群體的頻率。x軸提供各猴之標識號。

【0044】 圖8顯示抗IL-7R抗體之不同生產批次之免疫原性的潛在風險，如活體外使用樹突狀細胞:T細胞增殖分析所量測。所測試之不同抗IL-7R抗體包括：(i) P1-061895-2、(ii) P1-066930-3、(iii) P1-066930-9及(iv)抗體A RACIR。安維汀(Avastin)及抗IL-21R抗體(IL-21R mAb)分別顯示為陰性及陽性對照。

【0045】 圖9顯示使用HDX-MS抗原決定基定位分析，人類IL-7Rα之序列覆蓋。各條柱指示消化性肽。

【0046】 圖10顯示使用HDX-MS抗原決定基定位分析鑑別出之抗IL-7R抗體之五個抗原決定基的氘吸收差異。所顯示之五個抗原決定基包括：(i) ^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39}；(ii) ^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}；(iii) ^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}；(iv) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}；及(v) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。黑色豎直條柱指示各肽之氘化上之總差異。線條表示在不同時間點處各肽之氘化上的差異，該等不同時間點亦即1分鐘(「(2)」)、10分鐘(「(3)」)及240分鐘(「(1)」)。

【0047】 圖11A及11B顯示抗IL-7R抗體之抗原決定基定位分析之概述。在圖11A中，將抗原決定基定位於線性人類IL-7Rα序列上。使用HDX-MS分析所鑑別之抗原決定基藉由實線指示。使用FPOP/GEE分析所鑑別之抗原決定基藉由虛線指示。使用FPOP分析所鑑別之抗原決定基之最受保護的殘基藉由圓圈指示。使用GEE分析所鑑別之抗原決定基之最受保護的殘基藉由三角形指示。所顯示之編號對應於人類IL-7Rα之成熟序列。在圖11B中，將抗原決定基定位於人類IL-7Rα之晶體結構上。左側晶

體結構顯示使用HDX-MS分析所鑑別之抗原決定基。右側晶體結構顯示使用FPOP/GEE分析所鑑別之抗原決定基。抗原決定基之序列提供於晶體結構下。

【0048】 圖12A及12B顯示用於表徵猴及人類中之PK及PD資料之抗IL-7R抗體的PK模型(圖12A)及PK/OD機制模型(圖12B)的示意圖。

【0049】 圖13顯示在預計抗IL-7R抗體之人類劑量(對於70 kg成年人，每隔一週皮下110 mg)下，所預測的人類藥物動力學(基於抗IL-7R抗體之血清濃度)(左側y軸)及受體佔有率(右側y軸)曲線。上方線條(「RO」)顯示受體佔有率資料。下方線條(「PK」)顯示藥物動力學資料。

【0050】 圖14A及圖14B顯示在重新格式化為scFv之後，18B1 (抗體A)抗體與人類IL-7R之結合。圖14A提供在不同濃度下，18B1 scFv之結合的比較。圖14B提供ka、kd及KD值。

【0051】 圖15顯示重鏈及輕鏈CDR中之特定胺基酸殘基，對於實例11中所描述之突變掃描分析，該等特定胺基酸殘基分別進行突變。

【0052】 圖16顯示對於18B1 scFv進行單輪選擇之結果。如相較於生物素-IL-7R，顯示18B1重鏈及輕鏈與人類IL-7R之百分比結合。測試在兩個不同濃度(0.2 nM及1 nM)下之18B1重鏈及輕鏈。

【0053】 圖17A及17B提供涉及構築實例11中所描述之突變掃描文庫及使用下一代定序(NGS)來鑑別以下之整體方法的示意圖：1)對於結合關鍵的CDR位置，2)容許突變的CDR位置處及3)可改良抗體與hIL-7R之結合的突變。圖17A說明方法本身之不同態樣。圖17B提供解釋來自熱度圖之結果之簡要說明。

【0054】 圖18A、18B、18C、18D、18E及18F提供分別在以下中具有突變之18B1抗體變體之熱度圖結果：LC CDR3、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、HC CDR1及HC CDR2。對於各圖，測試在兩個不同濃度(0.2 nM及1 nM)下之抗體變體。在各圖中，最左欄提供在特定胺基酸殘基處製得的特定突變。不同突變之增濃評分提供於相關框中。如在圖17B中所闡述，增濃評分>1表明有利突變(亦即改良結合)，其中增濃評分愈高表明更有利的突變。1分增濃評分表明中性突變(亦即不顯著地影響結合)。增濃評分<1表明不利突變(亦即削弱結合)。

【0055】 圖19提供(i) KD值(顯示為親本18B1抗體:變體抗體之比率)，及(ii)經由對不同18B1抗體變體之NGS熱度圖分析獲得的增濃比率。

【0056】 圖20A及20B提供用於評定實例11中所描述之18B1 (抗體A)及18B1丙胺酸變體之結合之Biacore動力學型式的概述。所使用之特定條件提供於圖20A之左部。18B1抗體之Biacore感測器圖譜提供於圖20A之右部。圖20B顯示所使用之Biacore分析之示意圖。

【0057】 圖21提供不同18B1抗體變體與人類IL-7R之結合資料，如藉由Biacore分析所量測。

【0058】 圖22提供例示性18B1抗體變體之表面電漿共振(SPR)概況。對於抗體變體中之每一者，ka、kd及KD值提供於SPR概況下。

【0059】 圖23提供不同18B1抗體變體之KD值之分佈的圖形概述。基於哪些CDR進行突變，將抗體變體中之每一者進行劃分。各圓圈表示個別抗體。

【0060】 圖24顯示不同丙胺酸變體之KD值(方形)與使用NGS所產生

之熱度圖結果(空心圓圈)之間的相關性。沿X軸提供特定突變(在輕鏈CDR或HC CDR中)。

【0061】圖25A及25B提供18B1抗體之Fab片段之晶體結構。在圖25A中，標示18B1抗體之重鏈(深灰色)及輕鏈(淺灰色)。在圖25B中，對於與IL-7Rα結合重要之殘基以深灰色顯示。可經修飾以改良結合之殘基以黑色顯示。

【0062】圖26提供自以以下劑量中之一者接受皮下投與18B1抗體之猴分離出之$CD3^+$白血球上的IL-7Rα表現的比較：(i) 2 mg/kg (「方形」)、(ii) 10 mg/kg (「三角形」)及(iii) 50 mg/kg (「菱形」)。並未接受18B1抗體之動物用作對照(「圓圈」)。IL-7Rα表現顯示為如使用流式細胞測量術所量測之平均螢光強度(MFI)。在給藥抗體後以下天量測IL-7Rα表現：1天4小時；5天；8天；22天；36天；36天4小時；40天；43天；64天；及99天。

【0063】圖27A及27B提供在以以下劑量中之一者接受皮下投與18B1抗體之猴中，匙孔螺血氰蛋白(KLH)誘導之IgM (圖27A)及IgG (圖27B)抗體反應的比較：(i) 2 mg/kg(「方形」)、(ii) 10 mg/kg (「三角形」)及(iii) 50 mg/kg (「菱形」)。並未接受18B1抗體之動物用作對照(「圓圈」)。藉由提供端點效價：使用ELISA在動物血清中所量測之KLH特異性IgM及IgG抗體，顯示KLH誘導的IgM及IgG反應。如圖27A中所示，在給藥18B1抗體後第15天、第22天及第29天(亦即分別在KLH免疫接種後0天、7天及14天)，量測KLH特異性IgM。如圖27B中所示，在給藥18B1抗體後第15天、第29天、第36天及第43天(亦即分別在KLH免疫接種後0天、14天、21天及28天)，量測KLH特異性IgG。

【0064】圖28A、28B及28C顯示使用HDX-MS抗原決定基定位分析所鑑別之三種參考抗IL-7R抗體(分別為4A8、13A10及PFE A3312F)之不同抗原決定基的氘吸收差異。顯示於圖28A中之4A8抗體之抗原決定基包括：(i) ^{57}LVEVKCLNF^{65}、(ii) ^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、(iii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}及(iv) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。顯示於圖28B中之13A10抗體之抗原決定基包括：(i) ^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、(ii) ^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}、(iii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}及(iv) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。顯示於圖28C中之PFE A3312F之抗原決定基包括：(i) ^{24}SQLEVNGSQHSLTCA^{38}、(ii) ^{52}EICGALVEVKCLNF^{65}、(iii)^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、(iv) ^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}、(v) ^{104}TTIVKPEAPFDLSV^{117}、(vi) ^{109}PEAPFDLSVIYRE^{121}、(vii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}、(viii) ^{169}TLLQRKLQPAAM^{180}及(ix) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。黑色豎直條柱指示各肽之氘化上之總差異。線條表示在不同時間點處各肽之氘化上的差異，該等不同時間點亦即1分鐘(「(2)」)、10分鐘(「(3)」)及240分鐘(「(1)」)。

【0065】圖29A、29B及29C顯示定位至人類IL-7Rα蛋白之晶體結構上之三種參考抗IL-7R抗體(分別為4A8、13A10及PFE A3312F)之抗原決定基。

【實施方式】

經由EFS-WEB以電子方式提交之序列表的參考

【0066】隨著申請一起提交之呈ASCII文字檔案之以電子方式提交之序列表(名稱：4521.001PC02_Seqlisting_ST25.txt；大小：100,565位

元組；及創建日期：2020年1月17日)的內容以全文引用之方式併入本文中。

【0067】 為了使本說明書可更易於理解，首先定義某些術語。額外定義在整個實施方式中闡述。

【0068】 應注意，術語「一(a或an)」實體係指一或多個彼實體；例如，「一核苷酸序列」應理解為表示一或多個核苷酸序列。因此，術語「一(a/an)」、「一或多個」及「至少一個」在本文中可互換使用。

【0069】 此外，在本文中所用之術語「及/或」應視為兩種指定特徵或組分中之每一者具有或不具有另一者之特定揭示內容。因此，諸如本文中「A及/或B」之片語中所用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣，如在諸如「A、B及/或C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之每一者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A (單獨)；B (單獨)；及C (單獨)。

【0070】 應理解，每當本文中用語言「包含」描述態樣時，則亦提供用術語「由……組成」及/或「基本上由……組成」所描述之類似態樣。

【0071】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域之一般技術者通常所理解相同之含義。舉例而言，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版, 1999, Academic Press；及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 經修訂, 2000, Oxford University

Press向技術者提供本發明中所使用之多個術語之通用詞典。

【0072】 單位、前綴及符號以其國際單位制(Système International de Unites，SI)接受形式表示。數值範圍包括限定該範圍之數值。除非另外指示，否則核苷酸序列以5'至3'取向自左向右書寫。胺基酸序列以胺基至羧基取向自左向右書寫。本文提供之標題並非本發明之各種態樣的限制，其可作為整體由說明書提及。因此，下文緊接著定義之術語藉由參考整個說明書更充分定義。

【0073】 術語「約」在本文中用於指大致、大約、約或在……區域中。當術語「約」與數值範圍結合使用時，其藉由向上及向下擴展所闡述數值之邊界來調整其範圍。一般而言，術語「約」可調整高於及低於所陳述值例如上下10% (高或低)變化的數值。

【0074】 如本文所用，術語「IL-7R」及「IL-7受體」係指保留IL-7R之活性之至少部分之IL-7R的任何形式，包括其變體。IL-7R為由α次單元(IL-7Rα或CD127)及細胞介素受體共有γ鏈(γc)組成之雜二聚體。IL-7Rα次單元在各種細胞類型上表現，包括原初及記憶T細胞及發育中的B細胞。如本文所用，在一些態樣中，術語IL-7R係指α次單元且可與IL-7Rα互換使用。

【0075】 已鑑別出人類IL-7Rα之四種同功異型物。同功異型物1 (寄存編號NP_002176.2；SEQ ID NO: 1)由459個胺基酸組成且表示典型序列。同功異型物2 (寄存編號P16871-4；SEQ ID NO: 2)由252個胺基酸組成且為可溶的。其缺乏胺基酸殘基253-459，該等胺基酸殘基編碼跨膜域之一部分及整個細胞質域。胺基酸237-252亦不同於典型序列(亦即同功異型物1)。同功異型物3 (寄存編號P16871-2，SEQ ID NO: 3)由298個胺基

酸組成且具有截短的細胞質域。其與典型序列之不同之處在於胺基酸殘基293-459。同功異型物4 (寄存編號P16871-3；SEQ ID NO: 4)由261個胺基酸組成且為可溶的。其與典型序列之不同之處在於胺基酸殘基237-459。

【0076】 以下為四種已知人類IL-7Rα同功異型物之胺基酸序列。

(A)人類IL-7Rα同功異型物1 (寄存編號NP_002176.2；SEQ ID NO: 1，由具有寄存編號NM_002185.4之核苷酸序列編碼；SEQ ID NO: 5)：

MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTN
LEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLS
VIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIK
VRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIV
WPSLPDHKKTLEHLCKKPRKVSVFGA

(B)人類IL-7Rα同功異型物2 (寄存編號P16871-4；SEQ ID NO: 2)：

MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTN
LEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLS
VIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIK
VRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGLSLSYGPVSPIIRQEL

(C)人類IL-7Rα同功異型物3 (寄存編號P16871-2；SEQ ID NO: 3)：

MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTN
LEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLS
VIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIK
VRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIV
WPSLPDHKKTLEHLCKKPRKVSVFGA

(D)人類IL-7Rα同功異型物4 (寄存編號P16871-3；SEQ ID NO: 4)：

MTILGTTFGMVFSLLQVVSGESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTN
LEFEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLS
VIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIK
VRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSSGLSLSYGPVSPIIRRLWNIFVRNQEK。

【0077】 同功異型物1-4之信號序列對應於胺基酸殘基1-20 (加底線的)。因此，例如典型序列(同功異型物1)之成熟形式由胺基酸21-459組

成。成熟人類IL-7Rα (例如，同功異型物1)之胞外域由胺基酸殘基21-239組成且具有以下胺基酸序列：

ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTNLEFEICGALVEVKCLNFRKL
QEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLSVIYREGANDFVVTFNTSHLQ
KKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIKVRSIPDHYFKGFWSEWSPSY
YFRTPEINNSSGEMD (SEQ ID NO: 6)。

【0078】 食蟹獼猴IL-7Rα蛋白由以下胺基酸序列(包括信號序列，其為加底線的)組成：

<u>MTILGTTFGMVFSLLQVVSG</u>ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTN
LEFEICGALVEVKCLSFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGGKSLTCKKIDLTTIVKPEAPFDLS
VIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYRQEKDENKWMHVNLSSTKLTLLQRNLQPEAMYEIK
VRSIPDHYFKGFWSEWSPSYYFRTPEINNSPGEMDPILLTISLLSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIV
WPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESKKQRL
GGDVQSPSCPSEDVVITPESFERDSSLRCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSL
GTTNSTLPPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ (SEQ ID NO: 7)。

【0079】 如本文所用，「TSLP」係指極其類似於IL-7且在骨髓細胞(例如，單核球及樹突狀細胞)之成熟及活化中起作用之生長因子。TSLP由各種細胞類型產生，諸如纖維母細胞、上皮細胞及基質細胞。TSLP之水準升高已與疾病(諸如哮喘、異位性皮炎及發炎性關節炎)相關，亦已知該等疾病與IL-7之異常調節相關。Nguyen V.等人, *J Immunol Res* 2017: 4807853 (2017)。

【0080】 如本文所用，術語「抗體」係指包含藉由二硫鍵互連之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈之蛋白質。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區(本文中縮寫為CH)。在某些抗體(例如天然存在之IgG抗體)中，重鏈恆定區包含鉸鏈及三個域CH1、CH2及CH3。在某些抗體(例如天然存在之IgG抗體)中，各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域(本文中縮寫為CL)。VH及VL

區可進一步細分為高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插有稱為構架區(FR)之更保守區。各VH及VL包括自胺基端至羧基端按以下次序排列之三個CDR及四個FR：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合，包括與免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)。重鏈可具有或不具有C端離胺酸。除非本文中另外規定，否則可變區中之胺基酸使用Kabat編號系統來加以編號，而恆定區中之彼等胺基酸使用EU系統來加以編號。舉例而言，「抗體」包括天然存在及非天然存在之抗體兩者；單株及多株抗體；嵌合及人類化抗體；人類及非人類抗體及全合成抗體。

【0081】 如本文所用，在某些實施例中，「IgG抗體」，例如人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4抗體，具有天然存在之IgG抗體之結構，亦即其具有與相同子類之天然存在之IgG抗體相同數目之重鏈及輕鏈以及二硫鍵。舉例而言，抗IL-7R IgG1、IgG2、IgG3或IgG4抗體由兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)組成，其中該等兩條重鏈及輕鏈由數目及位置分別與天然存在之IgG1、IgG2、IgG3及IgG4抗體中所出現相同的二硫橋鍵連接(除非該抗體已經突變以修飾該等二硫鍵)。

【0082】 抗體通常以高親和力與其同源抗原特異性結合，該高親和力由解離常數(K_D)為10^{-5}至10^{-11} M或更小反映。任何大於約10^{-4} M之K_D一般被認為指示非特異性結合。如本文所用，與抗原「特異性結合」之抗體係指以高親和力與該抗原及實質上一致之抗原結合但不以高親和力與無關抗原結合的抗體，該高親和力意謂具有10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、5×10^{-9} M或更小或在10^{-8} M與10^{-10} M之間或更小的K_D。若抗原與既定抗原呈

現較高程度之序列一致性，例如，若抗原與既定抗原之序列呈現至少80%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%序列一致性，則該抗原與既定抗原「實質上一致」。舉例而言，在某些實施例中，與人類IL-7Rα特異性結合之抗體亦可與來自某些靈長類物種之IL-7Rα抗原(例如食蟹獼猴IL-7Rα)具有交叉反應性，但不能與來自其他物種之IL-7Rα抗原或與IL-7Rα以外之抗原交叉反應。

【0083】 如本文所用，「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE抗體)。IgG同型在某些物種中劃分成子類:人類中IgG1、IgG2、IgG3及IgG4，以及小鼠中IgG1、IgG2a、IgG2b及IgG3。在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體具有IgG1同型。免疫球蛋白(例如IgG1)以若干同種異型存在，該等同種異型彼此相差至多幾個胺基酸。

【0084】 如本文所用，術語「同種異型」係指在特定同型組內之天然存在之變體，其中該等變體相差幾個胺基酸(參見例如Jefferis等人(2009) *mAbs* 1:1)。本文所描述之抗IL-7R抗體可具有任何同種異型。如本文所用，被稱作「IgG1f」、「IgG1.1f」或「IgG1.3f」同型之抗體分別為同種異型「f」之IgG1、無效應IgG1.1及無效應IgG1.3抗體，亦即，根據如Kabat中之EU索引，具有214R、356E及358M，如例如在SEQ ID NO: 21中所示。

【0085】 如本文所用，術語抗體之「抗原結合部分」係指抗體中保留與抗原(例如，人類IL-7Rα)特異性結合之能力的一或多個片段。經顯示，抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。涵蓋在術語抗體(例如本文所描述之抗IL-7R抗體)之「抗原結合部分」內之結合片段之實例包

括：(i) Fab片段(來自番木瓜蛋白酶裂解之片段)或類似一價片段，其由V_L、V_H、LC及CH1域組成；(ii) F(ab')2片段(來自胃蛋白酶裂解之片段)或類似二價片段，其包含藉由鉸鏈區處之二硫橋鍵連接之兩個Fab片段；(iii) Fd片段，其由V_H及CH1域組成；(iv) Fv片段，其由抗體之單一臂之V_L及V_H域組成；(v) dAb片段(Ward等人, (1989) Nature 341:544-546)，其由V_H域組成；(vi)經分離之互補決定區(CDR)；及(vii)兩個或更多個經分離之CDR的組合，該等CDR可視情況藉由合成連接子接合。此外，儘管Fv片段之兩個域V_L及V_H係由獨立基因編碼，其可使用重組方法，藉由使其能夠製成其中V_L及V_H區配對形成一價分子之單一蛋白質鏈的合成連接子接合(被稱為單鏈Fv (scFv)；參見例如Bird等人 (1988) Science 242:423-426；及Huston等人 (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883)。此類單鏈抗體亦意欲涵蓋於術語抗體之「抗原結合部分」內。此等抗體片段係使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得，且以與完整抗體相同之方式來篩選供使用的片段。抗原結合部分可藉由重組型DNA技術，或藉由完整免疫球蛋白之酶促或化學裂解來產生。

【0086】「雙特異性」或「雙功能抗體」為具有兩對不同重鏈/輕鏈及兩個不同結合位點之人工雜交抗體。雙特異性抗體可藉由多種方法產生，包括融合瘤之融合或Fab'片段之連接。參見例如Songsivilai及Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990)；Kostelny等人, *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992)。

【0087】如本文所用，術語「單株抗體」係指來自實質上均質抗體之群體之抗體，亦即包含於該群體中之個別抗體實質上類似且結合相同抗原決定基(例如，抗體顯示單一結合特異性及親和力)，除可能在單株抗體

產生期間產生之可能變體以外，此類變體一般以少量存在。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群體獲得，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生該抗體。術語「人類單株抗體」係指來自顯示單一結合特異性且具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及視情況存在之恆定區之實質上均質抗體之群體的抗體。在一個實施例中，人類單株抗體由融合瘤產生，該融合瘤包括與永生化細胞融合的自轉殖基因非人類動物(例如轉殖基因小鼠)獲得的B細胞，其具有包含人類重鏈轉殖基因及人類輕鏈轉殖基因之基因組。

【0088】 如本文所用，術語「重組人類抗體」包括藉由重組手段製備、表現、產生或分離之所有人類抗體，諸如(a)自人類免疫球蛋白基因之轉殖基因或轉殖染色體動物(例如小鼠)或由其製備之融合瘤分離之抗體；(b)自經轉化以表現抗體之宿主細胞(例如自轉染瘤)分離之抗體；(c)自重組、組合人類抗體文庫分離之抗體；及(d)藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接至其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、產生或分離之抗體。該等重組人類抗體包含利用由生殖系基因編碼之特定人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區及恆定區，但包括例如發生在抗體成熟期間之後續重排及突變。如此項技術中已知(參見例如Lonberg (2005) *Nature Biotech*. 23(9): 1117- 1125)，可變區含有由重排以形成對外來抗原具有特異性之抗體的各種基因編碼的抗原結合域。除重排以外，可變區可藉由多個單胺基酸變化(被稱作體細胞突變或超突變)進一步修飾以增加抗體對於外來抗原之親和力。恆定區將在對於抗原之進一步反應中發生變化(亦即同型轉換)。因此，回應於抗原而編碼輕鏈及重鏈免疫球蛋白多肽之經重排且經體細胞突變之核酸分子無法與原始核酸分子具有之序列一致性，但

替代地將實質上相同或類似(亦即，具有至少80%一致性)。

【0089】「人類」抗體(HuMAb)係指具有其中構架區及CDR區均來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變區的抗體。此外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦來源於人類生殖系免疫球蛋白序列。本文所描述之抗IL-7R抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文所用，術語「人類抗體」並不意欲包括來源於另一種哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系的CDR序列已移植於人類構架序列上的抗體。術語「人類」抗體與「完全人類」抗體同義使用。

【0090】「人類化」抗體係指其中非人類抗體之CDR域外之一些、大部分或所有胺基酸經來源於人類免疫球蛋白之對應胺基酸置換的抗體。在抗體之人類化形式之一個實施例中，CDR域外之一些、大部分或所有胺基酸經來自人類免疫球蛋白之胺基酸置換，而一或多個CDR區內之一些、大部分或所有胺基酸不變。胺基酸之小添加、缺失、插入、取代或修飾為容許的，只要其不消除抗體與特定抗原結合之能力即可。「人類化」抗體保留類似於初始抗體之抗原特異性。

【0091】「嵌合抗體」係指其中可變區來源於一個物種而恆定區來源於另一物種之抗體，諸如其中可變區來源於小鼠抗體而恆定區來源於人類抗體之抗體。

【0092】片語「識別抗原之抗體」及「對抗原具有特異性之抗體」在本文中可與術語「與抗原特異性結合之抗體」互換使用。

【0093】如本文所用，「經分離之抗體」意欲指實質上不含其他蛋白質及細胞材料之抗體。

【0094】如本文所用，「抑制IL-7與IL-7Rα之結合」之抗體意欲指例如在使用來自表現IL-7Rα之全血之T細胞的結合分析中，在此項技術中公認的方法(例如本文所描述之基於FACS之結合分析)中以約1 μg/mL或更小之EC_{50}抑制IL-7Rα與其配體(例如介白素-7 (IL-7))的結合的抗體，諸如約0.9 μg/mL或更小、約0.85 μg/mL或更小、約0.8 μg/mL或更小、約0.75 μg/mL或更小、約0.7 μg/mL或更小、約0.65 μg/mL或更小、約0.6 μg/mL或更小、約0.55 μg/mL或更小、約0.5 μg/mL或更小、約0.45 μg/mL或更小、約0.4 μg/mL或更小、約0.35 μg/mL或更小、約0.3 μg/mL或更小、約0.25 μg/mL或更小、約0.2 μg/mL或更小、約0.15 μg/mL或更小、約0.1 μg/mL或更小、或約0.05 μg/mL或更小。

【0095】「效應功能」係指抗體Fc區與Fc受體或配體之相互作用，或由其引起之生物化學事件。例示性「效應功能」包括C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合、FcγR介導之效應功能(諸如ADCC)及抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)，及細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調。此類效應功能一般需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合。

【0096】「Fc受體」或「FcR」為與免疫球蛋白之Fc區結合的受體。與IgG抗體結合之FcR包含FcγR家族之受體，包括此等受體之等位基因變體及交替剪接形式。FcγR家族由三種活化性受體(小鼠中之FcγRI、FcγRIII及FcγRIV；人類中之FcγRIA、FcγRIIA及FcγRIIIA)及一種抑制性受體(FcγRIIB)組成。人類FcγR之各種特性為此項技術中已知的。大部分先天性效應細胞類型共表現一或多種活化性FcγR及抑制性FcγRIIB，而自然殺手(NK)細胞選擇性地表現一種活化性Fc受體(小鼠中之FcγRIII及人

類中之FcγRIIIA)但不在小鼠及人類中表現抑制性FcγRIIB。人類IgG1與大多數人類Fc受體結合，且對於與其結合之活化Fc受體的類型而言，認為其等效於鼠類IgG2a。

【0097】「Fc區」(片段可結晶區)或「Fc域」或「Fc」係指抗體之重鏈中介導免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合(包括與位於免疫系統之各種細胞(例如，效應細胞)上之Fc受體之結合，或與經典補體系統之第一組分(C1q)之結合)的C端區。因此，Fc區包含除第一恆定區免疫球蛋白域(例如CH1或CL)外之抗體之恆定區。在IgG、IgA及IgD抗體同型中，Fc區包含來源於抗體之兩條重鏈之第二(CH2)及第三(CH3)恆定域的兩個一致蛋白質片段；IgM及IgE Fc區在每一多肽鏈中包含三個重鏈恆定域(CH域2-4)。對於IgG，Fc區包含免疫球蛋白域CH2及CH3以及在CH1與CH2域之間的鉸鏈。儘管對免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界的定義可不同，但如本文所定義，人類IgG重鏈Fc區定義為對於IgG1自胺基酸殘基D221，對於IgG2自V222，對於IgG3自L221而對於IgG4自P224延伸至重鏈之羧基端，其中該編號係根據Kabat中之EU索引。人類IgG Fc區之CH2域自胺基酸237延伸至胺基酸340，且CH3域定位於Fc區中之CH2域之C端側上，亦即其自IgG之胺基酸341延伸至胺基酸447或446 (若C端離胺酸殘基不存在)或445 (若C端甘胺酸及離胺酸殘基不存在)。如本文所用，Fc區可為原生序列Fc，包括任何同種異型變體或變體Fc (例如非天然存在之Fc)。Fc亦可指分離之此區或在包含Fc之蛋白質多肽(諸如「包含Fc區之結合蛋白」，亦稱為「Fc融合蛋白」(例如抗體或免疫黏附))之情況下之此區。

【0098】「原生序列Fc區」或「原生序列Fc」包含與在自然界中發現之Fc區之胺基酸序列一致之胺基酸序列。原生序列人類Fc區包括原生

序列人類IgG1 Fc區；原生序列人類IgG2 Fc區；原生序列人類IgG3 Fc區；及原生序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在之變體。原生序列Fc包括Fc之各種同種異型(參見例如Jefferis等人 (2009) *mAbs* 1: 1)。

【0099】 術語「抗原決定基」或「抗原決定子」係指與免疫球蛋白或抗體特異性結合的抗原(例如IL-7Rα)上之位點，例如，如由用於鑑別其之特定方法所定義。抗原決定基可由連續胺基酸(通常為線性抗原決定基)或藉由蛋白質三級摺疊併接之非連續胺基酸(通常為構形抗原決定基)兩者形成。由連續胺基酸形成之抗原決定基在暴露於變性溶劑中後通常但未必總是保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基在用變性溶劑處理後通常消失。抗原決定基典型地以獨特的空間構形包括至少3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸。用於判定既定抗體結合何種抗原決定基(亦即抗原決定基定位)之方法為此項技術中熟知的，且包括例如免疫墨點法及免疫沈澱分析，其中測試來自(例如來自IL-7Rα)之重疊或連續肽與既定抗體(例如抗IL-7R抗體)之反應性。判定抗原決定基之空間構形之方法包括此項技術中之技術及本文所描述之技術，例如X射線結晶學、抗原突變分析、2維核磁共振及HDX-MS (參見例如Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, 第66卷, G. E. Morris編 (1996))。

【0100】 術語「抗原決定基定位」係指鑑別用於抗體-抗原識別之分子決定子的方法。

【0101】 提及兩種或更多種抗體之術語「與相同抗原決定基結合」意謂，如藉由既定方法所測定，抗體與胺基酸殘基之相同區段結合。用於測定抗體是否與本文所描述之抗體同「IL-7Rα上之相同抗原決定基」結

合的技術包括例如抗原決定基定位方法，諸如提供抗原決定基之原子解析的對抗原:抗體複合物之晶體的x射線分析及氫/氘交換質譜(HDX-MS)。其他方法監測抗體對抗原片段或抗原之突變變體之結合，其中歸因於抗原序列內之胺基酸殘基修飾的結合損失通常視為抗原決定基組分之指示。此外，亦可使用抗原決定基定位之計算組合方法。此等方法依賴於所關注抗體自組合噬菌體呈現肽文庫中親和分離特定短肽的能力。預期具有相同VH及VL或相同CDR1、2及3序列之抗體與相同抗原決定基結合。

【0102】「與另一抗體競爭與目標結合」之抗體係指(部分或完全)抑制另一抗體與目標結合之抗體。兩種抗體是否彼此競爭與目標結合，亦即一種抗體係否抑制另一抗體與目標結合及其抑制程度可使用例如BIACORE™表面電漿共振(SPR)分析之已知競爭實驗來測定。在某些實施例中，抗體與另一抗體競爭與目標結合且抑制其結合至少50%、60%、70%、80%、90%或100%。抑制或競爭之水準可視哪一抗體為「阻斷抗體」(亦即首先與目標一起培育之冷抗體)而不同。競爭分析可如例如Ed Harlow 及 David Lane, Cold Spring Harb Protoc ; 2006; doi: 10.1101/pdb.prot4277 中或Ed Harlow及David Lane之第11章「Using Antibodies」, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, USA 1999中所描述來進行。若抗體彼此雙向阻斷至少50%，則兩種抗體「交叉競爭」，亦即與在競爭實驗中一種抗體抑或另一抗體首先與抗原接觸無關。

【0103】用於測定兩種抗體是否競爭結合或交叉競爭結合之競爭性結合分析包括：與表現IL-7Rα之T細胞結合的競爭，例如藉由諸如描述於實例中之流式細胞量測術。其他方法包括：SPR (例如BIACORE™)、固

相直接或間接放射免疫分析(RIA)、固相直接或間接酶免疫分析(EIA)、夾心競爭分析(參見Stahli等人, *Methods in Enzymology* 9:242 (1983))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (參見Kirkland等人, *J. Immunol.* 137:3614 (1986))；固相直接標記分析、固相直接標記夾心分析(參見Harlow及Lane, Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Press (1988))；使用I-125標記之固相直接標記RIA (參見Morel等人, *Mol. Immunol.* 25(1):7 (1988))；固相直接生物素-抗生物素蛋白EIA (Cheung等人, *Virology* 176:546 (1990))；及直接標記RIA. (Moldenhauer等人, *Scand. J. Immunol.* 32:77 (1990))。

【0104】 如本文所用，術語「特異性結合」、「選擇性結合」、「選擇性地結合」及「特異性地結合」係指抗體與預定抗原上之抗原決定基結合。通常，抗體(i)在藉由例如表面電漿共振(SPR)技術，在BIACORE™ 2000儀器中使用例如重組人類IL-7Rα之預定抗原作為分析物且使用抗體作為配體或抗體與抗原陽性細胞結合之Scatchard分析測定時，以大致小於10^{-7} M (諸如大致小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低)之平衡解離常數(K_D)結合，及(ii)以大於其與除預定抗原或緊密相關抗原以外之非特異性抗原(例如BSA，酪蛋白)結合之親和力至少兩倍的親和力與預定抗原結合。因此，「與人類IL-7Rα特異性結合」之抗體係指以10^{-7} M或更小(諸如大致小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低)之K_D，與可溶的或細胞結合的人類IL-7Rα結合。「與食蟹獼猴IL-7Rα交叉反應」之抗體係指以10^{-7} M或更小(諸如大致小於10^{-8} M、10^{-9} M或10^{-10} M或甚至更低)之K_D，與食蟹獼猴IL-7Rα結合的抗體。在某些實施例中，不與來自非人類物種之IL-7Rα交叉反應之此類抗體在標準結合分析中呈現基本上不可偵測的

針對此等蛋白質的結合。

【0105】 如本文所用之術語「k_{assoc}」或「k_a」意欲指特定抗體-抗原相互作用之結合速率，而如本文所用之術語「k_{dis}」或「k_d」意欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文所用，術語「K_D」意欲指解離常數，其係自K_d與K_a之比率(亦即K_d/K_a)獲得且表述為莫耳濃度(M)。抗體之K_D值可使用此項技術中充分確立之方法測定。可供用於測定抗體之K_D的方法包括表面電漿共振、生物感測器系統(諸如BIACORE®系統)或流式細胞量測術及Scatchard分析。

【0106】 如本文所用，術語IgG抗體之「高親和力」係指抗體針對目標抗原具有10^{-8} M或更小、10^{-9} M或更小或10^{-10} M或更小之K_D。然而，對於其他抗體同型，「高親和力」結合可變化。舉例而言，IgM同型之「高親和力」結合係指具有10^{-10} M或更小、或10^{-8} M或更小之K_D的抗體。

【0107】 在使用抗體或其抗原結合片段進行活體外或活體內分析之情形下，術語「EC_{50}」係指誘導最大反應之50% (亦即介於最大反應與基線之間一半)之反應之抗體或其抗原結合部分的濃度。

【0108】 如本文所使用，術語「天然存在之」在應用於對象時係指對象可在自然界中發現之事實。舉例而言，存在於可自自然界中之來源分離之生物體(包括病毒)中且未在實驗室中經人類有意修飾的多肽或聚核苷酸序列為天然存在的。

【0109】 「多肽」係指包含至少兩個連續連接之胺基酸殘基的鏈，其中鏈長無上限。蛋白質中之一或多個胺基酸殘基可含有修飾，諸如(但不限於)糖基化、磷酸化或二硫鍵形成。「蛋白質」可包含一或多條多肽。

【0110】 如本文所用，術語「核酸分子」意欲包括DNA分子及RNA

分子。核酸分子可為單股或雙股，且可為cDNA。

【0111】「保守性胺基酸取代」係指用具有類似側鏈之胺基酸殘基取代胺基酸殘基。此項技術中已限定具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸、色胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、β分支鏈側鏈(例如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。在某些實施例中，在抗IL-7R抗體中所預測之非必需胺基酸殘基經來自相同側鏈家族之另一胺基酸殘基置換。鑑別不消除抗原結合之核苷酸及胺基酸保守性取代之方法為此項技術中熟知的(參見例如Brummell等人，*Biochem.* 32: 1180-1187 (1993)；Kobayashi等人 *Protein Eng.* 12(10):879-884 (1999)；及Burks等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:412-417 (1997))。

【0112】對於核酸，術語「實質性同源性」指示兩種核酸或其指定序列在進行最佳比對及比較時為一致的，其中在至少約80%核苷酸、至少約90%至95%或至少約98%至99.5%核苷酸中，具有適當的核苷酸插入或缺失。替代地，當區段將在選擇性雜交條件下與該股之互補股雜交時，存在實質性同源性。

【0113】對於多肽，術語「實質性同源性」指示，兩條多肽或其指定序列在進行最佳比對及比較時為一致的，其中在至少約80%胺基酸、至少約90%至95%或至少約98%至99.5%胺基酸中，具有適當的胺基酸插入或缺失。

【0114】在考慮到需要引入以進行兩個序列之最佳比對的間隙之數目及各間隙之長度的情況下，兩個序列之間的百分比一致性為由該等序列共有之相同位置之數目的函數(亦即，同源性% = 相同位置數/位置總數×100)。序列之比較及兩個序列之間的百分比一致性的測定可使用數學演算法實現，例如如下文非限制性實例中所描述。

【0115】兩個核苷酸序列之間的百分比一致性可使用GCG套裝軟體(可在worldwideweb.gcg.com獲得)中之GAP程式，使用NWSgapdna.CMP矩陣以及間隙權數40、50、60、70或80及長度權數1、2、3、4、5或6來測定。兩個核苷酸或胺基酸序列之間的百分比一致性亦可使用已併入ALIGN程式(2.0版)中的E. Meyers及W. Miller (CABIOS, 4: 11-17 (1989))之演算法，使用PAM120權數殘基表、間隙長度罰分12分及間隙罰分4分來測定。另外，兩個胺基酸序列之間的百分比一致性可使用已併入GCG套裝軟體(可在http://www.gcg.com獲得)中之GAP程式中的Needleman及Wunsch (*J. Mol. Biol.* (48):444-453 (1970))演算法，使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣以及間隙權數16、14、12、10、8、6或4及長度權數1、2、3、4、5或6來測定。

【0116】本文所描述之核酸及蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以針對公共資料庫進行檢索，以例如鑑別相關序列。此類檢索可使用Altschul等人(1990)之NBLAST及XBLAST程式(2.0版) (*J. Mol. Biol.* 215:403-10)進行。BLAST核苷酸檢索可使用NBLAST程式(評分=100、字長=12)進行，以獲得與本文所描述之核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST蛋白質檢索可使用XBLAST程式(評分=50，字長=3)進行，以獲得與本文所描述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了使間隙式比對達成比

較目的，可如Altschul等人, (1997) *Nucleic Acids Res*. 25(17):3389-3402中所描述使用間隙式BLAST。在使用BLAST及間隙式BLAST程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。參見worldwideweb.ncbi.nlm.nih.gov。

【0117】核酸可以全細胞、細胞溶解物或經部分純化或基本上純之形式存在。當核酸與其他細胞組分或其他雜質，例如其他細胞核酸(例如，染色體之其他部分)或蛋白質純化分開時，該核酸為「經分離」或「呈現實質上純的」，該純化係藉由標準技術，包括鹼性/SDS處理、CsCl顯帶、管柱層析、瓊脂糖凝膠電泳及此項技術中熟知之其他技術來進行。參見F. Ausubel等人, 編 Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York (1987)。

【0118】核酸(例如cDNA)可根據標準技術進行突變以提供基因序列。對於編碼序列，此等突變可視需要影響胺基酸序列。特定言之，涵蓋實質上與原生V、D、J、恆定、轉換及本文所描述之其他此類序列同源或來源於該等序列之DNA序列(其中「來源於」表示序列與另一序列一致或自另一序列修飾所得)。

【0119】如本文所用，術語「載體」意欲指能夠轉運已與其連接之另一核酸的核酸分子。一種載體類型為「質體」，其係指可將額外DNA區段接合至其中之環狀雙股DNA環。另一類型之載體為病毒載體，其中可將額外DNA區段接合至病毒基因組中。某些載體能夠在其所引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體及游離型哺乳動物載體)。其他載體(例如非游離型哺乳動物載體)在引入宿主細胞中時可整合至宿主細胞之基因組中，且因此與宿主基因組一起複製。此外，某些載體

能夠引導與其可操作地連接之基因之表現。此類載體在本文中稱為「重組表現載體」(或簡言之，「表現載體」)。一般而言，在重組DNA技術中使用之表現載體通常呈質體形式。在本說明書中，由於質體為載體之最常用形式，故「質體」及「載體」可互換地使用。然而，亦包括提供同等功能之其他表現載體形式，諸如病毒載體(例如複製缺陷反轉錄病毒、腺病毒及腺相關病毒)。

【0120】 如本文所用，術語「重組宿主細胞」(或簡言之「宿主細胞」)意欲指包含不天然存在於細胞中之核酸的細胞，且可為其中已引入重組表現載體的細胞。應理解，此類術語意欲不僅指特定個體細胞，而且指此種細胞之後代。因為某些修飾可能由於突變或環境影響而出現在隨後世代中，所以此類後代實際上無法與親本細胞相同，但仍包括在如本文所用之術語「宿主細胞」的範疇內。

【0121】 如本文所用，術語「免疫反應」如在此項技術中所理解，且一般係指脊椎動物內針對外來製劑或異常(例如癌細胞)之生物反應，該反應保護生物體免受此等製劑及由其造成之疾病的影響。免疫反應係由以下之作用介導：免疫系統之一或多種細胞(例如，T淋巴球、B淋巴球、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、嗜酸性球、肥大細胞、樹突狀細胞或嗜中性球)；及由此等細胞中之任一者或肝產生之可溶性大分子(包括抗體、細胞介素及補體)，其導致選擇性靶向脊椎動物體內之侵襲病原體、經病原體感染之細胞或組織、癌性或其他異常細胞(或在自體免疫或病理性發炎之情況下，正常人類細胞或組織)，與其結合，將其損傷，將其破壞，及/或消除。免疫反應包括例如對T細胞(例如效應T細胞、Th細胞、$CD4^+$細胞、$CD8^+$ T細胞或Treg細胞)之活化或抑制，或對免疫系統之任何其他細

胞(例如NK細胞)的活化或抑制。

【0122】 如本文所用，術語「異常免疫反應」係指個體之免疫系統不能將自身與非自身區別開來或未能對外來抗原起反應。如在過敏性病症之情況下，該術語亦包涵對外來抗原之超免疫反應。因此，該反應在自體免疫性病症及過敏性病症兩者中存在。異常免疫反應包括(但不限於)由產生對於生物體自身組織之抗體引起的組織損傷及發炎，由細胞毒性或非細胞毒性作用機制引起的細胞介素產生減弱及組織損傷。在一些實施例中，異常免疫反應為引起患者症狀之不適當調節的免疫反應。通常，自體免疫反應在個體之免疫系統將自身抗原識別為外來物時發生，從而導致產生自身反應性效應免疫細胞。自身反應性效應免疫細胞包括來自各種譜系之細胞，包括(但不限於)細胞毒性T細胞、輔助T細胞及B細胞。雖然精確機制不同，但罹患自體免疫性病症之患者中自體反應性效應免疫細胞之存在可導致破壞患者之組織及細胞，從而產生病理性症狀。類似地，經歷對正常個體以更限制方式起反應之外來抗原起超敏性反應之細胞的存在指示超敏性(過敏)。實例包括(但不限於)食物過敏、花粉熱及過敏性哮喘。用於測定患者中此類細胞之存在且因此在患者中存在自體免疫性病症(諸如抗原特異性自體免疫性病症)或過敏病症之多種分析，為熟習此項技術者已知的且可容易地在本發明方法中使用。

【0123】 如本文所用，術語「自體免疫疾病」係指其中免疫系統產生針對為正常宿主之一部分之抗原(亦即自體抗原)的免疫反應(例如，B細胞或T細胞反應)且伴隨組織損傷的疾病或病症。自體抗原可來源於宿主細胞，或可來源於諸如通常定殖黏膜表面之微生物(被稱為共生生物體)之共生生物體。

【0124】影響哺乳動物之例示性自體免疫疾病包括類風濕性關節炎、幼年型少關節炎、膠原蛋白誘導之關節炎、佐劑誘導之關節炎、休格連氏症候群、多發性硬化、實驗性自體免疫性腦脊髓炎、發炎性腸病(例如，克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎)、自體免疫性胃萎縮、尋常天疱瘡、牛皮癬、白斑病、1型糖尿病、非肥胖性糖尿病、重症肌無力、格雷氏病、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、硬化性膽管炎、硬化性涎腺炎、全身性紅斑狼瘡、自體免疫性血小板減少紫斑病、古巴士德氏症候群、艾迪森氏病(Addison's disease)、全身性硬化症、多發性肌炎、皮肌炎、自體免疫溶血性貧血、惡性貧血及類似者。

【0125】如本文所用，術語「發炎性腸病」(IBD)係指一組非同質的慢性胃腸道發炎性病症。在一些實施例中，IBD包括克羅恩氏病(CD)及潰瘍性結腸炎(UC)。

【0126】如本文所用，術語「免疫抑制劑」係指可降低免疫反應(諸如發炎反應)之分子，諸如化合物、小分子、類固醇、核酸分子或其他生物劑。免疫抑制劑包括(但不限於)用於治療關節炎之製劑(抗關節炎製劑)。免疫抑制劑之特定非限制性實例為非類固醇消炎劑、環孢靈A、FK506及抗CD4。在額外實例中，製劑為生物反應調節劑，諸如KINERET® (阿那白滯素(anakinra))、ENBREL® (依那西普(etanercept))或REMICADE® (英利昔單抗(infliximab))；改善疾病之抗風濕藥物(DMARD)，諸如ARAVA® (來氟米特(leflunomide))；非類固醇消炎藥(NSAID)；特異性環加氧酶-2 (COX-2)抑制劑，諸如CELEBREX® (塞內昔布(celecoxib))及VIOXX® (羅非昔布(rofecoxib))；或另一產品，諸如HYALGAN® (玻尿酸(hyaluronan)及SYNVISC® (hylan G-F20)。雷帕黴

素(Rapamycin)為免疫抑制劑之額外實例。

【0127】 如本文所用，術語「發炎」或「發炎過程」係指一系列複雜事件，包括小動脈、毛細管及小靜脈膨脹(伴隨滲透性及血流增加)、液體(包括血漿蛋白質)泌出及白血球遷移至發炎性病灶中。發炎可藉由此項技術中熟知之多種方法來量測，諸如白血球之數目、多形核嗜中性球(PMN)之數目、量測PMN活化程度(諸如內腔增強的化學發光)或量測所存在促炎性細胞介素(例如，IL-6或TNF-α)之量。

【0128】 「免疫調節劑」或「免疫調控劑」係指可涉及調節、調控或改變免疫反應之製劑，例如靶向信號傳導路徑之組分之製劑。「調節」、「調控」或「改變」免疫反應係指在免疫系統之細胞中或在此類細胞(例如效應T細胞，諸如Th1細胞)之活性上的任何改變。此類調節包括刺激或抑制免疫系統，其可體現為各種細胞類型之數目的增加或減少、此等細胞之活性的增加或降低或可在免疫系統內發生之任何其他變化。已鑑別出抑制性與刺激性免疫調節劑兩者，其中一些可在腫瘤微環境中具有增強的功能。在一些實施例中，免疫調節劑靶向T細胞表面上的分子。「免疫調節目標」或「免疫調控目標」為受到物質、製劑、部分、化合物或分子結合所靶向且其活性藉由物質、製劑、部分、化合物或分子之結合而進行改變的分子，例如細胞表面分子。免疫調節目標包括例如細胞表面上之受體(「免疫調節受體」)及受體配體(「免疫調節配體」)。

【0129】 「免疫療法」係指藉由包含誘導、增強、抑制或以其他方式改變免疫系統或免疫反應之方法，治療罹患疾病或處於感染或遭受疾病復發之風險下的個體。

【0130】 如本文所用，術語「病原性T細胞」係指引起與疾病或病

症(例如發炎性疾病(例如發炎性腸病))相關之下伏症狀及/或損傷的T細胞(例如，$CD4^+$或$CD8^+$ T細胞)。在一些實施例中，該術語可與「效應T細胞」(T_{eff})互換，其係指具有細胞溶解活性之T細胞(例如，$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞)以及T輔助(Th)細胞(例如Th1細胞)，其可分泌發炎性細胞介素(例如，TNF-α、IFN-γ或IL-17)且亦活化及引導其他免疫細胞(例如，單核球)產生促炎性介體，且因此引起與疾病或病症相關的下伏症狀及/或損傷。在一些實施例中，效應T細胞為Th17細胞，其係指產生促炎性細胞介素IL-17之$CD4^+$ T細胞。在一些實施例中，效應T細胞為細胞毒性T淋巴球(CTL)，其係指具有殺死其他細胞(例如，經由釋放穿孔蛋白或顆粒酶B)之能力的$CD8^+$ T細胞。

【0131】 如本文所用，術語「調節性T細胞」(Treg)係指能夠降低或抑制效應T細胞之誘導及增殖且因此調節免疫反應之T細胞群體。在一些實施例中，Treg可藉由分泌消炎細胞介素(諸如IL-10、TGF-β及IL-35)抑制免疫反應，該等消炎細胞介素可干擾原生T細胞之活化及分化為效應T細胞。在一些實施例中，Treg亦可產生細胞溶解分子，諸如顆粒酶B，該等細胞溶解分子可誘導效應T細胞之細胞凋亡。在一些實施例中，調節性T細胞為自然調節性T細胞(nTreg) (亦即在胸腺內發育的)。在一些實施例中，調節性T細胞為誘導性調節性T細胞(iTreg) (亦即在暴露於某些刺激後，在周邊組織中分化為Treg之原生T細胞)。用於鑑別Treg之方法為此項技術中已知的。舉例而言，Treg表現可使用流式細胞測量術來量測之某些表型標記物(例如，CD25、Foxp3或CD39)。參見例如國際公開案第WO 2017/062035 A1號；Gu J.等人，*Cell Mol Immunol* 14(6): 521-528 (2017)。在一些實施例中，Treg為$CD45RA^-$ $CD39^+$ T細胞。

【0132】如本文所用，術語「連接」係指兩個或更多個分子之結合。連接可為共價或非共價的。連接亦可為遺傳的(亦即以重組方式融合)。此類連接可使用諸如化學結合及重組蛋白質產生之廣泛多種之此項技術中公認之技術來達成。

【0133】如本文所用，「投與」係指使用熟習此項技術者已知之多種方法及遞送系統中之任一者，向個體物理引入包含治療劑之組合物。用於本文所描述之抗IL-7R抗體之不同投與途徑包括靜脈內、腹膜內、肌肉內、皮下、脊椎或例如藉由注射或輸注之其他非經腸投與途徑。如本文所用，片語「非經腸投與」意謂除經腸及局部投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。替代地，本文所描述之抗體可經由非非經腸途徑投與，諸如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直腸、舌下或局部。投與亦可例如執行一次、複數次及/或經一或多個延長之時段。

【0134】如本文所用，術語「抑制」或「阻斷」(例如，提及抑制/阻斷IL-7與細胞上之IL-7Rα之結合)可互換地使用，且涵蓋部分及完全抑制/阻斷兩者。在一些實施例中，例如如本文進一步描述地測定，抗IL-7R抗體抑制IL-7與IL-7Rα之結合至少約50%，例如約60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%。在一些實施例中，例如如本文進一步所描述地測定，抗IL-7R抗體抑制IL-7與IL-7Rα之結合不大於50%，例如約40%、30%、20%、10%、5%或1%。

【0135】如本文所使用，術語「治療(treat/treating/treatment)」係

指以逆轉、緩解、改善、抑制或減緩或預防疾病相關症狀、併發症、病況或生物化學標誌之進展、發展、嚴重程度或復發或增強總存活期為目標，來對個體執行之任何類型的干預或方法或向個體投與活性劑。治療可為治療患有疾病之個體或未患有疾病之個體(例如用於防治)。

【0136】 術語「有效劑量(effective dose/effective dosage)」定義為足以達成或至少部分達成所需效果之量。藥物或治療劑之「治療有效量」或「治療有效劑量」為藥物在單獨或與另一治療劑組合使用時促進疾病消退之任何量，疾病消退之證據在於疾病症狀之嚴重程度降低、無疾病症狀期之頻率及持續時間增加或預防因疾病病痛所致之損傷或殘疾。藥物之治療有效量或劑量包括「預防有效量」或「預防有效劑量」，其為當單獨或與另一治療劑組合向具有患上疾病或罹患疾病復發之風險的個體投與時，抑制該疾病之發展或復發的藥物的任何量。治療劑促進疾病消退或抑制疾病發展或復發之能力可使用熟習此項技術者已知之各種方法(諸如在臨床試驗期間在人類個體中、在預測於人類中之功效的動物模型系統中，或藉由在活體外分析法中分析製劑之活性)來評價。

【0137】 術語「患者」包括接受防治性或治療性治療之人類及其他哺乳動物個體。

【0138】 如本文所用，術語「個體」包括任何人類或非人類動物。舉例而言，本文所描述之方法及組合物可用於治療患有癌症之個體。術語「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。

【0139】 如本文中所提及，術語「基於體重」之劑量或給藥意謂，向患者投與之劑量係基於患者之體重計算的。舉例而言，當60 kg體重之

患者需要3 mg/kg抗IL-7R抗體時，吾人可計算及使用適當量之抗IL-7R抗體(亦即，180 mg)來投與。

【0140】關於本發明之方法使用術語「固定劑量」之意謂，單一組合物中之兩種或更多種不同抗體(例如，抗IL-7R抗體及第二抗體，例如抗TNFR抗體)彼此以特定(固定)比率存在於組合物中。在一些實施例中，固定劑量係基於抗體之重量(例如mg)。在某些實施例中，固定劑量係基於抗體濃度(例如mg/mL)。在一些實施例中，兩種抗體(例如抗IL-7R及抗TNFR)之比率為至少約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1或約2:1 mg第一抗體(例如抗IL-7R抗體):mg第二抗體。舉例而言，2:1比率之抗IL-7R抗體與抗TNF受體抗體(諸如阿托薩布(atrosab))可意謂，小瓶或注射可含有約480 mg抗IL-7R抗體及240 mg抗TNFR抗體，或約2 mg/mL抗IL-7R抗體及1 mg/ml抗TNFR抗體。

【0141】關於本文所描述之方法及劑量使用術語「均一劑量」意謂在不考慮患者之體重或體表面積(BSA)之情況下向該患者投與之劑量。因此，均一劑量不以mg/kg劑量形式提供，而實際上以製劑(例如抗IL-7R抗體)之絕對量形式提供。舉例而言，60 kg人及100 kg人應接受相同劑量之抗體(例如，480 mg抗IL-7R抗體)。

【0142】如本文所用，術語「ug」及「uM」可分別與「μg」及

「μM」互換使用。

【0143】在以下子部分中進一步詳細描述本文所描述之各種態樣。

I. 抗人類IL-7R抗體

【0144】本文描述抗體，例如完全人類抗體，其特徵在於特定功能特徵或特性。舉例而言，抗體特異性結合人類IL-7Rα，且更具體言之，人類IL-7Rα之胞外域內之特定域(例如，功能域)。在一些實施例中，抗體與同IL-7結合之IL-7Rα上之位點特異性結合。在某些實施例中，抗體為拮抗劑抗體，亦即其抑制或抑止病原性T細胞(例如效應$CD8^+$ T細胞)之IL-7介導的擴增及/或存活。在某些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體與來自一或多種非人類靈長類動物之IL-7Rα (諸如食蟹獼猴IL-7Rα)交叉反應。在一些實施例中，抗體與人類IL-7Rα之胞外區特異性及食蟹獼猴IL-7Rα之胞外區結合。在某些實施例中，抗體以高親和力與人類IL-7Rα結合。

【0145】本文所描述之抗IL-7R抗體呈現以下功能特性中之一或多者：

(a)能夠與可溶的及/或膜結合的人類IL-7Rα結合；

(b)能夠與可溶的及/或膜結合的食蟹獼猴IL-7Rα結合；

(c)能夠與全血(例如人類全血)中之T細胞 ($CD4^+CD45RA^+$、$CD4^+CD45RA^-$、$CD8^+CD45RA^+$及/或$CD8^+CD45RA^-$)上表現之IL-7Rα結合；

(d)不能與全血(例如人類全血)中之非T細胞(例如單核球)上表現之IL-7Rα結合；

(e)不能有效地阻斷胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)介導之單核球活

化；

(f)不能在與IL-7Rα結合後促效IL-7受體信號傳導，例如最低的pSTAT5活化；

(g)能夠恢復T調節性細胞(Treg)功能及/或促進Treg存活；

(h)能夠阻斷產生IL-17及/或IFN-γ之細胞之擴增；

(i)能夠比CTLA4-Ig (ORENCIA®)維持更長的無藥物緩解；

(j)能夠阻斷腸組織中之發炎及黏膜損傷(例如由病原性T細胞誘導的)；

(k)能夠降低例如腸系膜淋巴結(MLN)及/或固有層(LP)中之T效應細胞之頻率；

(l)能夠治療患有發炎性疾病(例如發炎性腸病)之個體；

(m)能夠在選自由以下組成之群之抗原決定基處與人類IL-7Rα結合：^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39} (SEQ ID NO: 8)、^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88} (SEQ ID NO: 9)、^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105} (SEQ ID NO: 10)、^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149} (SEQ ID NO: 11)、^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196} (SEQ ID NO: 12)及其組合，例如如藉由氫/氘交換質譜(HDX-MS)所測定；及/或

(n)能夠在選自由以下組成之群之一或多個胺基酸殘基處與人類IL-7Rα結合：H33、E75、F79、I82、K84、M144、R186、H191、Y192及其組合，例如如藉由基於質譜法之蛋白質足跡法(諸如蛋白質之光化學氧化(FPOP)及甘胺酸乙酯(GEE)標記)所測定。

【0146】在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體以高親和力與人類IL-7Rα結合，舉例而言，以10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M

或更小、10^{-10} M或更小、10^{-11} M或更小、10^{-12} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M或10^{-9} M至10^{-7} M之K_D結合。在某些實施例中，例如如藉由BIACORE™所測定，抗IL-7R抗體以以下之K_D與可溶的人類IL-7Rα結合：10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M、10^{-9} M至10^{-7} M或10^{-8} M至10^{-7} M。在某些實施例中，例如如藉由流式細胞測量術及Scatchard曲線所測定，抗IL-7R抗體以以下之K_D與諸如人類T細胞上而非人類非T細胞上之結合的(例如細胞膜結合的)人類IL-7Rα結合：10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、5×10^{-10} M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-8} M、10^{-10} M至10^{-8} M、10^{-9} M至10^{-8} M、10^{-11} M至10^{-9} M或10^{-10} M至10^{-9} M。在一些實施例中，例如如藉由流式細胞測量術所測定，本文所揭示之抗IL-7R抗體以以下之EC_{50}與諸如人類T細胞上而非人類非T細胞上之結合的(例如細胞膜結合的)人類IL-7Rα結合：10 μg/mL或更小、5 μg/mL或更小、1 μg/mL或更小、0.9 μg/mL或更小、0.8 μg/mL或更小、0.7 μg/mL或更小、0.6 μg/mL或更小、0.5 μg/mL或更小、0.4 μg/mL或更小、0.3 μg/mL或更小、0.2 μg/mL或更小、0.1 μg/mL或更小、0.05 μg/mL或更小或0.01 μg/mL或更小。在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體例如以以下之K_D與食蟹獼猴IL-7Rα結合：10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-11} M或更小、10^{-12} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M或10^{-9} M至10^{-7} M。在某些實施例中，例如如藉由BIACORE™所測定，抗IL-7R抗體以以下之K_D與可溶的食蟹獼猴IL-7Rα結合：10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、

10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-7} M、10^{-10} M至10^{-7} M、10^{-9} M至10^{-7} M或10^{-8} M至10^{-7} M。例如如藉由流式細胞測量術所量測，本發明之抗IL-7R抗體可以例如以下之EC_{50}與諸如食蟹獼猴T細胞上而非食蟹獼猴非T細胞上之結合的(例如膜結合的)食蟹獼猴IL-7Rα結合：100 nM或更小、10 nM或更小、100 nM至0.01 nM、100 nM至0.1 nM、100 nM至1 nM或10 nM至1 nM。在某些實施例中，例如如藉由流式細胞測量術及Scatchard曲線所測定，抗IL-7R抗體以以下之K_D與諸如食蟹獼猴T細胞上而非食蟹獼猴非T細胞上之結合的(例如細胞膜結合的)食蟹獼猴IL-7Rα結合：10^{-7} M或更小、10^{-8} M或更小、10^{-9} M (1 nM)或更小、5×10^{-10} M或更小、10^{-10} M或更小、10^{-12} M至10^{-7} M、10^{-11} M至10^{-8} M、10^{-10} M至10^{-8} M、10^{-9} M至10^{-8} M、10^{-11} M至10^{-9} M或10^{-10} M至10^{-9} M。

【0147】用於評價抗體對各種物種之IL-7Rα之結合能力的標準分析為此項技術中已知的，包括例如ELISA、西方墨點及RIA。在實例中亦描述適合的分析。抗體之結合動力學(例如結合親和力)亦可藉由此項技術中已知之標準分析(諸如藉由Biacore分析)來評定。在下文及實例中，進一步詳細描述用於評價抗體對於免疫細胞之功能特性(例如配體結合、STAT5磷酸化/活化、細胞介素產生)之效果的分析。

【0148】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體對於T細胞(例如$CD4^+CD45RA^+$、$CD4^+CD45RA^-$、$CD8^+CD45RA^+$、$CD8^+CD45RA^-$)上而非非T細胞(例如單核球)上表現之IL-7Rα具有選擇性。因此，在一些實施例中，抗IL-7R抗體可有效地阻斷IL-7與T細胞上之IL-7Rα的結合，但不能阻斷TSLP與非T細胞(例如單核球)上表現之IL-7Rα的結合。在一些實施例中，抗IL-7R抗體可抑制或降低T細胞中之IL-7介導之STAT5磷酸

化(「pSTAT5活化」)。在一些實施例中，相較於參考(例如未用本文所揭示之抗IL-7R抗體處理之對應T細胞)，抑制或降低pSTAT5活化至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體不降低或預防TSLP介導之單核球活化。

【0149】在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體能夠調節(例如增加)有需要之個體中之調節性T細胞與效應T細胞之比率。在一些實施例中，抗IL-7R抗體藉由恢復個體中之Treg (例如$CD45RA^{-}CD39^{+}$ T細胞)之功能及/或促進其之存活，來調節該比率。在某些實施例中，相較於參考(例如並未接受抗IL-7R抗體之個體中之對應Treg)，本發明之抗IL-7R抗體增加Treg功能(例如抑止T細胞增殖及/或IL-10產生之能力)至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。在一些實施例中，相較於參考(例如並未接受抗IL-7R抗體之個體中之對應Treg)，個體中之Treg之頻率增加至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。

【0150】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體藉由阻斷個體中之效應T細胞(例如產生IL-17及/或IFN-γ之T細胞)之擴增，來調節調節性T細胞與效應T細胞之比率。在某些實施例中，相較於參考(例如並未接受抗IL-7R抗體之個體中之對應Treg)，個體中之效應T細胞之頻率降低至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。在某些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體藉由恢復個體中之Treg之功能及/或促進Treg之存活及

阻斷效應T細胞之擴增兩者，來調節該比率。

【0151】在一些實施例中，相較於參考(例如並未接受抗IL-7R抗體之個體中之對應比率)，調節性T細胞與效應T細胞之比率增加至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或至少100%。

【0152】在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體與抗原決定基結合，該抗原決定基例如人類IL-7Rα之胞外部分(例如胞外區之Ig樣域)中之構形抗原決定基，亦即SEQ ID NO: 1之胺基酸21至239。在某些實施例中，抗IL-7R抗體與由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基44至59 (亦即SEQ ID NO: 6之殘基24至39 (SQLEVNGSQHSLTCAF，「抗原決定基1」; SEQ ID NO: 8)組成之區結合或與該區內之抗原決定基結合。在一些實施例中，抗IL-7R抗體與由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基93至108 (亦即SEQ ID NO: 6之殘基73至88) (FIETKKFLLIGKSNIC，「抗原決定基2」; SEQ ID NO: 9)組成之區結合或與該區內之抗原決定基結合。在其他實施例中，抗IL-7R抗體與由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基109至125 (亦即SEQ ID NO: 6之殘基89至105) (VKVGEKSLTCKKIDLTT，「抗原決定基3」; SEQ ID NO: 10)組成之區結合或與該區內之抗原決定基結合。在一些實施例中，抗IL-7R抗體與由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基156至169 (亦即SEQ ID NO: 6之殘基136至149) (QKKYVKVLMHDVAY，「抗原決定基4」; SEQ ID NO: 11)組成之區結合或與該區內之抗原決定基結合。在其他實施例中，抗IL-7R抗體與由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基201至216 (亦即SEQ ID NO: 6之殘基181至196) (YEIKVRSIPDHYFKGF，「抗原決定基5」; SEQ ID NO: 12)組成之區結合或與該區內之抗原決定基結合。

【0153】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體與包含以下胺基酸殘基中之一或多者之抗原決定基(或人類IL-7Rα之區)結合：SEQ ID NO: 1之H53、E95、F99、I102、K104、M164、R206、H211及Y212(亦即SEQ ID NO: 6之H33、E75、F79、I82、K84、M144、R186、H191及Y192)。在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體不與其中以下胺基酸殘基中之一或多者改變為另一胺基酸(例如在非保守性胺基酸取代中)之人類IL-7Rα顯著地結合，或僅以顯著降低的結合親和力與其結合：SEQ ID NO: 1之H53、E95、F99、I102、K104、M164、R206、H211及Y212。

【0154】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體不為原生抗體或不為天然存在之抗體。舉例而言，在某些實施例中，抗IL-7R抗體具有不同於天然存在之抗體之彼等轉譯後修飾的轉譯後修飾，諸如不同之處在於更多、較少或不同類型的轉譯後修飾。

【0155】在一些實施例中，抗IL-7R抗體不具有促效活性，如例如藉由量測在與抗IL-7R抗體一起培養T細胞之後之pSTAT活化所測定，其中除單獨抗IL-7R抗體以外，此類抗體不增強活性。在某些實施例中，抗IL-7R抗體阻斷IL-7Rα與IL-7之相互作用而不促進促效活性。

【0156】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體不能阻斷胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)介導之單核球活化。

【0157】在一些實施例中，抗IL-7R抗體能夠維持比例如CTLA4-Ig (ORENCIA®)維持更長的無藥物緩解。

【0158】在一些實施例中，抗IL-7R抗體能夠阻斷腸組織中之發炎及黏膜損傷(例如由病原性T細胞誘導的)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體

能夠降低例如腸系膜淋巴結(MLN)及/或固有層(LP)中之T效應細胞之頻率。在一些實施例中，抗IL-7R抗體能夠治療患有發炎性疾病(例如發炎性腸病)之個體。

【0159】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列。在其他實施例中，輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0160】在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中重鏈CDR1、CDR2及CDR3分別包含如SEQ ID NO: 13、14及15所闡述之CDR1、CDR2及CDR3序列，其中輕鏈CDR1、CDR2及CDR3分別包含如SEQ ID NO: 16、17及18所闡述之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中抗IL-7R抗體具有本文所揭示之特性中之一或多者。

【0161】在一些態樣中，本發明之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中重鏈CDR3包含相對於SEQ ID NO: 15之一或多個胺基酸修飾(例如一、二、三或四個取代，例如彼等如圖18B所示增濃比率≥ 1.00者)。在一些態樣中，重鏈CDR1包含相對於SEQ ID NO: 13之一或多個胺基酸修飾(例如一個、兩個或三個取代，例如彼等如圖18E所示增濃比率≥ 1.00者)。在某些態樣中，重鏈

CDR2包含相對於SEQ ID NO: 14之一或多個胺基酸修飾(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個取代，例如彼等如圖18F所示增濃比率≥ 1.00者)。在其他態樣中，輕鏈CDR1包含相對於SEQ ID NO: 16之一或多個胺基酸修飾(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個或九個取代，例如彼等如圖18C所示增濃比率≥ 1.00者)。在一些態樣中，輕鏈CDR2包含相對於SEQ ID NO: 17之一或多個胺基酸修飾(例如一個、兩個、三個、四個、五個或六個取代，例如彼等如圖18D所示增濃比率≥ 1.00者)。在某些態樣中，輕鏈CDR3包含相對於SEQ ID NO: 18之一或多個胺基酸修飾(例如一個、兩個、三個、四個、五個、六個或七個取代，例如彼等如圖18A所示增濃比率≥ 1.00者)。

【0162】 在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體之重鏈CDR1包含胺基酸序列$GX_1X_2FDDHAX_3H$ (SEQ ID NO: 260)，其中X_1為F或Y；X_2為T、P、A、S、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；且X_3為L或M。在某些態樣中，X_2為D或E。在其他態樣中，X_2為D。在其他態樣中，X_2為E。本文所揭示之IL-7R抗體之重鏈CDR1序列之非限制性實例提供於表13中。

【0163】 在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體之重鏈CDR2包含胺基酸序列$GIX_1WX_2SRGX_3GYX_4X_5X_6X_7X_8X_9$ (SEQ ID NO: 261)，其中X_1為S或T；X_2為H或N；X_3為I或V；X_4為G、A、S、T、V、L、I、R、H或N；X_5為P、T、N、D、E、Q、S、H或Y；X_6為P、G、A、S、T、V、R、H、F、Y、N、D或E；X_7為V或I；X_8為A、S、T、V、L、I、M、K、R、H、F、Y、N、D、E或Q；且X_9為G、H、D或Q。在某些態樣中，X_1為T。本文所揭示之IL-7R抗體之重鏈CDR2序列之非限制性實

例提供於表14中。

【0164】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體之重鏈CDR3包含胺基酸序列DEYX_1X_2GYYX_3LDX_4 (SEQ ID NO: 262)，其中X_1為S、T、N、D或E；X_2為L、M、R或S；X_3為G、A、S、T、V、M、N、E或Q；且X_4為A、S、T、V、R、H、Y、W、N、E、Q或M。在某些態樣中，X_3為A、S或T。在一些態樣中，X_3為A。在其他態樣中，X_3為S。在其他態樣中，X_3為T。在一些態樣中，X_4為E。本文所揭示之IL-7R抗體之重鏈CDR3序列之非限制性實例提供於表15中。

【0165】在一些態樣中，本發明之抗IL-7R抗體之輕鏈CDR1包含胺基酸序列$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7SX_8X_9A$ (SEQ ID NO: 263)，其中X_1為S、T、V、K、R、H、Y或I；X_2為A、S、T或V；X_3為P、G、A、S、T、V、L、I、M、K、R、H、N、E或Q；X_4為P、G、A、S、T、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_5為P、G、A、S、T、H、E、Q、M、N或D；X_6為P、G、A、S、T、V、L、I或N；X_7為S、T、V、L、I、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_8為P或A；且X_9為A、L或V。在某些態樣中，X_6為P。在一些態樣中，X_8為P。在其他態樣中，X_7為D或E。在某些態樣中，X_7為D。在一些態樣中，X_7為E。本文所揭示之IL-7R抗體之輕鏈CDR1序列之非限制性實例提供於表16中。

【0166】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體之輕鏈CDR2包含胺基酸序列D$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (SEQ ID NO: 264)，其中X_1為G、A、S、M、H、N、D、E或Q；X_2為G、A、S、T、V、M、H、F、Y、N、D、E或Q；X_3為A、S、F、Y、W、N、D、E或L；X_4為P、S、T、L、K、H或N；X_5為D、E或Q；且X_6為G、S、T、N、D、Q、P或E。本文所揭示

之IL-7R抗體之輕鏈CDR2序列之非限制性實例提供於表17中。

【0167】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體之輕鏈CDR3包含胺基酸序列$X_1X_2FX_3X_4YPLX_5X_6X_7$ (SEQ ID NO: 265)，其中X_1為M或Q；X_2為G、A、D、E或Q；X_3為N或E；X_4為P、A或S；X_5為T、I、M、K、W、N、E或Q；X_6為L或I；且X_7為T、M、K、H、Y、E或Q。在某些態樣中，X_2為A。在一些態樣中，X_4為P或A。在某些態樣中，X_4為P。在其他態樣中，X_4為A。本文所揭示之IL-7R抗體之輕鏈CDR3序列之非限制性實例提供於表18中。

【0168】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 31至46中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0169】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47至96中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0170】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 97至122中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0171】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 123至194中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0172】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 195至237中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0173】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 238至259中所闡述之胺基酸序列。

【0174】在一些態樣中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13及31至46中所闡述之胺基酸序列中之任一者；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14及47至96中所闡述之胺基酸序列中之任一者；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15及97至122中所闡述之胺基酸序列中之任一者；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16及123至194中所闡述之胺基酸

序列中之任一者；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17及195至237中所闡述之胺基酸序列中之任一者；及/或

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18及238至259中所闡述之胺基酸序列中之任一者。

【0175】在一些態樣中，重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 43或SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107或SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190或SEQ ID NO: 192中所闡述之胺基酸序列。在一些態樣中，輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 244或SEQ ID NO: 245中所闡述之胺基酸序列。

【0176】在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 43或SEQ ID NO: 44中所闡述之胺基酸序列。

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0177】在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、

CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0178】在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 105、SEQ ID NO: 106、SEQ ID NO: 107或SEQ ID NO: 120中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0179】在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 172、SEQ ID NO: 189、SEQ ID NO: 190或SEQ ID NO: 192中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【0180】 在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 240、SEQ ID NO: 244或SEQ ID NO: 245中所闡述之胺基酸序列。

【0181】 在一些態樣中，本文所揭示之IL-7R抗體包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中重鏈或輕鏈CDR中之一者包含本文所揭示之胺基酸修飾，且其他重鏈或輕鏈CDR未相對於本文所揭示之18B1抗體(在本文中也被稱作「抗體A」)之對應CDR進行修飾。在一些態樣中，重鏈或輕鏈CDR中之兩者包含本文所揭示之胺基酸修飾，且其他重鏈或輕鏈CDR未相對於18B1抗體之對應CDR進行修飾。在其他態樣中，重鏈或輕鏈CDR中之三者包含本文所揭示之胺基酸修飾，且其他重鏈或輕鏈CDR未相對於18B1抗體之對應CDR進行修飾。在某些態樣中，重鏈或輕鏈CDR中之四者包含本文所揭示之胺基酸修飾，且其他重鏈或輕鏈CDR未相對於18B1抗體之對應CDR進行修飾。在其他態樣中，重鏈或輕鏈CDR中之五者包含本文所揭示之胺基酸修飾，且其他重鏈或輕鏈CDR未相對於18B1抗體之對應CDR進行修飾。在一些態樣中，重鏈及輕

鏈CDR中之所有六者均包含相對於18B1抗體之對應CDR之本文所揭示之胺基酸修飾。如本文中所描述，18B1抗體包含SEQ ID NO: 13中所闡述之重鏈CDR1、SEQ ID NO: 14中所闡述之重鏈CDR2、SEQ ID NO: 15中所闡述之重鏈CDR3、SEQ ID NO: 16中所闡述之輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 17中所闡述之輕鏈CDR2及SEQ ID NO: 18中所闡述之輕鏈CDR3。

【0182】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中VH包含與SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列，其中VL包含與SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列至少約80%、至少約85%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%、至少約99%或約100%一致的胺基酸序列，且其中抗IL-7R抗體具有本文所揭示之特性中的一或多者。

【0183】在一些實施例中，抗IL-7R抗體包含VH及VL，其中VH包含SEQ ID NO: 19之重鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中VL包含SEQ ID NO: 20之輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，且其中抗IL-7R抗體具有本文所揭示之特性中之一或多者。

【0184】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體與參考抗IL-7R抗體交叉競爭與人類IL-7Rα結合，本發明之抗IL-7R抗體包含VH及VL，其中VH包含SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列，且其中VL包含SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體與同參考抗IL-7R抗體相同的人類IL-7Rα上之抗原決定基結合，本文所揭示之抗IL-7R抗體包含VH及VL，其中VH包含SEQ ID NO: 19中所闡

述之胺基酸序列，且其中VL包含SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗IL-7R抗體及參考抗體兩者均與選自由以下組成之群之抗原決定基結合：SQLEVNGSQHSLTCAF (SEQ ID NO: 8)、FIETKKFLLIGKSNIC (SEQ ID NO: 9)、VKVGEKSLTCKKIDLTT (SEQ ID NO: 10)、QKKYVKVLMHDVAY (SEQ ID NO: 11)、YEIKVRSIPDHYFKGF (SEQ ID NO: 12)。在一些實施例中，抗IL-7R抗體及參考抗體兩者均與包含以下胺基酸殘基中之一或多者之抗原決定基結合：SEQ ID NO: 1之H53、E95、F99、I102、K104、M164、R206、H211及Y212 (亦即SEQ ID NO: 6之H33、E75、F79、I82、K84、M144、R186、H191及Y192)。

【0185】在一些實施例中，本文所揭示之抗IL-7R抗體抑制參考抗IL-7R抗體與人類IL-7Rα之結合至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。競爭抗體與相同抗原決定基、重疊抗原決定基或相鄰抗原決定基結合(例如由位阻所證明)。兩種抗體是否彼此競爭與目標結合，可使用此項技術中已知之競爭實驗(諸如RIA及EIA)來測定。

【0186】本文所描述之VH域或其一或多個CDR可與恆定域連接以用於形成重鏈，例如全長重鏈。類似地，本文所描述之VL域或其一或多個CDR可與恆定域連接以用於形成輕鏈，例如全長輕鏈。全長重鏈(除C端離胺酸(K)之外或除C端甘胺酸及離胺酸(GK)之外，其可能不存在)及全長輕鏈組合以形成全長抗體。

【0187】在一些實施例中，本文所描述之VH域可與人類IgG (例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4，其為天然存在或經修飾的)之恆定域融合，例

如如本文進一步描述。舉例而言，VH域可包含與人類IgG (例如IgG1)恆定區融合之本文所描述之任何VH域的胺基酸序列，該恆定區諸如以下野生型人類IgG1恆定域胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 23)

或SEQ ID NO: 23之同種異型變體之彼者且具有以下胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR**E**E**M**TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24；同種異型特定胺基酸殘基呈粗體形式且加底線)。

【0188】 在一些實施例中，抗IL-7R抗體之VH域可包含與無效應恆定區融合之本文所描述之任何VH域的胺基酸序列，該無效應恆定區例如以下無效應人類IgG1恆定域胺基酸序列：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK**R**VEPKSCDKTHTCPPCPAPE<u>AE</u>G<u>A</u>PSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 25；「IgG1.1f」，其包含取代L234A、L235E、G237A、A330S及P331S，該等取代為加底線的)。

或

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO: 26；「IgG1.3f」，其包含取代L234A、L235E及G237A，該等取代為加底線的)。

【0189】 舉例而言，IgG1之同種異型變體包含K97R、D239E及/或L241M (在上文加底線且加粗)且根據SEQ ID NO: 24-26中之編號進行編號。在全長重區內且根據EU編號，此等胺基酸取代編號為K214R、D356E及L358M。在一些實施例中，抗IL-7R抗體之恆定區進一步包含在如SEQ ID NO: 24-26中所編號之胺基酸L117、A118、G120、A213及P214 (在上文加底線)或根據EU編號之胺基酸L234、A235、G237、A330及P331處之一或多個突變或取代。在其他實施例中，抗IL-7R抗體之恆定

區包含在SEQ ID NO: 23之胺基酸L117A、A118E、G120A、A213S及P214S或根據EU編號之胺基酸L234A、L235E、G237A、A330S及P331S處之一或多個突變或取代。抗IL-7R抗體之恆定區亦可包含以下一或多個突變或取代：SEQ ID NO: 23L117A、A118E及G120A，或根據EU編號之L234A、L235E及G237A。

【0190】 可將本文所描述之VL域與人類κ或λ輕鏈之恆定域融合。舉例而言，抗IL-7R抗體之VL域可包含與以下人類IgG1κ輕鏈胺基酸序列融合之本文所描述之任何VL域的胺基酸序列：

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 20)

【0191】 在某些實施例中，重鏈恆定區包含在C端處之離胺酸或另一胺基酸，例如其包含以下於重鏈中之最後胺基酸：LSPGK (SEQ ID NO: 28)。在某些實施例中，重鏈恆定區缺乏在C端處之一或多個胺基酸，且具有例如C端序列LSPG (SEQ ID NO: 29)或LSP。

【0192】 在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體包含重鏈(HC)及輕鏈(LC)，其中HC包含SEQ ID NO: 21中所闡述之胺基酸序列，且其中LC包含SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列。

II. 經工程改造及經修飾之抗體

【0193】 亦提供經工程改造且經修飾之抗體，其可使用具有本文所揭示之VH及/或VL序列中之一或多者的抗體作為起始材料對經修飾之抗體工程改造出經修飾之抗體來加以製備，該經修飾之抗體可具有與起始抗體相比改變的特性。抗體可藉由修飾一個或兩個可變區(亦即VH及/或VL)內，例如一或多個CDR區內及/或一或多個構架區內之一或多個殘基來進行工程改造。另外或替代地，抗體可藉由修飾恆定區內之殘基而進行工程

改造，以例如改變抗體之效應功能。

【0194】 可進行之可變區工程改造之一種類型為CDR移植。抗體主要經由位於六個重鏈及輕鏈互補決定區(CDR)中之胺基酸殘基與目標抗原相互作用。出於此原因，與CDR外部之序列相比，CDR內部之胺基酸序列在個別抗體之間更多樣化。因為CDR序列負責大部分抗體-抗原相互作用，所以有可能藉由構築包括來自天然產生之特定抗體的CDR序列移植至來自具有不同特性之不同抗體的構架序列上的表現載體來表現模擬天然產生之特定抗體之特性的重組抗體(參見例如Riechmann, L.等人 (1998) *Nature* 332:323-327；Jones, P.等人 (1986) *Nature* 321 :522-525；Queen, C.等人 (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86: 10029-10033；Winter之美國專利第5,225,539號；及Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

【0195】 因此，本文所描述之一實施例係關於一種經分離之單株抗體，其包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中VH分別包含SEQ ID NO: 13、14及15如所闡述之CDR1、CDR2及CDR3序列，其中VL分別包含SEQ ID NO: 16、17及18如所闡述之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中抗體具有本文所揭示之一或多個特性。因此，本文所揭示之抗IL-7R抗體可含有上文所敘述之VH及VL CDR序列，但可含有不同構架序列。

【0196】 此類構架序列可自包括生殖系抗體基因序列之公共DNA資料庫或公開之參考文獻獲得。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列可見於「VBase」人類生殖系序列資料庫(可在網際網路上在www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbase獲得)中，以及Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S.

Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；Tomlinson, I. M.等人 (1992) 「The Repertoire of Human Germline V_H Sequences Reveals about Fifty Groups of V_H Segments with Different Hypervariable Loops」*J. Mol. Biol.* 227:776-798；及Cox, J. P. L.等人 (1994) 「A Directory of Human Germ-line V_H Segments Reveals a Strong Bias in their Usage」 *Eur. J. Immunol.* 24:827-836中；其中之每一者之內容均明確地以引用之方式併入本文中。

【0197】 在一些實施例中，用於本文所描述之抗IL-7R抗體中之構架序列為結構上類似於本文所描述之抗IL-7R抗體所使用之構架序列的構架序列。可將VH CDR1、2及3序列及VL CDR1、2及3序列移植於構架區上，該等構架區具有與獲得構架序列之生殖系免疫球蛋白基因中所發現之序列一致的序列，或可將CDR序列移植於相較於生殖系序列含有一或多個突變之構架區上。舉例而言，已發現，在某些情況下有益的是，使構架區內之殘基突變以維持或增強抗體之抗原結合能力(參見例如Queen等人之美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,762號；及第6,180,370號)。

【0198】 本文所描述之經工程改造之抗IL-7R抗體包括其中已對VH及/或VL內之構架殘基進行修飾以例如改良抗體之特性的彼等抗體。通常，進行此類構架修飾以降低抗體之免疫原性。舉例而言，一種方法為使一或多個構架殘基「回復突變」成對應生殖系序列。更特定言之，已進行體細胞突變之抗體可含有不同於獲得抗體之生殖系序列的構架殘基。此類殘基可藉由比較抗體構架序列與獲得抗體之生殖系序列來鑑別。為了使構架區序列恢復成其生殖系組態，體細胞突變可藉由例如定點突變誘發或

PCR介導之突變誘發而「回復突變」成生殖系序列。亦意欲涵蓋此類「回復突變」抗體。另一類型之構架修飾涉及使構架區內或甚至一或多個CDR區內之一或多個殘基突變，以移除T細胞抗原決定基，從而降低抗體之潛在免疫原性。此方法亦稱為「去免疫」，且進一步詳細描述於Carr等人之美國專利公開案第20030153043號中。

【0199】 另一類型之可變區修飾為使VH及/或VL CDR1、CDR2及/或CDR3區內之胺基酸殘基突變，從而改良所關注抗體之一或多種結合特性(例如親和力)。可進行定點突變誘發或PCR介導突變誘發以引入突變，且對抗體結合或所關注之其他功能特性的影響可在如本文所描述及實例中所提供之活體外或活體內分析中進行評價。在一些實施例中，引入保守性修飾(如上文所論述)。突變可為胺基酸取代、添加或缺失。此外，通常，在CDR區內不大於一個、兩個、三個、四個或五個殘基改變。

【0200】 因此，本文亦提供經分離之抗IL-7R抗體，其包含VH及VL，其中VH包含：(i) CDR1區，其包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列(DHAMH)，或相較於SEQ ID NO: 13具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；(ii) CDR2區，其包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列(GISWNSRGIGYADSVKG)，或相較於SEQ ID NO: 14具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；及(iii) CDR3區，其包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列(DEYSRGYYVLDV)，或相較於SEQ ID NO: 15具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；其中VL包含：(iv) CDR1區，其包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列(RASQGISSALA)，或相較於SEQ ID NO: 16具有一個、兩個、三個、四

個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；(v) CDR2區，其包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列(DASSLES)，或相較於SEQ ID NO: 17具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；及(vi) CDR3區，其包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列(QQFNSYPLWIT)，或相較於SEQ ID NO: 18具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加的胺基酸序列；且其中抗體具有本文所揭示之一或多個特性。此類VH及VL CDR序列之非限制性實例提供於表13 (VH CDR1)、表14 (VH CDR2)、表15 (VH CDR3)、表16 (VL CDR1)、表17 (VL CDR2)及表18 (VL CDR3)中。

【0201】 抗體之CDR中的甲硫胺酸殘基可進行氧化，引起潛在化學降解且因此降低抗體之效能。因此，亦提供重鏈及/或輕鏈CDR中之一或多個甲硫胺酸殘基經不進行氧化降解之胺基酸殘基置換的抗IL-7R抗體。

【0202】 類似地，脫醯胺作用位點可自本文所揭示之抗IL-7R抗體，尤其在CDR中移除。

【0203】 可將本文所描述之抗IL-7R可變區與Fc，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc連接(例如共價連接或融合)，其可具有任何同種異型或異同種異型，例如對於IgG1：G1m、G1ml(a)、G1m2(x)、G1m3(f)、G1m17(z)；對於IgG2：G2m、G2m23(n)；對於IgG3：G3m、G3m21(g1)、G3m28(g5)、G3m11(b0)、G3m5(b1)、G3m13(b3)、G3m14(b4)、G3m10(b5)、G3m15(s)、G3m16(t)、G3m6(c3)、G3m24(c5)、G3m26(u)、G3m27(v)；及對於K：Km、Km1、Km2、Km3 (參見例如Jefferies等人 (2009) *mAbs* 1:1)。

【0204】 在某些實施例中，將本文所描述之抗IL-7R可變區與無效

應或大部分無效應Fc (例如IgG1.1f或IgG1.3f)連接。

【0205】 通常，可將本文中所描述之可變區與包含一或多個修飾之Fc連接，典型地改變抗體之一或多種功能特性，諸如血清半衰期、補體結合、Fc受體結合及/或抗原依賴性細胞的細胞毒性。此外，本文所描述之抗體可進行化學修飾(例如可將一或多個化學部分與抗體連接)或修飾以改變其糖基化，以改變抗體之一或多種功能特性。此等實施例中之每一者進一步詳細描述於下文中。Fc區中之殘基之編號為Kabat之EU索引之編號。

【0206】 Fc區涵蓋來源於免疫球蛋白之恆定區的域，包括該恆定區之片段、類似物、變體、突變體或衍生物。適合的免疫球蛋白包括IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及其他類別，諸如IgA、IgD、IgE及IgM，免疫球蛋白之恆定區定義為天然存在之免疫球蛋白C端區或以合成方式產生之與免疫球蛋白C端區同源的多肽，且單獨或組合地可包括CH1域、鉸鏈、CH2域、CH3域或CH4域。

【0207】 Ig分子與多種類別之細胞受體相互作用。舉例而言，IgG分子與對IgG類別抗體具有特異性之三類Fcγ受體(FcγR) (即FcγRI、FcγRII及FcγRIII)相互作用。已報導對IgG與FcγR受體結合而言重要之序列位於CH2及CH3域中。抗體之血清半衰期受該抗體與Fc受體(FcR)結合之能力影響。

【0208】 在某些實施例中，Fc區為變體Fc區，例如相對於親本Fc序列(例如未經修飾之Fc多肽，其隨後進行修飾以產生變體)已進行修飾(例如胺基酸取代、缺失及/或插入)之Fc序列，以提供所需結構特徵及/或生物活性。

【0209】 一般而言，恆定區或其部分(例如CH1、CL、鉸鏈、CH2

或CH3域)之變體可包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多個突變及/或至多10、9、8、7、6、5、4、3、2或1個突變或1-10或1-5個突變，或包含與對應野生型區或域(分別為CH1、CL、鉸鏈、CH2或CH3域)至少約75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致的胺基酸序列，其限制條件為包含特定變異體之重鏈恆定區保留必要生物活性。

【0210】 舉例而言，吾人可在Fc區中進行修飾以便產生如下之Fc變體：相對於親本Fc，(a)具有增加或降低的抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)，(b)增加或降低的補體介導之細胞毒性(CDC)，(c)具有增加或降低的針對C1q之親和力；及/或(d)具有增加或降低的針對Fc受體之親和力。此類Fc區變體將一般在Fc區中包含至少一個胺基酸修飾。認為組合胺基酸修飾為尤其需要的。舉例而言，變體Fc區可在其中包括例如本文中所鑑別之特定Fc區位置之兩個、三個、四個、五個等取代。

【0211】 變體Fc區亦可包含其中涉及二硫鍵形成之胺基酸經移除或經其他胺基酸置換的序列改變。此類移除可避免與存在於用於產生本文所描述之抗IL-7R抗體之宿主細胞中之其他含半胱胺酸之蛋白質反應。即使當移除半胱胺酸殘基時，單鏈Fc域仍可形成非共價地結合在一起之二聚Fc域。在其他實施例中，Fc區可經修飾以使其與所選宿主細胞更相容。舉例而言，吾人可移除典型原生Fc區之N端附近的PA序列，該序列可由大腸桿菌中之消化酶，諸如脯胺酸亞胺基肽酶識別。在其他實施例中，可移除Fc域內之一或多個糖基化位點。通常經糖基化之殘基(例如天冬醯胺)可賦予細胞溶解反應。此類殘基可缺失或經未糖基化之殘基(例如丙胺酸)取代。在其他實施例中，可自Fc區中移除涉及與補體相互作用之位點(諸如C1q結合位點)。舉例而言，吾人可缺失或取代人類IgG1之EKK序列。在

某些實施例中，可移除影響與Fc受體結合之位點，較佳地除救助受體結合位點以外之位點。在其他實施例中，Fc區可進行修飾以移除ADCC位點。ADCC位點為此項技術中已知的；關於IgG1中之ADCC位點，參見例如Molec. Immunol. 29 (5): 633-9 (1992)。變體Fc域之具體實例揭示於例如WO 97/34631及WO 96/32478中。

【0212】 在一個實施例中，Fc之鉸鏈區經修飾使得鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目改變，例如增加或減少。此方法進一步描述於Bodmer等人之美國專利第5,677,425號中。改變Fc之鉸鏈區中之半胱胺酸殘基之數目，以例如促進輕鏈及重鏈之組裝或提高或降低抗體之穩定性。在一個實施例中，抗體之Fc鉸鏈區經突變以縮短抗體之生物半衰期。更具體言之，將一或多個胺基酸突變引入至Fc鉸鏈片段之CH2-CH3域界面區域中，使得抗體對葡萄球菌蛋白A (SpA)的結合相對於原生Fc鉸鏈域SpA結合而言減弱。此方法進一步詳細描述於Ward等人之美國專利第6,165,745號中。

【0213】 在又其他實施例中，Fc區藉由用不同胺基酸殘基置換至少一個胺基酸殘基來改變，以改變抗體之效應功能。舉例而言，選自胺基酸殘基234、235、236、237、297、318、320、322、330及/或331之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得抗體針對效應配體之親和力改變但保留親本抗體之抗原結合能力。親和力改變之效應配體可為例如Fc受體或補體之C1組分。此方法進一步詳細描述於例如Winter等人之美國專利第5,624,821號與第5,648,260號中。

【0214】 在另一實例中，選自胺基酸殘基329、331及322之一或多個胺基酸可經不同胺基酸殘基置換，使得抗體具有改變的C1q結合及/或降低或消除的補體依賴性細胞毒性(CDC)。此方法進一步詳細描述於

Idusogie等人之美國專利案第6,194,551號中。

【0215】在另一實例中，胺基酸位置231及239內之一或多個胺基酸殘基改變，從而改變抗體固定補體之能力。此方法進一步描述於例如Bodmer等人之PCT公開案WO 94/29351中。

【0216】在又另一實例中，Fc區可經修飾以藉由修飾在以下位置處之一或多個胺基酸來降低抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及/或降低針對Fcγ受體之親和力：234、235、236、238、239、240、241 、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438或439。例示性取代包括236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332D及332E。例示性變體包括239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324T及267E/268F7324T。用於增強FcγR與補體相互作用之其他修飾包括(但不限於)取代298A、333A、334A、326A、2471、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、3051及396L。此等及其他修飾綜述於Strohl, 2009, Current Opinion in Biotechnology 20:685-691中。

【0217】增加與Fcγ受體之結合之Fc修飾包括在以下任何一或多個胺基酸位置處之胺基酸修飾：Fc區之238、239、248、249、252、254、

255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439，其中該Fc區中之殘基之編號為如Kabat中之EU索引的編號(WO00/42072)。

【0218】 可對Fc進行之其他Fc修飾為降低或去除與FcγR及/或補體蛋白之結合的彼等修飾，從而降低或去除Fc介導之效應功能，諸如ADCC、ADCP及CDC。例示性修飾包括(但不限於)在位置234、235、236、237、267、269、325、328、330及/或331 (例如330及331)之取代、插入及缺失，其中編號係根據EU索引進行。例示性取代包括(但不限於)234A、235E、236R、237A、267R、269R、325L、328R、330S及331S (例如330S及331S)，其中編號係根據EU索引進行。Fc變體可包含236R/328R。用於減少FcγR與補體相互作用之其他修飾包括取代297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233P及234V，以及藉由突變或酶方式移除或藉由在不使蛋白質糖基化之生物體(諸如細菌)中生產來移除在位置297處的糖基化。此等及其他修飾綜述於Strohl, 2009, *Current Opinion in Biotechnology* 20:685-691中。

【0219】 視情況，Fc區可包含在熟習此項技術者已知之額外及/或替代位置處之非天然存在之胺基酸殘基(參見例如美國專利第5,624,821號、第6,277,375號、第6,737,056號、第6,194,551號、第7,317,091號、第8,101,720；PCX專利公開案WO 00/42072、WO 01/58957、WO

02/06919、WO 04/016750、WO 04/029207、WO 04/035752、WO 04/074455、WO 04/099249、WO 04/063351、WO 05/070963、WO 05/040217、WO 05/092925及WO 06/0201 14)。

【0220】亦可使用增強針對抑制性受體FcγRIIb之親和力之Fc變體。此類變體可提供具有與FcγRIIb細胞，包括例如B細胞及單核球相關之免疫調節活性的Fc融合蛋白。在一個實施例中，相對於一或多種活化受體，Fc變體提供選擇性增強之對FcγRIIb的親和力。用於改變與FcγRIIb之結合之修飾包括在選自由以下組成之群之位置處之一或多個修飾：根據EU索引之234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328、330、331及332。用於增強FcγRllb親和力之例示性取代包括(但不限於) 234A、234D、234E、234F、234W、235D、235E、235F、235R、235Y、236D、236N、237A、237D、237N、239D、239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Y、330S、331S及332E。例示性取代包括235Y、236D、239D、266M、267E、268D、268E、328F、328W及328Y。用於增強與FcγRIIb之結合之其他Fc變體包括235Y/267E、236D/267E、239D/268D、239D/267E、267E/268D、267E/268E及267E/328F。

【0221】Fc區針對其配體之親和力及結合特性可藉由此項技術中已知之多種活體外分析方法(基於生物化學或免疫之分析)來測定，該等方法包括(但不限於)平衡方法(例如酶聯免疫吸附分析(ELISA)或放射免疫分析(RIA))或動力學(例如BIACORE™分析)及其他方法，諸如間接結合分析、競爭性抑制分析、螢光共振能量轉移(FRET)、凝膠電泳及層析(例如凝膠過濾)。此等及其他方法可利用所檢查之組分中之一或多者上的標記及/或

採用多種偵測方法，包括(但不限於)顯色、螢光、發光或同位素標記。結合親和力及動力學之詳細描述可見於Paul, W. E.編, Fundamental Immunology, 第4版, Lippincott-Raven, Philadelphia (1999)，其聚焦於抗體-免疫原相互作用。

【0222】在某些實施例中，抗體經修飾以增加其生物半衰期。多種方法為可能的。舉例而言，此舉可藉由增加Fc區針對FcRn之結合親和力完成，例如，以下殘基中之一或多者可發生突變：252、254、256、433、435、436，如美國專利第6,277,375號中所描述。特定例示性取代包括以下中之一或多者：T252L、T254S及/或T256F。替代地，為了增加生物半衰期，抗體可在CH1或CL區內進行改變以含有獲自IgG之Fc區之CH2域之兩個環的救助受體結合抗原決定基，如Presta等人之美國專利第5,869,046號及第6,121,022號中所描述。增加與FcRn之結合及/或改良藥物動力學特性之其他例示性變體包括在位置259、308、428及434處之取代，包括例如2591、308F、428L、428M、434S、4341 1. 434F、434Y及434X1。增加Fc與FcRn之結合之其他變體包括：250E、250Q、428L、428F、250Q/428L (Hinton等人 2004, J. Biol. Chem. 279(8): 6213-6216，Hinton等人 2006 *Journal of Immunology* 176:346-356)、256A、272A、286A、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A (Shields等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(9):6591-6604)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、311S、433R、433S、4331、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall'Acqua 等人 *Journal of*

Immunology, 2002, 169:5171-5180，Dall'Acqua等人, 2006, *Journal of Biological Chemistry* 281:23514-23524)。用於調節FcRn結合之其他修飾描述於Yeung等人, 2010, *J Immunol*, 182:7663-7671中。

【0223】在某些實施例中，可使用具有特定生物學特徵之雜交IgG同型。舉例而言，IgG1/IgG3雜交變體可藉由用來自IgG3之胺基酸在兩種同型不同之位置處取代CH2及/或CH3區中之IgG1位置來構築。因此，可構築雜交變體IgG抗體，其包含一或多個取代，例如274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、4221、435R及436F。在本文所描述之其他實施例中，IgG1/IgG2雜交變體可藉由用IgG1中兩種同型不同之位置處之胺基酸取代IgG2之CH2及/或CH3區中之位置來構築。因此，可構築包含一或多個取代，例如以下胺基酸取代中之一或多者的雜交變體IgG抗體：233E、234L、235L、-236G (係指在位置236處插入甘胺酸)及327A。

【0224】此外，人類IgG1上之針對FcγRI、FcγRII、FcγRIII及FcRn之結合位點已經定位，且已描述具有改良結合的變體(參見Shields, R.L.等人 (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604)。顯示在位置256、290、298、333、334及339處之特異性突變改良與FcγRIII之結合。另外，顯示以下組合突變體改良FcγRIII結合：T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A及S298A/E333A/K334A，已顯示會呈現增強的FcγRIIIa結合及ADCC活性(Shields等人, 2001)。已鑑別強烈增強與FcγRIIIa之結合的其他IgG1變體，包括具有S239D/I332E及S239D/I332E/A330L突變之變體，其顯示針對FcγRIIIa之親和力的最大增加、FcγRIIb結合之降低及在食蟹獼猴中之強烈細胞毒性活性(Lazar等人, 2006)。將三重突變引入至

諸如阿侖單抗(alemtuzumab) (CD52特異性)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HER2/neu特異性)、利妥昔單抗(rituximab) (CD20特異性)及西妥昔單抗(cetuximab) (EGFR特異性)之抗體中轉化成活體外ADCC活性大大增強，且S239D/I332E變體顯示在猴中耗乏B細胞之能力增強(Lazar等人, 2006)。另外，已鑑別在B細胞惡性病及乳癌之模型中在表現人類FcγRIIIa之轉殖基因小鼠中的含有L235V、F243L、R292P、Y300L及P396L突變之IgG1突變體，其呈現與FcγRIIIa之增強結合及伴隨之增強的ADCC活性(Stavenhagen等人,2007；Nordstrom等人, 2011)。可使用之其他Fc突變體包括：S298A/E333A/L334A、S239D/I332E、S239D/I332E/A330L、L235V/F243L/R292P/Y300L/P396L及M428L/N434S。

【0225】在某些實施例中，選擇具有與FcγRs之結合降低的Fc。FcγR結合降低的例示性Fc (例如IgG1 Fc)包含以下三個胺基酸取代：L234A、L235E及G237A。

【0226】在某些實施例中，選擇補體結合降低的Fc。補體結合降低的例示性Fc (例如IgG1 Fc)具有以下兩個胺基酸取代：A330S及P331S。

【0227】在某些實施例中，選擇基本上不具有效應功能之Fc，亦即其降低的與FcγR之結合及降低的補體結合。無效應之例示性Fc (例如IgG1 Fc)包含以下五個突變:L234A、L235E、G237A、A330S及P331S。

【0228】當使用IgG4恆定域時，其可包括取代S228P，其模擬IgG1中之鉸鏈序列且因此使IgG4分子穩定。

【0229】在另其他實施例中，抗體之糖基化經修飾。舉例而言，可製備非糖基化抗體(亦即，缺乏糖基化之抗體)。糖基化可經改變以例如提高抗體針對抗原之親和力。此類碳水化合物修飾可藉由例如改變抗體序列

內之一或多個糖基化位點來實現。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代，從而消除一或多個可變區構架糖基化位點，從而消除該位點處之糖基化。此類非糖基化可增加抗體針對抗原之親和力。此方法進一步詳細描述於Co等人之美國專利第5,714,350號及第6,350,861號中。

【0230】 N297上恆定區之糖基化可藉由使N297殘基突變為例如N297A之另一殘基，及/或藉由使例如298之相鄰胺基酸突變阻止，從而降低N297上之糖基化。

【0231】 另外或替代地，可製備糖基化類型改變之抗體，諸如岩藻糖基殘基量減少之低岩藻糖基化抗體或二等分GlcNac結構增加之抗體。已證明此類改變之糖基化模式會提高抗體之ADCC能力。此類碳水化合物修飾可藉由例如在具有改變之糖基化機制之宿主細胞中表現抗體來實現。具有經改變之糖基化機制之細胞已描述於此項技術中，且可用作表現本文所描述之重組抗IL-7R抗體，從而產生糖基化改變之抗體的宿主細胞。舉例而言，Hanai等人之EP 1,176,195描述一種具有功能性被破壞的FUT8基因的細胞株，該基因編碼岩藻糖基轉移酶，使得此種細胞株中所表現之抗體呈現低岩藻糖基化。Presta之PCT公開案WO 03/035835描述一種變體CHO細胞株Led 3細胞，其使岩藻糖與連接Asn(297)之碳水化合物連接之能力降低，亦導致該宿主細胞中所表現之抗體發生低岩藻糖基化(亦參見Shields, R.L.等人 (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740)。Umana等人之PCT公開案WO 99/54342描述細胞株，其經工程改造以表現醣蛋白修飾之糖基轉移酶(例如β(1,4)-N-乙醯胺基葡萄糖轉移酶III (GnTIII))，使得在經工程改造之細胞株中表現的抗體呈現增加的二等分GlcNac結構，引起抗體之ADCC活性增加(亦參見Umana等人(1999) *Nat. Biotech.* 17: 176-

180)。

【0232】 本文中所描述之抗IL-7R抗體之另一修飾為聚乙二醇化。抗體可經聚乙二醇化以例如增加抗體之生物(例如血清)半衰期。為了使抗體發生聚乙二醇化，通常使抗體或其片段與聚乙二醇(PEG) (諸如PEG之反應性酯或醛衍生物)在使一或多個PEG基團變成與抗體或抗體片段連接之條件下反應。在一些實施例中，聚乙二醇化經由與反應性PEG分子(或類似反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷基化反應進行。如本文所用，術語「聚乙二醇」意欲涵蓋已用於衍生得到其他蛋白質之任一種PEG形式，諸如單(CI-CIO)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-順丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，待聚乙二醇化之抗體為非糖基化抗體。用於使蛋白質聚乙二醇化之方法為此項技術中已知的且可應用於本文所描述之抗IL-7R抗體。參見例如Nishimura等人之EP 0 154 316及Ishikawa等人之EP 0 401 384。

III. 抗體物理特性

【0233】 抗IL-7R抗體，例如本文所描述之彼等，具有本文所描述之物理特徵中之一些或全部，諸如實例中所描述之特徵。

【0234】 本文所描述之抗IL-7R抗體可在輕鏈或重鏈可變區中含有一或多個糖基化位點。此類糖基化位點可歸因於抗原結合改變而引起抗體之免疫原性增加或抗體之pK改變(Marshall等人, (1972) *Annu Rev Biochem* 41:673-702；Gala及Morrison (2004) *J. Immunol* 172:5489-94；Wallick等人, (1988) *J Exp Med* 168: 1099-109；Spiro (2002) Glycobiology 12:43R-56R；Parekh等人, (1985) *Nature* 316:452-7；Mimura等人, (2000) *Mol Immunol* 37:697-706)。已知糖基化在含有N-X-

S/T序列之基元處發生。在一些實施例中，抗IL-7R抗體不含可變區糖基化。此可藉由選擇在可變區中不含糖基化基元之抗體或藉由使糖基化區內之殘基突變來達成。

【0235】 在一些實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體不含天冬醯胺異構位點。天冬醯胺之脫醯胺作用可在N-G或D-G序列上發生且引起異天冬胺酸殘基產生，該異天冬胺酸殘基將扭結引入多肽鏈中且降低其穩定性(異天冬胺酸作用)。

【0236】 各抗體將具有獨特等電點(pi)，其一般在6與9.5之間的pH範圍中。IgG1抗體之pi通常在7-9.5之pH範圍內，且IgG4抗體之pi通常在6-8之pH範圍內。推測pi超出正常範圍之抗體在活體內條件下可能具有某種去摺疊及不穩定性。因此，抗IL-7R抗體可含有處於正常範圍內之pi值。此可藉由選擇pi在正常範圍內之抗體或藉由使帶電表面殘基突變來達成。

【0237】 各抗體將具有特徵性解鏈溫度，其中較高解鏈溫度指示較大活體內總體穩定性(Krishnamurthy R及Manning M C (2002) *Curr Pharm Biotechnol* 3:361-71)。一般而言，T_Mi (初始去摺疊之溫度)可大於60℃、大於65℃或大於70℃。抗體之熔點可使用差示掃描熱量法量測(Chen等人, (2003) *Pharm Res* 20: 1952-60；Ghirlando等人, (1999) *Immunol Lett* 68:47-52)或圓二色性(Murray等人, (2002) *J. Chromatogr Sci* 40:343-9)。

【0238】 在一個實施例中，選擇不迅速降解之抗體。抗體降解可使用毛細管電泳法(CE)及MALDI-MS (Alexander A J及Hughes D E (1995) *Anal Chem* 67:3626-32)來量測。

【0239】在一些實施例中，選擇具有最低聚集作用之抗體，聚集作用可觸發非所需免疫反應及/或改變或不利的藥物動力學特性。一般而言，可接受的抗體之聚集為25%或更小、20%或更小、15%或更小、10%或更小或5%或更小。聚集可藉由若干技術，包括尺寸排阻管柱(SEC)、高效液相層析(HPLC)及光散射來量測。

IV. 工程改造抗體之方法

【0240】如上文所論述，藉由對VH及/或VL序列或與其連接之恆定區進行修飾，本文所揭示之具有VH及VL序列之抗IL-7R抗體可用於產生新的抗IL-7R抗體。因此，在本文所描述之另一態樣中，本文所描述之抗IL-7R抗體之結構特徵用於產生結構上相關之抗IL-7R抗體，該等抗體保留本文所描述之抗IL-7R抗體的至少一種功能特性，諸如與人類IL-7Rα及食蟹獼猴IL-7Rα結合。舉例而言，可將本文所揭示之抗IL-7R抗體之一或多個CDR區以重組方式與已知構架區及/或其他CDR組合，以產生如上文所論述之額外的以重組方式工程改造的抗IL-7R抗體。其他修飾類型包括先前部分中所描述之彼等修飾。工程改造方法之起始材料為本文所提供之VH及/或VL序列中之一或多者，或其一或多個CDR區。為了產生工程改造之抗體，不需實際上製備(亦即表現為蛋白質)具有本文所提供之VH及/或VL序列中之一或多者，或其一或多個CDR區的抗體。相反，含於序列中之資訊用作起始材料來產生來源於初始序列之「第二代」序列，且隨後製備「第二代」序列且表現為蛋白質。

【0241】因此，本文提供用於製備抗IL-7R抗體之方法，其包含：

(a)提供：(i)重鏈可變區抗體序列，包含SEQ ID NO: 13如所闡述之CDR1序列或提供於表13中之序列中之任一者，SEQ ID NO: 14如所闡述

之CDR2序列或提供於表14中之序列中之任一者，及/或SEQ ID NO: 15如所闡述之CDR3序列或提供於表15中之序列中之任一者；及(ii)輕鏈可變區抗體序列，其包含SEQ ID NO: 16如所闡述之CDR1序列或提供於表16中之序列中之任一者，SEQ ID NO: 17如所闡述之CDR2序列或提供於表17中之序列中之任一者，及/或SEQ ID NO: 18如所闡述之CDR3序列或提供於表18中之序列中之任一者；

(b)改變重鏈可變區抗體序列及/或輕鏈可變區抗體序列內之至少一個胺基酸殘基，以產生至少一個經改變之抗體序列；及

(c)將經改變之抗體序列表現為蛋白質。

【0242】 可使用標準分子生物學技術來製備及表現經改變之抗體序列。在一些實施例中，由經改變之抗體序列編碼之抗體為保留本文所描述之抗IL-7R抗體之功能特性中之一些或全部的抗體。經改變之抗體之功能特性可使用此項技術中可獲得及/或本文所描述之標準分析，諸如實例中所闡述之彼等分析(例如，ELISA、FACS)來評定。

【0243】 在一些實施例中，可隨機或選擇性地沿抗IL-7R抗體編碼序列之全部或部分引入突變，且可針對結合活性及/或如本文所描述之其他功能特性篩選所得經修飾之抗IL-7R抗體。突變方法已描述於此項技術中。舉例而言，Short之PCT公開案WO 02/092780描述使用飽和突變誘發、合成接合組裝或其組合來產生及篩選抗體突變之方法。替代地，Lazar等人之PCT公開案WO 03/074679描述使用計算篩選方法使抗體之生理化學特性最佳化的方法。

V. 核酸、載體及細胞

【0244】 本文亦描述編碼本文所描述之抗IL-7R抗體的核酸分子。

核酸可以全細胞、細胞溶解物或經部分純化或基本上純之形式存在。當核酸自其他細胞組分或例如其他細胞核酸(例如其他染色體DNA，例如與自然界中之經分離之DNA連接之染色體DNA)或蛋白質之其他雜質純化分開時，該核酸為「經分離的」或「呈現實質上純的」，該純化係藉由包括鹼性/SDS處理、CsCl顯帶、管柱層析、限制酶、瓊脂糖凝膠電泳及此項技術中熟知之其他技術之標準技術來進行。參見F. Ausubel等人, 編 (1987) Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing and Wiley Interscience, New York。本文所描述之核酸可為例如DNA或RNA，且可含有或可不含有內含子序列。在某些實施例中，核酸為cDNA分子。

【0245】 本文所描述之核酸可使用標準分子生物學技術來獲得。對於由融合瘤(例如由攜帶人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠製備之融合瘤，如下文進一步描述)表現之抗體，編碼由融合瘤製備之抗體之輕鏈及重鏈的cDNA可藉由標準PCR擴增或cDNA選殖技術來獲得。對於自免疫球蛋白基因文庫(例如使用噬菌體呈現技術)獲得之抗體，可自文庫回收編碼抗體之核酸。

【0246】 在一些實施例中，本文所描述之核酸為編碼本發明之抗IL-7R抗體之VH及VL序列之核酸。在一些實施例中，本文所描述之核酸編碼與本文所揭示之抗IL-7R抗體同源之VH及VL序列。在一些實施例中，核酸編碼與編碼本文所揭示之抗IL-7R抗體之VH及VL序列之核酸分子至少70%一致，例如至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或至少99%一致的VH及VL序列。

【0247】 在一些實施例中，本文所描述之核酸分子可經修飾以缺失特定序列，例如限制酶識別序列。在一些實施例中，核酸分子包含保守性

取代(亦即在核酸分子轉譯後不改變所得胺基酸序列之取代)例如以用於進行密碼子最佳化。

【0248】 用於製備如本文所揭示之抗IL-7R抗體之方法可包含在細胞株中表現重鏈及輕鏈，該細胞株包含編碼具有信號肽之重鏈及輕鏈之核苷酸序列，分別例如SEQ ID NO: 21及22。包含此等核苷酸序列之宿主細胞涵蓋於本文中。在一些實施例中，宿主細胞係來源於CHOZN細胞株。

【0249】 一旦獲得編碼VH及VL區段之DNA片段，此等DNA片段可藉由標準重組DNA技術進一步操縱，例如以將可變區基因轉化成全長抗體鏈基因、Fab片段基因或scFv基因。在此等操縱中，編碼VL或VH之DNA片段與編碼另一蛋白質(諸如抗體恆定區或可撓性連接子)之另一DNA片段可操作地連接。如此上下文中所使用之術語「可操作地連接」意欲意謂兩個DNA片段接合，使得由兩個DNA片段編碼之胺基酸序列保持在框內。

【0250】 編碼VH區之經分離之DNA可藉由將編碼VH之DNA與編碼重鏈恆定區(鉸鏈、CH1、CH2及/或CH3)之另一DNA分子可操作地連接而轉化成全長重鏈基因。人類重鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)，且涵蓋此等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增來獲得。重鏈恆定區可為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、IgE、IgM或IgD恆定區，例如IgG1區。對於Fab片段重鏈基因，可將編碼VH之DNA與僅編碼重鏈CH1恆定區之另一DNA分子可操作地連接。

【0251】 編碼VL區之經分離之DNA可藉由將編碼VL之DNA與編碼

輕鏈恆定區CL之另一DNA分子可操作地連接來轉化成全長輕鏈基因(以及Fab輕鏈基因)。人類輕鏈恆定區基因之序列為此項技術中已知的(參見例如Kabat, E. A.等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號)，且涵蓋此等區之DNA片段可藉由標準PCR擴增來獲得。輕鏈恆定區可為κ或λ恆定區。

【0252】 本發明進一步提供表現(例如以重組方式)本文所描述之抗IL-7R抗體之細胞(例如宿主細胞)及相關聚核苷酸與表現載體。本文亦提供包含含編碼抗IL-7R抗體或其片段之核苷酸序列之聚核苷酸之載體。在一些實施例中，載體可用於在宿主細胞中，例如在哺乳動物細胞(例如CHOZN細胞)中，以重組方式表現本文所描述之抗IL-7R抗體。在一些實施例中，載體可用於基因療法。適用於本發明之載體包括表現載體、病毒載體及質體載體。

【0253】 如本文所用，表現載體係指任何核酸構築體，其含有用於當引入至適當宿主細胞中時所插入編碼序列之轉錄及轉譯之必需元件，或在RNA病毒載體之情況下，用於複製及轉譯之必需元件。表現載體可包括質體、噬菌粒、病毒及其衍生物。

【0254】 本發明之表現載體可包括編碼本文所描述之抗體或其抗原結合部分之聚核苷酸。在一些實施例中，將抗體或其抗原結合部分之編碼序列與表現控制序列可操作地連接。如本文所用，當兩個核酸序列以准許各組分核酸序列保留其功能性之方式共價連接時，該兩個核酸序列可操作地連接。當編碼序列及基因表現控制序列以將編碼序列之表現或轉錄及/或轉譯置於基因表現控制序列之影響或控制下之方式共價連接時，稱該編

碼序列及該基因表現控制序列可操作地連接。若誘導5'基因表現序列中之啟動子引起編碼序列轉錄，及若兩個DNA序列之間的連接的性質不(1)引起引入框移突變，(2)干擾啟動子區引導編碼序列轉錄之能力，或(3)干擾對應RNA轉錄物轉譯成蛋白質之能力，則稱該兩個DNA序列可操作地連接。因此，若基因表現序列能夠影響編碼核酸序列之轉錄，使得所得轉錄物轉譯成所需抗體或其抗原結合部分，則該基因表現序列將與該編碼核酸序列可操作地連接。

【0255】 病毒載體包括(但不限於)來自以下病毒之核酸序列：反轉錄病毒，諸如莫洛尼(Moloney)鼠類白血病病毒、哈維(Harvey)鼠類肉瘤病毒、鼠類乳房腫瘤病毒及勞斯(Rous)肉瘤病毒；慢病毒；腺病毒；腺相關病毒；SV40類型病毒；多瘤病毒；艾巴二氏(Epstein-Barr)病毒；乳頭狀瘤病毒；疱疹病毒；牛痘病毒；脊髓灰質炎病毒；及RNA病毒，諸如反轉錄病毒。吾人可容易地採用此項技術中熟知的其他載體。某些病毒載體係基於非細胞病變真核病毒，其中非必需基因已經所關注基因置換。非細胞病變病毒包括反轉錄病毒，其生命週期涉及將基因組病毒RNA反轉錄成DNA，隨後將前病毒整合至宿主細胞DNA中。已批准反轉錄病毒用於人類基因療法試驗。最適用的為複製缺陷型反轉錄病毒(亦即，能夠引導所需蛋白質之合成，但不能製造感染性顆粒)。此類經基因改變之反轉錄病毒表現載體具有用於活體內高效轉導基因之一般效用。用於製造複製缺陷型反轉錄病毒之標準方案(包括將外源性遺傳物質併入質體中，用質體轉染封裝細胞株，由封裝細胞株產生重組反轉錄病毒，自組織培養物中收集病毒顆粒及用病毒顆粒感染目標細胞之步驟)提供於Kriegler, M., Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, W.H. Freeman Co.,

New York (1990)及Murry, E. J., Methods in Molecular Biology, 第7卷, Humana Press, Inc., Cliffton, N.J. (1991)中。

VI. 抗體產生

【0256】 本文所描述之抗IL-7R抗體可使用多種已知技術來產生，諸如由Kohler及Milstein, *Nature* 256: 495 (1975)所描述之標準體細胞雜交技術。雖然體細胞雜交程序為較佳的，但原則上亦可採用用於產生單株抗體之其他技術，例如B淋巴球之病毒或致癌轉化、使用人類抗體基因之文庫的噬菌體呈現技術。

【0257】 用於製備融合瘤之較佳動物系統為鼠類系統。在小鼠中產生融合瘤為公認之程序。分離經免疫接種之脾細胞用於融合之免疫接種方案及技術為此項技術中已知的。融合搭配物(例如鼠類骨髓瘤細胞)及融合程序亦為已知的。

【0258】 本文所描述之嵌合或人類化抗IL-7R抗體可基於如上文所描述製備之鼠類單株抗體之序列製備。編碼重鏈及輕鏈免疫球蛋白之DNA可使用標準分子生物學技術獲自所關注之鼠類融合瘤且經工程改造以含有非鼠類(例如人類)免疫球蛋白序列。舉例而言，為了產生嵌合抗體，可使用此項技術中已知之方法將鼠類可變區與人類恆定區連接(參見例如Cabilly等人之美國專利第4,816,567號)。為了產生人類化抗體，可使用此項技術中已知之方法將鼠類CDR區插入至人類構架中(參見例如Winter之美國專利第5,225,539號；及Queen等人之美國專利第5,530,101號、第5,585,089號、第5,693,762號及第6,180,370號)。

【0259】 在一個實施例中，本文所描述之抗IL-7R抗體為人類單株抗體。此類針對IL-7Rα之人類單株抗體可使用攜帶部分人類免疫系統而

非小鼠系統的轉殖基因或轉染色體小鼠來產生。此等轉殖基因及轉染色體小鼠包括在本文中分別稱為HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠，且在本文中統稱為「人類Ig小鼠」。

【0260】 HUMAB-MOUSE® (Medarex, Inc.)含有編碼未經重排之人類重鏈(μ及γ)及κ輕鏈免疫球蛋白序列的人類免疫球蛋白基因微型基因座；以及使內源性μ及κ鏈基因座失活的靶向突變(參見例如Lonberg等人, (1994) *Nature* 368(6474): 856-859)。因此，小鼠呈現降低的小鼠IgM或κ表現，且回應於免疫接種，所引入之人類重鏈及輕鏈轉殖基因經歷類別轉換及體細胞突變，產生高親和力人類IgGK單株(Lonberg, N.等人 (1994), 見上文；綜述於Lonberg, N. (1994) Handbook of Experimental Pharmacology 113:49-101；Lonberg, N.及Huszar, D. (1995) *Intern. Rev. Immunol.* 13: 65-93，及Harding, F.及Lonberg, N. (1995) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546中)。HuMab小鼠之製備及用途及由此類小鼠攜帶之基因組修飾進一步描述於Taylor, L.等人 (1992) *Nucleic Acids Research* 20:6287-6295；Chen, J.等人, (1993) *International Immunology* 5: 647-656；Tuaillon等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:3720-3724；Choi等人 (1993) *Nature Genetics* 4:117-123；Chen, J.等人 (1993) *EMBO J.* 12: 821-830；Tuaillon等人 (1994) *Immunol.* 152:2912-2920；Taylor, L.等人 (1994) *International Immunology* 6: 579-591；及Fishwild, D.等人 (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851中。此外，參見全部均為Lonberg及Kay之美國專利第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號、第5,789,650號、第5,877,397號、第5,661,016號、第5,814,318號、第5,874,299號及第5,770,429號；Surani

等人之美國專利第5,545,807號；全部均為Lonberg及Kay之PCT公開案第WO 92/03918號、第WO 93/12227號、第WO 94/25585號、第WO 97/13852號、第WO 98/24884號及第WO 99/45962號；及Korman等人之PCT公開案第WO 01/14424號。

【0261】在某些實施例中，使用在轉殖基因及轉染色體上攜帶人類免疫球蛋白序列之小鼠，諸如攜帶人類重鏈轉殖基因及人類輕鏈轉染色體之小鼠，來產生本文所描述之抗IL-7R抗體。此類小鼠(在本文中稱為「KM小鼠」)詳細描述於Ishida等人之PCT公開案WO 02/43478中。

【0262】再者，表現人類免疫球蛋白基因之替代性轉殖基因動物系統在此項技術中為可獲得的，且可用於產生本文所描述之抗IL-7R抗體。舉例而言，可使用被稱作XENOMOUSE® (Abgenix, Inc.)之替代性轉殖基因系統；此類小鼠描述於例如Kucherlapati等人之美國專利第5,939,598號、第6,075,181號、第6,114,598號、第6,150,584號及第6,162,963號中。

【0263】此外，表現人類免疫球蛋白基因之替代轉染色體動物系統在此項技術中為可獲得的，且可用於產生本文所描述之抗IL-7R抗體。舉例而言，可使用被稱作「TC小鼠」之攜帶人類重鏈轉染色體及人類輕鏈轉染色體兩者之小鼠；此類小鼠描述於Tomizuka等人 (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:722-727中。此外，攜帶人類重鏈及輕鏈轉染色體之牛已描述於此項技術中(Kuroiwa *et al.* (2002) *Nature Biotechnology* 20:889-894)，且可用以產生本文所描述之抗IL-7R抗體。

【0264】此項技術中描述之用於產生人類抗體(例如人類抗IL-7R抗體)之額外小鼠系統包括：(i) VELOCLMMUNE® 小鼠(Regeneron

Pharmaceuticals, Inc.)，其中內源性小鼠重鏈及輕鏈可變區已經由同源重組經人類重鏈及輕鏈可變區置換，與內源性小鼠恆定區可操作地連接，使得在小鼠中產生嵌合抗體(人類V/小鼠C)，且接著隨後使用標準重組DNA技術轉化成完全人類抗體；及(ii) MEMO® 小鼠(Merus Biopharmaceuticals, Inc.)，其中小鼠含有未經重排之人類重鏈可變區，但單一重排之人類常見輕鏈可變區。此類小鼠及其產生抗體之用途描述於例如WO 2009/15777、US 2010/0069614、WO 2011/072204、WO 2011/097603、WO 2011/163311、WO 2011/163314、WO 2012/148873、US 2012/0070861及US 2012/0073004中。

【0265】本文所描述之人類單株抗IL-7R抗體亦可使用篩選人類免疫球蛋白基因庫之噬菌體呈現方法來製備。在此項技術中已確立此類用於分離人類抗體之噬菌體呈現方法。參見例如：Ladner等人之美國專利第5,223,409號、第5,403,484號及第5,571,698號；Dower等人之美國專利第5,427,908號及第5,580,717號；McCafferty等人之美國專利第5,969,108號及第6,172,197號；及Griffiths等人之美國專利第5,885,793號、第6,521,404號、第6,544,731號、第6,555,313號、第6,582,915號及第6,593,081號。

【0266】本文所描述之人類單株抗IL-7R抗體亦可使用人類免疫細胞已復原於其中以使得可在免疫接種後產生人類抗體反應之SCID小鼠來製備。此類小鼠描述於例如Wilson等人之美國專利第5,476,996號及第5,698,767號中。

VI.A. 免疫接種

【0267】為了產生針對IL-7Rα之完全人類抗體，含有人類免疫球蛋

白基因之轉殖基因或轉染色體小鼠(例如HCol2、HCo7或KM小鼠)可用IL-7Rα抗原之純化或增濃製劑及/或表現IL-7Rα或其片段之細胞進行免疫接種，如例如Lonberg等人, (1994) *Nature* 368(6474): 856-859；Fishwild等人, (1996) *Nature Biotechnology* 14: 845-851及WO 98/24884針對其他抗原所描述。替代地，小鼠可用編碼人類IL-7Rα或其片段之DNA進行免疫接種。在一些實施例中，在第一次輸注時，小鼠可為6-16周齡。舉例而言，重組IL-7Rα抗原之純化或增濃製劑(5-50 μg)可用於腹膜內免疫接種HuMAb小鼠。在使用不產生抗體之IL-7Rα抗原之純化或增濃製劑免疫接種之情況下，小鼠亦可用表現IL-7Rα之細胞(例如細胞株)免疫接種，以促進免疫反應。例示性細胞株包括過度表現IL-7Rα之穩定的CHO細胞株(CHOZN)。

【0268】 各種抗原之累積經歷已顯示，當最初用含抗原之Ribi佐劑腹膜內(IP)或皮下(SC)免疫接種，隨後每隔一週用含抗原之Ribi佐劑進行IP/SC免疫接種(至多總共10次)時，HuMAb轉殖基因小鼠反應最佳。可在免疫接種方案之過程內監測免疫反應，其中血漿樣品係藉由眶後出血獲得。血漿可藉由ELISA及FACS (如下文所描述)篩選，且具有抗IL-7R人類免疫球蛋白之足夠效價的小鼠可用於融合。在處死及移除脾與淋巴結之前，小鼠可用抗原靜脈內增強3天。預期對於各免疫接種，可能需要執行2-3次融合。針對各抗原，通常對6至24隻小鼠進行免疫接種。通常，使用HCo7、HCol2及KM株系。另外，HCo7及HCol2轉殖基因均可一起培育至具有兩個不同人類重鏈轉殖基因(HCo7/HCol2)之單一小鼠中。

VI.B. 產生對於IL-7Rα之單株抗體之融合瘤的產生

【0269】 為了產生本文所描述之產生人類單株抗IL-7R抗體之融合

瘤，可分離來自免疫接種小鼠之脾細胞及/或淋巴結細胞，且將該等細胞與適當永生化細胞株(諸如小鼠骨髓瘤細胞株)融合。可篩選產生抗原特異性抗體之所得融合瘤。舉例而言，可將來自免疫接種小鼠之脾淋巴球的單細胞懸浮液，在PEG存在下，與Sp2/0非分泌性小鼠骨髓瘤細胞(ATCC，CRL 1581)融合。可將細胞塗鋪在平底微量滴定盤中，隨後在選擇培養基中培育。在若干週之後，可在培養基中培養細胞。隨後可針對人類單株IgM及IgG抗體，藉由ELISA篩選個別孔。一旦發生大量融合瘤生長，則通常可在10-14天之後觀測培養基。可置換抗體分泌性融合瘤，再次進行篩選，且若對人類IgG仍為陽性，則可藉由限制稀釋法次選殖單株抗體至少兩次。隨後可活體外培養穩定的次純系以在組織培養基中產生少量抗體用於表徵。

【0270】 為了純化人類單株抗體，可使所選擇融合瘤在兩公升旋轉燒瓶中生長以用於單株抗體純化。在用蛋白A-瓊脂糖(Pharmacia, Piscataway, N.J.)進行親和層析之前，可過濾上清液且進行濃縮。經溶離之IgG可藉由凝膠電泳及高效液相層析檢查以確保純度。可將緩衝溶液更換為PBS，且濃度可藉由OD280使用1.43消光係數測定。可將單株抗體等分且儲存。

VI.C. 產生對於IL-7Rα之單株抗體之轉染瘤的產生

【0271】 抗體可使用例如，如此項技術中熟知的重組DNA技術與基因轉染方法之組合(Morrison, S. (1985) *Science* 229: 1202)而在宿主細胞轉染瘤中產生。

【0272】 舉例而言，為了表現抗體或其抗體片段，編碼部分或全長輕鏈及重鏈之DNA可藉由標準分子生物學技術(例如使用表現所關注抗體

之融合瘤進行的PCR擴增或cDNA選殖)獲得，且可將該等DNA插入表現載體中，使得基因與轉錄及轉譯控制序列可操作地連接。在此情形下，術語「可操作地連接」意欲意謂，抗體基因接合至載體中，使得載體內之轉錄及轉譯控制序列發揮調控抗體基因之轉錄及轉譯的其預期功能。選擇與所用表現宿主細胞相容的表現載體及表現控制序列。可將抗體輕鏈基因及抗體重鏈基因插入至單獨載體中，或將兩個基因插入至同一表現載體中。藉由標準方法(例如抗體基因片段及載體上之互補限制位點的接合，或若無限制位點存在時之鈍端接合)，將抗體基因插入至表現載體中。藉由將本文所描述之抗IL-7R抗體之輕鏈及重鏈可變區插入至已經編碼所需同型之重鏈恆定及輕鏈恆定區之表現載體中，使得V_H區段與載體內之C_H區段可操作地連接且V_L區段與載體內之C_L區段可操作地連接，該等輕鏈及重鏈可變區可用於產生產生任何抗體同型的全長抗體基因。

【0273】另外或替代地，重組表現載體可編碼促進抗體鏈自宿主細胞分泌之信號肽。可將抗體鏈基因選殖至載體中，使得信號肽與抗體鏈基因之胺基端框內連接。信號肽可為免疫球蛋白信號肽或異源信號肽(亦即，來自非免疫球蛋白蛋白質之信號肽)。可使用之例示性信號肽序列為此項技術中已知的。參見例如國際公開案第WO 2018/013818 A2號。

【0274】除抗體鏈基因以外，重組表現載體亦可攜帶控制抗體鏈基因在宿主細胞中之表現的調控序列。術語「調控序列」意欲包括控制抗體鏈基因之轉錄或轉譯的啟動子、增強子及其他表現控制元件(例如聚腺苷酸化信號)。此類調控序列描述於例如Goeddel (Gene Expression Technology. Methods in Enzymology 185, Academic Press, San Diego, CA (1990))中。熟習此項技術者應瞭解，表現載體之設計，包括調控序列

之選擇，可視諸如待轉化之宿主細胞之選擇、所需蛋白質之表現量等因素而定。用於哺乳動物宿主細胞表現之較佳調控序列包括在哺乳動物細胞中引導高蛋白質表現水準之病毒元件，諸如來源於細胞巨大病毒(CMV)、猴病毒40 (SV40)、腺病毒(例如腺病毒主要晚期啟動子(AdMLP))及多瘤病毒之啟動子及/或增強子。替代地，可使用非病毒調控序列，諸如泛素啟動子或β-血球蛋白啟動子。再者，調控元件包括來自不同來源之序列，諸如SRa啟動子系統，其含有來自SV40早期啟動子之序列及人類T細胞1型白血病病毒之長末端重複序列(Takebe, Y.等人 (1988) *Mol. Cell. Biol.* 8:466-472)。

【0275】 除抗體鏈基因及調控序列以外，重組表現載體可攜帶額外序列，諸如調控載體在宿主細胞中之複製之序列(例如複製起點)及可選標記基因。可選標記基因促進對已引入載體之宿主細胞的選擇(參見例如均為Axel等人之美國專利第4,399,216號、第4,634,665號及第5,179,017號)。舉例而言，在已引入載體之宿主細胞上，可選標記基因通常賦予對藥物(諸如G418)、潮黴素或甲胺喋呤之抗性。較佳的可選標記基因包括二氫葉酸還原酶(DHFR)基因(用於$dhfr^-$宿主細胞，用甲胺喋呤進行選擇/擴增)及neo基因(用於G418選擇)。

【0276】 對於輕鏈及重鏈之表現，藉由標準技術，將編碼重鏈及輕鏈之表現載體轉染至宿主細胞中。術語「轉染」之各種形式意欲涵蓋常用於將外源性DNA引入原核或真核宿主細胞中的各種技術，例如電穿孔、磷酸鈣沈澱、DEAE-聚葡萄糖轉染及其類似技術。

【0277】 儘管理論上有可能在原核或真核宿主細胞中表現本文所描述之抗IL-7R抗體，但在真核細胞且哺乳動物宿主細胞中表現抗體為最佳

的，因為此類真核細胞(且尤其哺乳動物細胞)與原核細胞相比更可能組裝且分泌經恰當摺疊且具免疫活性的抗體。已報導抗體基因之原核表現對於活性抗體之高產率產生為低效的(Boss, M. A.及Wood, C. R. (1985) *Immunology Today* 6: 12-13)。

【0278】 用於表現本文所描述之重組抗IL-7R抗體之某些哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢細胞(CHO細胞) (包括Urlaub及Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220中所描述之dhfr-CHO細胞，與DHFR可選標記一起使用，例如如R. J. Kaufman及P. A. Sharp (1982) Mol. Biol. 759:601-621中所描述)、NSO骨髓瘤細胞、COS細胞及SP2細胞。特定言之，對於與NSO骨髓瘤細胞一起使用，另一表現系統為在WO 87/04462、WO 89/01036及EP 338,841中所揭示之GS基因表現系統。當將編碼抗體基因之重組表現載體引入至哺乳動物宿主細胞中時，抗體藉由將該等宿主細胞培養足以允許在該等宿主細胞中表現抗體或更佳地，將該抗體分泌至生長該等宿主細胞之培養基中的時間段來產生。可使用標準蛋白質純化方法，自培養基回收抗體。

VII. 免疫結合物、抗體衍生物及診斷

【0279】 本文所描述之抗IL-7R抗體可用於診斷目的，包括樣本測試及活體內成像，且出於此目的，該抗體(或其結合片段)可與適當可偵測製劑結合以形成免疫結合物。出於診斷目的，對於全身成像，適合的製劑為包括放射性同位素之可偵測標記，且對於樣本測試，適合的製劑為放射性同位素、酶、螢光標記及其他適合的抗體標籤。

【0280】 可與本文所描述之任何IL-7R抗體連接之可偵測標記可為目前在活體外診斷領域中所使用之各種類型中之任一者，包括微粒標記，

包括金屬溶膠，諸如膠體金；同位素，諸如例如與N_2S_2、N_3S或N_4類型之肽螯合劑一起存在之I^{125}或Tc^{99}；發色團，包括螢光標記、發光標記、磷光標記及類似者以及將既定受質轉化成可偵測標記之酶標記；及聚核苷酸標籤，其在擴增(諸如藉由聚合酶鏈反應)之後顯露。適合的酶標記包括辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶及其類似者。舉例而言，標記可為酶鹼性磷酸酶，藉由量測在1,2-二氧雜環丁烷受質(諸如金剛烷基甲氧基磷醯基氧基苯基二氧雜環丁烷(AMPPD)、3-(4-(甲氧基螺{1,2-二氧雜環丁烷-3,2'-(5'-氯)三環{3.3.1.1 3,7}癸}-4-基)苯基磷酸二鈉(CSPD)，以及CDP與CDP-STAR®或熟習此項技術者熟知之其他發光受質，例如適合的鑭系元素(諸如鋱(III)及銪(III))之螯合物)之轉化後，化學發光之存在或形成來偵測。偵測手段由所選擇之標記決定。標記或其反應產物之外觀可在標記為微粒且以適當水準積聚之情況下使用肉眼來達成，或使用全部根據標準實踐之諸如分光光度計、光度計、螢光計及其類似儀器之儀器來達成。

【0281】在一些實施例中，結合方法產生實質上(或幾乎)非免疫原性之鍵，例如，肽鍵(亦即醯胺鍵)、硫鍵(空間位阻)、二硫鍵、腙鍵及醚鍵。此等鍵幾乎為非免疫原性的，且在血清內顯示合理穩定性(參見例如Senter, P. D., *Curr. Opin. Chem. Biol.* 13 (2009) 235-244；WO 2009/059278；WO 95/17886)。

【0282】視部分及抗體之生物化學性質而定，可採用不同結合策略。在部分為具有50至500個胺基酸之間的天然存在或重組型部分之情況下，在課本中存在描述用於合成蛋白質結合物之化學方法的標準程序，其可由熟習此項技術者容易地遵循(參見例如Hackenberger, C. P. R.及Schwarzer, D., Angew. *Chem. Int. Ed. Engl.* 47 (2008) 10030-10074)。

在一個實施例中，使用順丁烯二醯亞胺基部分與抗體或部分內之半胱胺酸殘基之反應。此在例如使用抗體之Fab或Fab'片段之情況下為尤其適合的偶合化學物質。替代地，在一個實施例中，進行與抗體或部分之C端之偶合。蛋白質(例如Fab片段)之C端修飾可如(Sunbul, M.及Yin, J., *Org. Biomol. Chem.* 7 (2009) 3361-3371)所描述進行。

【0283】一般而言，位點特異性反應及共價偶合係基於將天然胺基酸轉化成具有與所存在其他官能基之反應性正交之反應性的胺基酸。舉例而言，罕見序列情形內之特定半胱胺酸可酶促轉化成醛(參見Frese, M. A.及Dierks, T., *ChemBioChem.* 10 (2009) 425-427)。亦有可能藉由利用某些酶在既定序列情形下與天然胺基酸之特異性酶促反應性來獲得所需胺基酸修飾(參見例如Taki, M.等人, *Prot. Eng. Des. Sel.* 17 (2004) 119-126；Gautier, A.等人 *Chem. Biol.* 15 (2008) 128-136；且C-N鍵之蛋白酶催化形成由Bordusa, F., Highlights in Bioorganic Chemistry (2004) 389-403使用)。位點特異性反應及共價偶合亦可藉由末端胺基酸與適當修飾試劑之選擇性反應來達成。

【0284】N端半胱胺酸與苯甲腈之反應性(參見Ren, H.等人, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 48 (2009) 9658-9662)可用於達成位點特異性共價偶合。

【0285】原生化學接合亦可依賴於C端半胱胺酸殘基(Taylor, E. Vogel; Imperiali, B, *Nucleic Acids and Molecular Biology* (2009), 22 (Protein Engineering), 65-96)。

【0286】US6437095 B1描述一種基於帶負電胺基酸鏈段內之半胱胺酸與位於帶正電胺基酸鏈段中之半胱胺酸之反應更快的結合方法。

【0287】 該部分亦可為合成肽或肽模擬物。在化學合成多肽之情況下，可在此類合成期間併入具有正交化學反應性之胺基酸(參見例如de Graaf, A. J.等人, *Bioconjug. Chem.* 20 (2009) 1281-1295)。由於多種正交官能基至關重要且可引入至合成肽中，因此此類肽與連接子之結合為標準化學。

【0288】 為了獲得單標記多肽，可藉由層析，將具有1:1化學計量之結合物與其他結合副產物分離開。可藉由使用染料標記之結合對成員及帶電連接子促進此程序。藉由使用此類經標記且高度帶負電之結合對成員，容易地將單結合之多肽與未標記之多肽及攜帶多於一個連接子之多肽分離開，此係因為電荷及分子量之差異可用於分離。螢光染料可適用於自未結合組分(如經標記之一價結合物)中純化出複合物。

【0289】 在一個實施例中，與抗IL-7R抗體連接之部分係選自由以下組成之群：結合部分、標記部分及生物學活性部分。

【0290】 本文所描述之抗IL-7R抗體亦可與治療劑結合以形成免疫結合物，諸如抗體-藥物結合物(ADC)。適合的治療劑包括抗代謝物、烷基化劑、DNA小溝結合劑、DNA嵌入劑、DNA交聯劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、核輸出抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓樸異構酶I或II抑制劑、熱休克蛋白抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、抗生素及抗有絲分裂劑。在ADC中，抗體及治療劑較佳經由可裂解連接子，諸如肽基、二硫鍵或腙連接子結合。在其他實施例中，連接子為肽基連接子，諸如Val-Cit、Ala-Val、Val-Ala-Val、Lys-Lys、Pro-Val-Gly-Val-Val (SEQ ID NO: 30)、Ala-Asn-Val、Val-Leu-Lys、Ala-Ala-Asn、Cit-Cit、Val-Lys、Lys、Cit、Ser或Glu。ADC可如以下中所描述來製備：美國專利第7,087,600

號、第6,989,452號、及第7,129,261號；PCT公開案WO 02/096910、WO 07/038658、WO 07/051081、WO 07/059404、WO 08/083312及WO 08/103693；美國專利公開案20060024317、20060004081及20060247295。

【0291】抗IL-7R抗體(例如本文所描述之彼等)亦可用於偵測IL-7Rα，諸如人類IL-7Rα (例如組織或組織樣本中之人類IL-7Rα)。抗體可用於例如ELISA分析或流式細胞量測術中。在某些實施例中，使抗IL-7R抗體與細胞(例如組織中之細胞)接觸適合於發生特異性結合之一段時間，且隨後添加偵測抗IL-7R抗體之試劑，例如抗體。例示性分析提供於實例中。抗IL-7R抗體可為完全人類抗體，或其可為嵌合抗體，諸如具有人類可變區及鼠恆定區或其一部分之抗體。可在與抗體及/或偵測試劑一起培育之後，包括洗滌步驟。因為可使用單獨偵測劑，故用於此等方法中之抗IL-7R抗體不必與標記或偵測劑連接。

【0292】抗IL-7R抗體之其他用途，例如作為單一療法或組合療法之用途提供於本文中其他地方，例如在關於治療用途之部分中。

VIII. 雙特異性分子

【0293】本文所描述之抗體可用於形成雙特異性分子。可將本文所揭示之抗IL-7R抗體衍生為另一功能分子(例如另一肽或蛋白質(例如針對受體之另一抗體或配體))或與其連接，以產生與至少兩種不同結合位點或目標分子結合的雙特異性分子。已描述各種細胞介素在許多發炎性疾病之發作中，諸如在發炎性腸病中起重要作用。此類細胞介素之非限制性實例包括TNF-α、TL1α、IL-1β、IL-6、IL-18、IL-12、IL-23、IL-17及IL-27。Sanchez-Munoz F.等人, *World J Gastroenterol* 14(27): 4280-4288

(2008)。如上文所描述，亦認為調節性T細胞在治療發炎性疾病中為重要的。已知在誘導調節性T細胞中為重要的細胞介素中之一些包括TGF-β、IL-10及IL-2。Hoeppli R.E.,等人, *Front Immunol* 6:61 (2015)。因此，可將本文所揭示之抗IL-7R抗體與同以上細胞介素中之任一者特異性結合且因此調控發炎性疾病之發作及/或調節性T細胞之誘導的抗體連接。在一些實施例中，可將抗IL-7R抗體與治療疾病或病症(例如發炎性疾病)之抗體連接。此類抗體之非限制性實例包括那他珠單抗(Natalizumab)(TYSABRI®)、英利昔單抗(Infliximab)、阿達木單抗(Adalimumab)、優特克單抗(Ustekinumab)、戈利木單抗(Golimumab)、托西利單抗(Tocilizumab)、維多珠單抗(Vedolizumab)、絲克魯單抗(Secokinumab)。

【0294】 本文所描述之抗體可實際上衍生成多於一種其他功能分子或與其連接，以產生與多於兩種不同結合位點及/或目標分子結合之多特異性分子；此類多特異性分子亦意欲由如本文所用之術語「雙特異性分子」涵蓋。為了產生本文所描述之雙特異性分子，可將本文所描述之抗體與一或多種其他結合分子，諸如另一抗體、其抗體結合部分、肽或結合模擬物功能性連接(例如藉由化學偶合、基因融合、非共價結合或以其他方式)，使得產生雙特異性分子。

【0295】 因此，本文提供雙特異性分子，其包含針對IL-7Rα之至少一種第一結合特異物及針對第二目標抗原決定基之第二結合特異物。在一些實施例中，雙特異性分子可進一步包括第三結合特異物。

【0296】 在一些實施例中，本文所描述之雙特異性分子包含作為結合特異物之至少一種抗體，包括例如Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv或單鏈Fv(scFv)。抗體亦可為輕鏈或重鏈二聚體，或其任何極小片段，諸如Fv或單

鏈構築體，如Ladner等人之美國專利第4,946,778號中所描述，其內容以引用之方式明確地併入。

【0297】 當人類單株抗體為較佳的時，在本文所描述之雙特異性分子中可採用之其他抗體為鼠類、嵌合及人類化單株抗體。

【0298】 本文所描述之雙特異性分子可藉由使用此項技術中已知之方法使組成性結合特異物結合來製備。舉例而言，雙特異性分子之各結合特異物可分別單獨產生，且隨後彼此結合。當結合特異物為蛋白質或肽時，各種偶合劑或交聯劑可用於共價結合。交聯劑之實例包括蛋白A、碳化二亞胺、N-丁二醯亞胺基-S-乙醯基-硫乙酸酯(SATA)、5,5'-二硫基雙(2-硝基苯甲酸) (DTNB)、鄰伸苯基二順丁烯二醯亞胺(oPDM)、N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯(SPDP)及4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸磺基丁二醯亞胺酯(磺基-SMCC) (參見例如Karpovsky等人 (1984) *J. Exp. Med.* 160: 1686；Liu, MA 等人 (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:8648)。其他方法包括在Paulus (1985) *Behring Ins. Mitt.* 第78期, 118-132；Brennan等人 (1985) *Science* 229:81-83)及Glennie等人 (1987) *J. Immunol.* 139: 2367-2375)中所描述之方法。一些結合劑為SATA及磺基-SMCC，兩者均可購自Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)。

【0299】 當結合特異物為抗體時，其可經由兩條重鏈之C端鉸鏈區之硫氫基鍵合來結合。在一特定實施例中，在結合之前，鉸鏈區經修飾以含有奇數個硫氫基殘基，較佳地一個。

【0300】 替代地，兩種結合特異物可在同一載體中編碼，且在同一宿主細胞中表現及組裝。此方法尤其適用於雙特異性分子為mAb ×

mAb、mAb × Fab、mAb × $(scFv)_2$、Fab × $F(ab')_2$或配體× Fab融合蛋白之情況。雙特異性抗體可包含在各重鏈之C端處包含scFv之抗體。本文所描述之雙特異性分子可為包含一個單鏈抗體及一結合決定子之單鏈分子，或包含兩個結合決定子之單鏈雙特異性分子。雙特異性分子可包含至少兩種單鏈分子。用於製備雙特異性分子之方法描述於例如美國專利第5,260,203號、美國專利第5,455,030號、美國專利第4,881,175號、美國專利第5,132,405號、美國專利第5,091,513號、美國專利第5,476,786號、美國專利第5,013,653號、美國專利第5,258,498號及美國專利第5,482,858號中。

【0301】 雙特異性分子與其特異性目標之結合可使用此項技術中公認之方法，諸如酶聯結免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、FACS分析、生物分析(例如生長抑制)或西方墨點分析來確認。此等分析中之每一者一般藉由採用對所關注複合物具有特異性之經標記試劑(例如抗體)來偵測尤其受關注之蛋白質-抗體複合物的存在。

IX. 套組

【0302】 本文提供套組，其包含一或多種本文所描述之抗IL-7R抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或其免疫結合物。在一些實施例中，本文提供一種醫藥封裝或套組，其包含填充有本文所描述之醫藥組合物之成分(諸如一或多種本文所提供之抗體或其抗原結合部分)中之一或多種的一或多個容器、視情況存在之使用說明書。在一些實施例中，套組含有本文所描述之醫藥組合物及任何預防劑或治療劑，諸如本文所描述之預防劑或治療劑。

X. 醫藥組合物

【0303】本文提供組合物，其包含在生理學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑中具有所需純度之本文所描述之抗體或其抗原結合部分(Remington's Pharmaceutical Sciences (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者為無毒性的，且包括：緩衝液，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲烴銨、氯化苯索銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽反離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN®、PLURONICS®或聚乙二醇(PEG)。

【0304】在一特定實施例中，醫藥組合物包含含本文所描述之抗體或其抗原結合部分、雙特異性分子或免疫結合物及視情況一或多種額外預防劑或治療劑的醫藥學上可接受之載劑。在一特定實施例中，醫藥組合物包含含有效量之本文所描述之抗體或其抗原結合部分及視情況一或多種額外防治劑或治療劑的醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，抗體為藥物組合物中所含的唯一活性成分。本文所描述之醫藥組合物可適用於調節(例如降低或抑制) T細胞(例如病原性T細胞)中之IL-7活性，及治療疾病或

病症，諸如發炎性疾病，例如發炎性腸病。

【0305】 如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理學上相容之任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑以及其類似者。在一些實施例中，載劑適用於靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、脊椎或表皮投與(例如藉由注射或輸注)。視投與途徑而定，可將活性化合物，亦即抗體、免疫結合物或雙特異性分子包覆於材料中，以保護化合物免受酸及可使化合物失活之其他天然條件的作用。

【0306】 因此，本發明之一個目的為提供一種改良抗IL-7R抗體之穩定性且因此允許其長期儲存之醫藥調配物。在一些實施例中，本文所揭示之醫藥調配物包含：(a)抗IL-7R抗體；(b)緩衝劑；(c)穩定劑；(d)鹽；(e)增積劑；及/或(f)界面活性劑。在一些實施例中，醫藥調配物穩定至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少6個月、至少1年、至少2年、至少3年、至少5年或更長。在一些實施例中，調配物在儲存於4℃、25℃或40℃下時為穩定的。

緩衝劑

【0307】 適用於本發明之緩衝劑可為用於在添加另一酸或鹼之後維持溶液酸性(pH)接近所選值之弱酸或弱鹼。適合的緩衝劑可藉由維持調配物之pH控制而使醫藥調配物之穩定性達到最大。適合的緩衝劑亦可確保生理學相容性或使溶解性最佳化。流變性、黏度及其他特性亦可視調配物之pH而定。常見緩衝劑包括(但不限於)組胺酸、檸檬酸鹽、丁二酸鹽、乙酸鹽及磷酸鹽。在一些實施例中，緩衝劑包含組胺酸(例如L-組胺酸)及等滲劑以及潛在地利用此項技術中已知之酸或鹼進行之pH調整。在某些實施例中，緩衝劑為L-組胺酸。在某些實施例中，調配物之pH維持在約2與

約10之間或約4與約8之間。

穩定劑

【0308】將穩定劑添加至醫藥產品中以便使彼產品穩定。此類製劑可以多種不同方式使蛋白質穩定。常見穩定劑包括(但不限於)：胺基酸，諸如甘胺酸、丙胺酸、離胺酸、精胺酸或蘇胺酸；碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖、海藻糖、棉籽糖或麥芽糖；多元醇，諸如甘油、甘露醇、山梨糖醇、環糊精或具有任何種類及分子量之聚葡萄醣或PEG。在本發明之一個態樣中，選擇穩定劑以使凍乾製劑中之FIX多肽之穩定性達到最大。在某些實施例中，穩定劑為蔗糖及/或精胺酸。

增積劑

【0309】可將增積劑添加至醫藥產品中以便增加產品之體積及質量，從而有助於其之精確計量及處置。常見增積劑包括(但不限於)乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨糖醇、碳酸鈣或硬脂酸鎂。

界面活性劑

【0310】界面活性劑為具有親液基團及疏液基團之兩親性物質。界面活性劑可為陰離子型、陽離子型、兩性離子型或非離子型。非離子型界面活性劑之實例包括(但不限於)烷基乙氧基化物、壬基苯酚乙氧基化物、胺乙氧基化物、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、脂肪醇(諸如鯨蠟醇或油醇)、椰油醯胺MEA、椰油醯胺DEA、聚山梨醇酯或十二烷基二甲胺氧化物。在一些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80。

【0311】在一些實施例中，本發明之醫藥調配物包含：

(a)約0.25 mg/mL至250 mg/mL (例如10至200 mg/mL)抗IL-7R抗體；

(b)約20 mM組胺酸；

(c)約260 mM蔗糖；

(d)約0.5 mM DTPA；及

(e)約0.05% Tween-80。

【0312】調配物可進一步包含緩衝劑系統、防腐劑、張力劑、螯合劑、穩定劑及/或界面活性劑以及其各種組合中之一或多種。防腐劑、等滲劑、螯合劑、穩定劑及界面活性劑在醫藥組合物中之用途為熟練人員所熟知的。可參考Remington: The Science and of Pharmacy, 第19版,1995。

【0313】在一些實施例中，醫藥調配物為水性調配物。此類調配物通常為溶液或懸浮液，但亦可包括膠體、分散液、乳液及多相材料。術語「水性調配物」定義為包含至少50% w/w水之調配物。同樣，術語「水溶液」定義為包含至少50% w/w水之溶液，且術語「水性懸浮液」定義為包含至少50% w/w水之懸浮液。

【0314】在一些實施例中，醫藥調配物為冷凍乾燥調配物，醫師或患者在使用前向其中添加溶劑及/或稀釋劑。

【0315】本文所描述之醫藥組合物亦可在組合療法中進行投與，亦即與其他製劑組合。舉例而言，組合療法可包括本文所描述之IL-7R抗體與至少一種其他治療劑之組合。可用於組合療法中之治療劑之實例可包括用於治療疾病或病症(例如發炎性病症)之其他化合物、藥物及/或製劑。此類化合物、藥物及/或製劑可包括例如阻斷或降低發炎性細胞介素之產生之消炎藥或抗體。在一些實施例中，治療劑可包括抗IP-10抗體、抗TNF-α抗體(例如阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA®)、戈利木單抗

(SIMPONI®)、英夫利昔單抗(infliximab) (REMICADE®)、聚乙二醇化賽妥珠單抗(certolizumab pegol) (CIMZIA®)、干擾素β-1a (例如AVONEX®、REBIF®)、干擾素β-1b (例如BETASERON®、EXTAVIA®)、乙酸格拉替雷(glatiramer acetate) (例如COPAXONE®、GLATOPA®)、米托蒽醌(mitoxantrone) (例如NOVANTRONE®)、非類固醇消炎藥(NSAID)、鎮痛劑、皮質類固醇及其組合。在一些實施例中，治療劑可包括可誘導產生調節性T細胞(例如誘導性調節性T細胞)的化合物、藥物及/或製劑。此類治療劑之非限制性實例包括TGF-β、IL-10、IL-2及其組合。

【0316】本文所描述之醫藥化合物可包括一或多種醫藥學上可接受之鹽。「醫藥學上可接受之鹽」係指保留親本化合物之所需生物活性且不賦予任何非所需毒理作用之鹽(參見例如Berge, S.M.等人 (1977) *J. Pharm. Sci.* 66: 1-19)。此類鹽之實例包括酸加成鹽及鹼加成鹽。酸加成鹽包括衍生於無毒無機酸之彼等物，該等無毒無機酸諸如鹽酸、硝酸、磷酸、硫酸、氫溴酸、氫碘酸、亞磷酸及其類似物；以及衍生於無毒有機酸之彼等物，該等無毒有機酸諸如脂族單羧酸及脂族二羧酸、經苯基取代之烷酸、羥基烷酸、芳族酸、脂族及芳族磺酸及其類似物。鹼加成鹽包括衍生於鹼土金屬之彼等鹽，該等鹼土金屬諸如鈉、鉀、鎂、鈣及其類似物；以及衍生於無毒有機胺之彼等鹽，該等無毒有機胺諸如N,N'-二苯甲基乙二胺、N-甲基葡糖胺、氯普魯卡因(chloroprocaine)、膽鹼、二乙醇胺、乙二胺、普魯卡因(procaine)及其類似物。

【0317】本文所描述之醫藥組合物亦可包括醫藥學上可接受之抗氧化劑。醫藥學上可接受之抗氧化劑之實例包括：(1)水溶性抗氧化劑，諸

如抗壞血酸、半胱胺酸鹽酸鹽、硫酸氫鈉、偏亞硫酸氫鈉、亞硫酸鈉及其類似物；(2)油溶性抗氧化劑，諸如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁基化羥基茴香醚(BHA)、丁基化羥基甲苯(BHT)、卵磷脂、沒食子酸丙酯、α-生育酚及其類似物；及(3)金屬螯合劑，諸如檸檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸及其類似物。

【0318】 本文所描述之醫藥組合物可採用的合適水性及非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇(諸如甘油、丙二醇、聚乙二醇及其類似物)及其適合的混合物、植物油(諸如橄欖油)及可注射之有機酯(諸如油酸乙酯)。可例如藉由使用包衣材料(諸如卵磷脂)、藉由維持所需粒度(在分散液之情況下)、及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。

【0319】 此等組合物亦可含有諸如防腐劑、潤濕劑、乳化劑及分散劑之佐劑。可藉由前述滅菌程序及藉由包括各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚山梨酸及其類似物)兩者來確保防止微生物體存在。亦可能需要在組合物中包括等滲劑，諸如糖、氯化鈉及其類似物。另外，可藉由包括延遲吸收之製劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來延長可注射之醫藥形式之吸收。

【0320】 醫藥學上可接受之載劑包括無菌水溶液或分散液及用於現場製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉劑。此類介質及製劑於醫藥活性物質上的用途為此項技術中已知。除非任何習知介質或製劑與活性化合物不相容，否則考慮將其用於本文所描述之醫藥組合物中。醫藥組合物可包含防腐劑或可不含防腐劑。可將補充活性化合物併入至組合物中。

【0321】 治療性組合物通常必須在製造及儲存條件下無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、脂質體或適合於較高藥物濃度之其他有序

結構。載劑可為含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇及其類似物)及其適合混合物之溶劑或分散介質。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由維持所需粒度(在分散液之情況下)、及藉由使用界面活性劑來維持適當流動性。在許多情況下，組合物可包括等滲劑(例如糖)、多元醇(諸如甘露醇、山梨糖醇)或氯化鈉於組合物中。可藉由在組合物中包括延遲吸收之製劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來延長可注射組合物之吸收。

【0322】 無菌可注射溶液之製法為將所需量活性化合物依需要與上文所列舉之一種成分或成分組合併入適當溶劑中，隨後經過滅菌微過濾。一般而言，分散液之製法為將活性化合物併入含有基本分散介質及來自本文所列舉成分之所需其他成分的無菌媒劑中。在以無菌粉劑製備無菌可注射溶液之情況下，有些製備方法為從其先經過無菌過濾的溶液進行真空乾燥及冷凍乾燥(凍乾)，產生活性成分加任何額外所需成分的粉末。

【0323】 可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量將視所治療之個體及特定投與模式而變化。可與載劑材料組合以產生單一劑型之活性成分之量一般為產生治療效果之組合物的量。一般而言，在100%中，此量將介於約0.01%至約90%之活性成分，約0.1%至約70%或約1%至約30%之活性成分與醫藥學上可接受之載劑組合範圍。

【0324】 調整給藥方案以得到最佳所需反應(例如治療反應)。舉例而言，可投與單一藥團，可隨時間推移投與若干分次劑量，或劑量可如由治療情形之緊急狀態所指示而按比例減少或增加。就投與容易性及劑量均一性而言，以單位劑型調配非經腸組合物為尤其有利的。如本文所用，單位劑型係指適合作為單位劑量用於待治療之個體的物理離散單位；各單位

含有與所需醫藥載劑結合，經計算產生所需治療效果的預定量之活性化合物。本文所描述之單位劑型之規格由以下因素規定且直接視以下因素而定：(a)活性化合物之獨特特徵及欲達成之特定治療效果，及(b)此類活性化合物用於治療個體過敏性之混配技術中固有的限制。

【0325】 對於例如本文所描述之抗IL-7R抗體之投與，劑量在約0.0001至100 mg/kg宿主體重且更通常0.01至5或10 mg/kg宿主體重範圍內。舉例而言，劑量可為0.3 mg/kg體重、1 mg/kg體重、3 mg/kg體重、5 mg/kg體重或10 mg/kg體重或在1-10 mg/kg範圍內。例示性治療方案需要每週一次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每月一次、每3個月一次或每三至6個月一次投與。

【0326】 在一些實施例中，抗IL-7R抗體以均一劑量(均一劑量方案)投與。在其他實施例中，抗IL-7R抗體以固定劑量與另一抗體一起投與。在某些實施例中，抗IL-7R抗體以基於體重之劑量投與。

【0327】 在一些方法中，具有不同結合特異性之兩種或更多種單株抗體同時進行投與，在此情況下，所投與之各抗體之劑量在所指示之範圍內。抗體通常多次投與。單次劑量之間的時間間隔可為例如每週、每月、每三個月或每年。時間間隔亦可為不規律的，如藉由量測患者中針對目標抗原之抗體的血液水準所指示。在一些方法中，調整劑量以達到約1-1000 μg/ml之血漿抗體濃度，且在一些方法中達到約25-300 μg/ml。

【0328】 抗體可以持續釋放調配物之形式投與，在此情況下，降低必要投與的頻率。劑量及頻率視患者中之抗體之半衰期而變化。一般而言，人類抗體顯示最長半衰期，繼而為人類化抗體、嵌合抗體及非人類抗體。投與劑量及頻率可視治療是防治性抑或是治療性而變化。在防治性應

用中，在長時間段內，以相對不頻繁之時間間隔投與相對低的劑量。一些患者在其餘生中繼續接受治療。在治療性應用中，有時需要在相對短之時間間隔下之相對高的劑量，直至疾病進展減少或終止為止，且直至患者顯示疾病症狀部分或完全改善為止。其後，可向患者投與防治性方案。

【0329】 本文所描述之醫藥組合物中之活性成分之實際劑量水準可變化，以便獲得有效達成特定患者、組合物及投與模式之所需治療反應而對患者無毒性的活性成分的量。所選擇之劑量水準將視多種藥物動力學因素而定，包括所使用之本文所描述之特定組合物或其酯、鹽或醯胺之活性；投與途徑；投與時間；所使用之特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所使用之特定化合物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；所治療之患者之年齡、性別、體重、病況、一般健康狀況及先前病史；以及醫學技術中熟知之類似因素。

【0330】 本文所描述之組合物可經由一或多種投與途徑，使用此項技術中已知之多種方法中的一或多者來投與。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將視所需結果而變化。本文所描述之抗IL-7R抗體之投與途徑可包括靜脈內、肌肉內、皮內、腹膜內、皮下、脊椎或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用，片語「非經腸投與」意謂除經腸及局部投與以外之投與模式，通常藉由注射，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

【0331】 替代地，本文所描述之抗體有可能經由非非經腸途徑投與，諸如局部、表皮或黏膜投與途徑，例如鼻內、經口、經陰道、經直

腸、舌下或局部。

【0332】活性化合物可用將保護化合物免於快速釋放之載劑製備，該等載劑諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微膠囊化遞送系統。可使用生物可降解、生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此類調配物之許多方法已獲得專利或一般為熟習此項技術者已知的。參見例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson編, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

【0333】亦可用此項技術中已知之醫學裝置投與治療性組合物。舉例而言，在一特定實施例中，本文所描述之治療性組合物可用無針皮下注射裝置來投與，該裝置諸如為美國專利第5,399,163號、第5,383,851號、第5,312,335號、第5,064,413號、第4,941,880號、第4,790,824號或第4,596,556號中所揭示之裝置。與本文所描述之抗IL-7R抗體一起使用之熟知植入物及模組之實例包括：美國專利第4,487,603號，其揭示一種用於以受控速率施配藥物之植入式微量輸注泵；美國專利第4,486,194號，其揭示一種用於經由皮膚投與藥物之治療裝置；美國專利第4,447,233號，其揭示一種用於以精確輸注速率遞送藥品之藥品輸注泵；美國專利第4,447,224號，其揭示一種用於連續藥物遞送之變流植入式輸注設備；美國專利第4,439,196號，其揭示一種具有多腔室隔室之滲透性藥物遞送系統；以及美國專利第4,475,196號，其揭示一種滲透性藥物遞送系統。此等專利以引用之方式併入本文中。許多其他此類植入物、遞送系統及模組為熟習此項技術者已知的。

XI. 用途及方法

【0334】 本發明之抗IL-7R抗體及包含此類抗體之組合物(例如醫藥組合物、調配物、聚核苷酸、載體及細胞)可用於治療發炎性疾病(例如藉由調節個體中之調節性T細胞與效應T細胞之比率)。

【0335】 因此，在一個方面中，本發明提供用於治療有需要之個體之發炎性疾病之方法，其包含向個體投與治療有效劑量之抗IL-7R抗體。可用本發明抗IL-7R抗體治療之發炎性疾病之實例包括(但不限於)發炎性腸病(IBD)、克羅恩氏病(CD)、潰瘍性結腸炎(UC)、大腸激躁症、類風濕性關節炎(RA)、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、全身性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡性腎炎、I型糖尿病、格雷氏病、多發性硬化症(MS)、自體免疫心肌炎、川崎病、冠狀動脈疾病、慢性阻塞性肺病、間質性肺病、自體免疫甲狀腺炎、硬皮病、全身性硬化症、骨關節炎、異位性皮膚炎、白斑病、移植物抗宿主病、休格連氏症候群、自體免疫腎炎、古巴士德氏症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病、過敏、哮喘及由急性或慢性發炎引起之其他自體免疫疾病。

【0336】 在一些實施例中，抗IL-7R抗體適用於治療患有發炎性腸病之個體。發炎性腸病(IBD)為一種可影響自口部至肛門之胃腸道之任何部分，從而引起廣泛多種症狀的疾病。IBD主要導致腹痛、腹瀉(其可能出血)、嘔吐或體重減輕，但亦可能導致胃腸道外之併發症，諸如皮膚皮疹、關節炎、眼部發炎、疲勞及注意力不集中。患有IBD之患者可主要分成兩個類別：患有潰瘍性結腸炎(UC)之患者及患有克羅恩氏病(CD)之患者。CD一般涉及回腸及結腸，其可能影響腸之任何區域且常常為非連續的(疾病集中區域擴散在整個腸中)。UC始終涉及直腸(結腸)且為更連續的。在CD中，發炎可透壁，引起膿腫、瘻及狹窄，而在UC中，發炎通常

限於黏膜。不存在克羅恩氏病之已知醫藥或手術治癒法，而一些患有UC之患者可藉由手術移除結腸而治癒。治療選擇限於控制症狀、維持緩解及預防復發。對於CD，在臨床中發炎性腸病之功效可以基於實驗室測試及生活品質問捲進行評分分級之克羅恩氏病活動指數(CDAI)評分降低之形式量測。在動物模型中，主要藉由體重以及疾病活動性指數(DAI)增加來量測功效，該疾病活動性指數為大便堅實度、重量及便血的組合。

【0337】在一些實施例中，本發明之抗IL-7R抗體適用於治療患有類風濕性關節炎之個體。類風濕性關節炎(RA)為影響幾乎全部身體(即使不為全部)之全身性疾病且為關節炎之最常見形式之一。其特徵在於關節發炎，其導致疼痛、僵硬、發熱、發紅及腫脹。此發炎為發炎細胞侵襲關節之結果，且此等發炎細胞釋放可分解骨及軟骨之酶。因此，此發炎可能導致嚴重骨及軟骨損壞且導致關節退化及嚴重疼痛以及其他生理影響。所涉及之關節可能喪失其形狀及對準，從而導致疼痛及運動性喪失。此項技術中已知類風濕性關節炎之數種動物模型。舉例而言，在膠原蛋白誘發之關節炎(CIA)模型中，小鼠罹患類似於人類類風濕性關節炎之發炎性關節炎。因為CIA與RA共用類似免疫及病理特徵，故此使得其為篩選潛在人類消炎化合物之適合模型。在此模型中之功效係藉由關節腫脹減少來量測。在臨床中RA之功效係藉由減少患者症狀之能力來量測，該功效係以關節腫脹、紅血球沈降率、C反應蛋白水準及血清因子(諸如抗瓜胺酸蛋白抗體)之水準之組合形式來量測。

【0338】在一些實施例中，如本文所揭示之抗IL-7R抗體適用於治療患有牛皮癬之個體。牛皮癬為T細胞介導之可造成相當大的不適之皮膚發炎性病症。其為一種當前無治癒方法且影響所有年齡之人群的疾病。儘

管患有輕度牛皮癬之個體可常常用局部製劑控制其疾病，但全世界大於一百萬患者需要紫外光治療或全身性免疫抑制療法。令人遺憾的是，紫外輻射之不便及風險及許多療法之毒性限制其長期使用。此外，患者之牛皮癬通常會復發，且在一些情況下，在停止免疫抑制療法之後不久即反彈。基於$CD4^+$ T細胞轉移之牛皮癬之新近開發之模型模擬人類牛皮癬之許多態樣，且因此可用於鑑別適用於治療牛皮癬之化合物(Davenport等人, *Internat. Immunopharmacol* 2：653-672, 2002)。在此模型中之功效係藉由皮膚病理減少使用評分系統來量測。類似地，在患者中之功效係藉由皮膚病理減少來量測。

【0339】 在一些實施例中，抗IL-7R適用於治療患有牛皮癬性關節炎之個體。牛皮癬性關節炎(PA)為在患有牛皮癬之患者之一子集中發生的一類發炎性關節炎。在此等患者中，皮膚病理/症狀伴有類似於類風濕性關節炎中所見之關節腫脹之關節腫脹。其特徵在於伴有脫皮之皮膚發炎之片狀突起紅色區域。牛皮癬通常影響肘部及膝部之端部、頭皮、臍、及生殖器區域或肛門周圍。患有牛皮癬之患者中大致10%的關節亦產生相關炎症。

【0340】 就本發明而言，防治性、姑息性、症狀性及/或治癒性治療可表示本發明之獨立態樣。本發明抗體可非經腸(諸如靜脈內，諸如肌肉內，諸如皮下)投與。替代地，本發明抗體可經由諸如經口或局部之非非經腸途徑投與。本發明抗體可防治性地投與。本發明抗體可治療性地投與(按需求)。

【0341】 上文所引用之所有參考文獻以及本文中所所引用之所有參考文獻均以全文引用之方式併入本文中。

【0342】 以下實例係以說明且非限制之方式提供。

實例

實例1：人類抗IL-7R抗體之特徵

【0343】 分析本文所揭示之抗IL-7R抗體(包含如SEQ ID NO: 19中所闡述之VH及如SEQ ID NO: 20中所闡述之VL，參見表12) (「抗體A」)與IL-7Rα表現細胞之結合。IL-7Rα主要表現於人類T細胞上且較小程度表現於單核球上。

【0344】 如表1 (下文)中所示，抗體A能夠結合來自全血之各種子集之T細胞(CD4$^+$ CD45RA$^+$、CD4$^+$CD45RA$^-$、CD8$^+$CD45RA$^+$及CD8$^+$CD45RA$^-$)上表現的IL-7Rα(EC_{50}值在約1.4至3.3 nM範圍內)。此外，抗體A並不促效IL-7Rα信號傳導(參見表2)，且能夠有效地阻斷IL-7與CD4$^+$CD45RA$^+$ T細胞上表現之IL-7Rα結合(如藉由pSTAT5活化所量測)。相較於參考抗IL-7R抗體(「PFE A3312F」)，抗體A在阻斷IL-7與IL-7Rα結合上強效許多。當在抗體A存在下，來自全血之CD4$^+$CD45RA$^+$ T細胞用IL-7 (例如2.0 ng/mL)刺激時，存在最低的pSTAT5活化(IC50 = 2.1±1.4 nM)。相比之下，在PFE A3312F之情況下，pSTAT5活化顯著更高(IC50=15.8±4.0)。

表1.相較於參考抗IL-7R單株抗體(PFE A3312F)，抗體A之活體外特性

細胞類型	子集	分析	刺激	抗IL-7R抗體	PFE A3312F
T細胞(全血)	CD4$^+$CD45RA$^+$	結合 EC50 nM	--	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.5
	CD4$^+$CD45RA$^-$			3.3 ± 1.6	3.1 ± 0.9
	CD8$^+$CD45RA$^+$			2.0 ± 0.9	1.7 ± 0.4
	CD8$^+$CD45RA$^-$			1.9 ± 1.4	2.7 ± 0.8
T細胞(全血)	CD4$^+$CD45RA$^+$	pSTAT5 IC50 (nM)	IL-7 (0.25 ng/mL)	0.6 ± 0.7	1.0 ± 0.9
	CD4$^+$CD45RA$^+$		IL-7 (2.0 ng/mL)	2.1 ± 1.4	15.8 ± 4.0
單核球	純化的	MCP1 產生 IC50 (nM)	TSLP	24 ± 4.5	0.08 ± 0.3

【0345】 抗體A在其阻斷TSLP介導之單核球活化之能力上亦與參考抗體不同。如表1 (最後一行)中所示，在PFE A3312F存在下，用TSLP刺激之單核球未能產生單核球化學引誘劑蛋白質-1 (MCP-1) (IC50 = 0.08±0.3 nM)，表明PFE A3312F能夠與單核球上表現之IL-7Rα結合且有效地阻斷TSLP與IL-7Rα之結合。相比之下，在抗體A之情況下，TSLP刺激之單核球產生顯著更高量之MCP1 (IC50 = 24±4.5)。

【0346】 接下來，為了評定不能阻斷TSLP刺激之單核球活化是否係歸因於結合問題，將來自人類供體之全血與變化濃度之抗體A一起培育。隨後，使用流式細胞測量術來量測抗體A與非T細胞($CD3^-$)上表現之IL-7Rα之結合的平均螢光強度(MFI)。如圖1中所示，即使在高達70 nM之濃度下，存在極少的抗體A與非T細胞結合。

【0347】 總之，以上資料指示，相較於其他已知抗體(PFE A3312F)，本文所揭示之抗IL-7R抗體(抗體A)在阻斷IL-7結合上更強效，且對於T細胞上而非非T細胞(例如單核球及全血中之其他$CD3^-$細胞)上表現之IL-7Rα具有選擇性。

實例2：抗IL-7R抗體之促效活性之分析

【0348】 接下來，為了評定抗IL-7R抗體之結合是否可誘導IL-7Rα信號傳導，將周邊血液單核細胞(PBMC)及全血與不同濃度抗體A (100、50、25、13、6、3、2、1及0 nM)一起培育。同型對照抗體及IL-7 (2 nM)分別用作陰性及陽性對照。

【0349】 如表2中所示，在所有所測試濃度下，相較於陰性對照，抗體A並不誘導pSTAT5活化。此結果表明，在與IL-7Rα結合後，抗體A不促效信號傳導。

表2.如使用pSTAT5活化所評定，對於人類PBMC及人類全血之活體外促效活性

抗IL-7R抗體(抗體A)(nM)	**PBMC**					
	d355 +單獨BMS DR		d173 +單獨BMS DR		d341 +單獨BMS DR	
	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比
100	786	2	1836	6	1083	2
50	868	2	915	0	1386	3
25	894	3	1072	1	1333	3
13	1038	4	1060	1	1373	3
6	941	3	1031	1	1476	4
3	938	3	1467	4	1711	5
2	896	3	1075	1	1582	4
1	1174	5	1467	4	1787	5
0	597	0	841	0	797	0
同型對照	934	3	1174	2	1325	3
2 nM IL-7刺激	11520	100	16575	100	19406	100
抗IL-7R抗體(抗體A)(nM)	全血					
	d232 +單獨BMS DR		d331 +單獨BMS DR		d344 +單獨BMS DR	
	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比	單獨抗IL-7R抗體(pSTAT5活化)	相對於對照之百分比
100	14704	-4	1055	-10	8328	-20
50	17982	0	1001	-15	9524	-9
25	16463	-2	1140	-3	11526	10
13	15041	-4	1031	-12	11212	7
6	19004	1	976	-17	10891	4
3	15281	-4	958	-19	9132	-13
2	21046	3	1016	-14	14779	41
1	17489	-1	1045	-11	10224	-2
0	18350	0	1178	0	10459	0
同型對照	18648	0	952	-19	14024	34
2 nM IL-7刺激	85984	100	7371	526	33102	216

實例3：食蟹獼猴中之抗IL-7R抗體之交叉反應性

【0350】 為了評定抗體A之交叉反應性，使用表面電漿共振(SPR)來評定對於人類及食蟹獼猴IL-7Rα之結合親和力。簡言之，在BIACORE™

T200儀器(GE Healthcare, Chicago, IL, USA)上，於在pH 7.4或pH 6.0下由10 mM NaPO4、130 mM NaCl、0.05% p20 (PBS-T)組成之操作緩衝液中進行實驗。藉由將蛋白A固定在CM5感測器晶片之流動槽1、2、3及4上，使用密度為4000 RU之乙基(二甲胺基丙基)碳化二亞胺/NHS，來製備晶片表面。使用在10 μl/min下，30秒之接觸時間，來捕獲抗體A。使用自500 nM至7.8 nM之2倍連續稀釋液，其中在30 μl/min下，180 s結合時間及360 s解離時間，測試his標記的人類IL7R或食蟹獼猴IL7R之已純化胞外域構築體(內部生成)的結合。使用2 × 30秒10 mM甘胺酸-HCL pH 1.5注射，實現循環之間的再生。資料使用Biacore T200評價軟體(GE Healthcare)來分析，且將其擬合於1:1朗繆爾模型(Langmuir model)。

【0351】 如表3中所示，抗體A可依類似親和力與人類及食蟹獼猴IL-7Rα兩者結合。舉例而言，在pH 7.4下，抗體A分別以1.3 nM及1.7 nM之KD值，與人類及食蟹獼猴IL-7Rα結合。在pH 6.0下，結合大致弱4倍，表明抗IL-7R與人類及食蟹獼猴IL-7Rα兩者之結合均為pH依賴性的。相比之下，PFE A3312F並不表明pH依賴性結合，其中在pH 7.4下KD值為4.4 nM且在pH 6.0下KD值為3.9 nM。SPR分析亦表明，在神經pH下與所有人類及食蟹獼猴FcγR極弱結合，及在pH 6.0下更強結合，如hIgG1.3f同型所預期。

表3.抗IL-7R抗體(抗體A)對與人類及食蟹獼猴IL-7Rα之結合親和力

目標	溫度	pH	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
人類IL-7Rα	37℃	7.4	3.1E+05	4.0E-04	1.3
		6.0	2.4E+05	1.3E-03	5.3
食蟹獼猴IL-7Rα	37℃	7.4	2.9E+05	5.0E-04	1.7
		6.0	2.3E+05	1.6E-03	7.0

【0352】 為了確認以上交叉反應性資料，亦評定細胞結合及功能性

阻斷。簡言之，向食蟹獼猴投與單一劑量(0.1、0.5或3.0 mg/kg)之抗體A。隨後，在投與後第8天，自動物分離PBMC。為了量測阻斷IL-7與食蟹獼猴IL-7Rα結合之能力，PBMC用重組食蟹獼猴IL-7 (5 pM)刺激15分鐘，且使用流式細胞測量術評定pSTAT5活性及$CD4^+$ T細胞上之受體佔有率。

【0353】 如圖2A中所示，在約310-350 ng/mL (~2.1-2.3 nM)之血清抗IL-7R抗體濃度下，食蟹獼猴$CD4^+$ T細胞上表現之IL-7Rα佔據大於95%。類似地，如圖2B中所示，血清抗IL-7R抗體濃度與pSTAT5活性呈直接的負相關性。在670-2200 ng/mL (4.5-15 nM)之間的血清濃度下，存在大於90% STAT5抑制。基於此等結果，活體內完全阻斷IL-7Rα，將需要大致2-15 nM之低谷濃度。

【0354】 總之，以上資料表明，本文所揭示之抗IL-7R抗體(抗體A)在食蟹獼猴中為完全交叉反應性的，且可有效地與食蟹獼猴IL-7Rα結合且阻斷IL-7誘導之食蟹獼猴IL-7Rα的信號傳導。

實例4：抗IL-7R抗體之額外特徵

【0355】 抗體A之分析性及生理特徵提供於表4中。

【0356】 抗體A之分析性及生理特性對於繼續研發係有利的。藉由質譜分析(完整質量分析及肽圖譜)，來確認抗體之一致性。如藉由分析性尺寸排阻層析所測試，抗體為>99%單體抗體。確認單一N糖基化位點在重鏈上之N297處，其中聚糖概況符合CHO表現之單株抗體(G0F、G1F及G2F)之聚糖概況。如藉由成像毛細管等電聚焦所測定之電荷變體概況顯示在8.5 (60%)之主峰pI，其中34%為酸性變體且6%為鹼性變體。熱穩定性(Tm1 = 70.0℃，Tm2 = 75.4℃，Tm3 = 84.2℃)在典型的人類IgG1.3f

單株抗體之範圍內。

表4.抗IL-7R抗體之分析性及生理特徵

特性	方法	結果
一致性	LC-MS	確認完整質量
	LC-MS/MS肽圖譜	序列由胰蛋白酶肽圖譜確認，其中重鏈及輕鏈100%覆蓋。糖基化佔有率為99.8%
純度/均質性	SEC	99.6%單體，0.4% HMW
	SEC-MALS	預期單體質譜
	LC-MS	在重鏈上觀測到56% G0F、40% G1F及4% G2F。
	cIEF	主峰pI = 8.53 (59.8%)；酸性變體= 34.4%；鹼性變體= 5.8%
	SDS-PAGE	還原性：~50 kDa及~25 kDa之2條主帶 非還原性：~150kDa之主帶，以及~100 kDa、~25 kDa之微小片段(SDS電泳條件之偽影)
熱穩定性	DSC	Tm1 = 70.0℃，Tm2 = 75.4℃，Tm3 = 84.2℃

【0357】 抗體A之穩定性特徵提供於表5中。

表5.抗IL-7R抗體(抗體A)之穩定性

特性	方法	結果
凍/融 (在-80℃下2 h，在RT下4 h × 3)	UV，SEC，DLS，iCIEF	顯示無凍/融穩定性風險
溶解性/濃度分佈	UV，SEC	平台調配物緩衝液(20 mM組胺酸，260 mM蔗糖，0.05 mM DTPA，0.05% Tween-80，pH 6.0)中之至少150 mg/mL
針對構形及膠體穩定性之pH篩選	Optim2 (Tm及Tagg起始)	最佳構形穩定性= pH 6-8 最佳膠體穩定性= pH 5-6
緩衝劑及賦形劑篩選	Optim2 (Tm及Tagg起始)	穩定劑：蔗糖、山梨糖醇、甘油
150 mg/mL，在4℃、25℃及40℃下，於截短平台調配物(20 mM組胺酸，260 mM蔗糖，0.05 mM DTPA，0.05% Tween-80，pH 6.0)中12 w的經加速的穩定性	SEC，cIEF，HIC，LC-MS/MS (肽圖譜及完整質譜)，Biacore，生物分析(bioassay)，UV-Vis，DLS	在40℃下12 w =未觀測到HMW或LMW之變化 在25℃下12 w = HMW增加<0.1%/月 LMW增加0.3%/月 在40℃下12 w = HMW增加~1%/月 LMW增加~1.3%/月 未注意到Rh或Pd增加 在40℃下12 w = HC CDR2中之N54脫醯胺作用5.5%/月， HC CDR1中之D30/31脫

		醯胺作用3.4%/月，VSNK脫醯胺作用10%/月
攪動穩定性研究(在150 mg/mL下進行)	在RT下，350 rpm，在調配物緩衝液±0.05% PS80中，7天	未觀測到攪動誘導的HMW形成
黏度評定	測定濃度-黏度曲線	在100 mg/mL下，溶液達到8 cP；且在140 mg/mL下，溶液達到18.8 cP。預計黏度將可注射調配物濃度限於~125 mg/mL

【0358】使用HEK衍生材料，對本文所揭示之抗IL-7R抗體進行初步調配物評價，包括搜尋最佳pH、緩衝液組成、及賦形劑及加速穩定性研究。在凍融脅迫(5個循環)期間，在截短平台調配物(20 mM組胺酸，260 mM蔗糖，0.05 mM DTPA，pH 6.0)中，或歸因於攪動脅迫，具有或不具有界面活性劑，在150 mg/mL下，未觀測到物理穩定性問題。在此等研究期間不評定界面活性劑之添加。在150 mg/mL下之強制降解研究設定在4、25及40℃下。在最高脅迫條件(40℃下，3個月)下，觀測到CDR區中之化學修飾，此與SPR活性分析中之KD及Rmax兩者之變化有關。在25℃儲存下，在相同CDR位點觀測到微小化學變化。未觀測到儲存在4或25℃下之樣本之活性的變化。亦觀測到預期VSNK脫醯胺作用變化。

【0359】使用HEK衍生材料進行之可行性評價亦表明HMW及LMW變體兩者之時間及溫度相關性變化(在40℃下分別以~1%/月及~1.3%/月增加)。在4℃儲存下，HMW保持不變；而25℃儲存下，增加0.3%/月。在40℃儲存下觀測到之LMW形成係藉由準確質量來表徵為假定在上鉸鏈區中之保守序列處之化學限幅結果，1 Fab以及Fab臂累積物種損失。來自此等HEK衍生材料之HMW及LMW之變化研究係在IgG1.3 mAb之預期內且支持分子進展。

【0360】抗體A之黏度限制視為早期前導物最佳化的不利因素。在

調配物評定過程期間所量測之黏度-濃度分佈表明，在100 mg/mL下為8 cP黏度，且在140 mg/mL下為~19 cP黏度。基於抗體A之黏度曲線，估計~125 mg/mL濃度將為使用習知裝置呈可注射之濃度上限。

實例5：NOD Scid γ(NSG)-人類PBMC轉移小鼠中之抗IL-7R抗體之藥物動力學(PK)

【0361】 由於抗體A不與小鼠IL-7Rα交叉反應，故NSG-人類PBMC轉移小鼠能夠對目標介導之清除對於PK之影響進行評價。另外，例如相對於PFE A3312F，顯示抗體A對於IL-7Rα呈現不同的pH依賴性結合親和力(參見實例3)。對於歸因於目標介導之清除而呈現短半衰期之mAb，證實pH依賴性抗原結合引起PK曲線改良。參見Igawa T.等人，*Nat Biotechnol* 28(11): 1203-7 (2010)。因此，此模型亦用於評價pH依賴性目標結合是否將轉變為藥物動力學改良。

【0362】 簡言之，NSG-人類PBMC轉移小鼠接受單次投與抗體A或參考PFE A3312F抗體。小鼠靜脈內接受以下兩個劑量中之一者：0.5 mg/kg或5 mg/kg。隨後，在投與後不同時間點對小鼠進行抽血，且測定血清抗體濃度。如圖3中所示，PFE A3312F之PK為非線性的，如在0.5與5 mg/kg劑量之間，血液清除(CL)降低5.7倍(參見表6)，大概係歸因於目標介導之藥物處置(TMDD)。儘管在5 mg/kg下之抗體A之PK類似於PFE A3312F，但在較低劑量(0.5 mg/kg)下觀測到暴露顯著提高。不受任何理論束縛，由於目標介導之藥物清除一般在較低劑量範圍下更顯而易見，故假定在較低劑量下所觀測到之PK改良係歸因於抗IL-7R抗體對於IL-7Rα之差異性pH依賴性結合親和力。

表6.在NSG-人類PBMC轉移小鼠中單次IV劑量後之藥物動力學參數

	抗IL-7R抗體(抗體A)		PFE A3312F	
IV劑量(mg/kg)	0.5	5.0	0.5	5.0
N (小鼠數目)	6	6	5	5
AUClast (μM*h)	4.1	51.2	0.7	49.6
$T_{1/2}$ (h)	38	54	56	39
CL (mL/h/kg)	0.8	0.6	4.0	0.7

實例6：食蟹獼猴中之抗IL-7R抗體之藥物動力學(PK)

【0363】 為了進一步評定抗體A之PK，食蟹獼猴靜脈內接受在以下劑量中之一者下之單一劑量的抗體A或參考PFE A3312F抗體：0.1 mg/kg、0.5 mg/kg或3 mg/kg。隨後，在投與後不同時間點對動物抽血，且比較抗體之活體內效能(PK、RO及離體pSTAT5活化)。

【0364】 如圖4中所示，在接受≥ 0.5 mg/kg之任一抗體之動物中，偵測在第10天及之後的抗藥物抗體(ADA) (虛線)，從而得到動物中之較低抗體血清濃度(實線)。如圖5中所示，抗體A及PFE A3312F之藥物動力學在所測試劑量下為非線性的，表明TMDD。然而，如表7中所示，相對於PFE A3312F，抗體A之平均暴露(AUC)更高(1.6至2.1倍)。類似地，抗體A之清除值在以下劑量下亦更高：0.1、0.5及3 mg/kg，該等清除值分別為1.15 ± 0.20、0.64 ± 0.10及0.44 ± 0.02 mL/h/kg，而A3312F之清除值分別為1.76 ± 0.22、1.16 ± 0.39及0.94 ± 0.12 mL/h/kg (表7)。

表7.在NSG-人類PBMC轉移小鼠中單次IV劑量後之藥物動力學參數

	抗IL-7R抗體(抗體A)			PFE A3312F		
IV劑量 (mg/kg)	0.1	0.5	3	0.1	0.5	3
N (小鼠數目)	3	3	3	3	3	3
AUClast (μM*h)	0.6 ± 1	5.3 ± 0.8	46.4 ± 2.4	0.4 ± 0.1	3.1 ± 1.1	21.8 ± 2.7
CL (mL/h/kg)	1.15 ± 0.20	0.64 ± 0.10	0.44 ± 0.02	1.76 ± 0.22	1.16 ± 0.39	0.94 ± 0.12
Vss (mL/kg)	39 ± 1	42 ± 0	41 ± 1	41 ± 0	48 ± 1	49 ± 1

【0365】 在食蟹獼猴中之pSTAT5抑制與抗體A之血清濃度之間，存在良好相關性。參見圖6。隨著暴露於抗體A增加(如藉由血清抗體濃度增加所證明)，IL-7介導之pSTAT5活化對應降低。此在接受本發明抗IL-7R抗體或PFE A3312 (IC50 = ~2 nm)之兩種猴中亦成立。

【0366】 在3週評價時段期間，不存在抗IL-7R抗體相關之關於以下之臨床觀測或副作用：體重、血液學(用WBC分類)、血清臨床化學或T/B/NK細胞表型分型(圖7A-圖7C中顯示之$CD4^+$及$CD8^+$)。

【0367】 以上結果表明，相較於參考抗體，本文所揭示之抗IL-7R抗體(抗體A)在食蟹獼猴中具有類似的活體內效能，但呈現改良的藥物動力學而具有極少毒性問題。

實例7：抗IL-7R抗體之免疫原性之分析

【0368】 藉由電腦方法以及藉由活體外DC:T細胞增殖分析，來評價抗體A之潛在免疫原性風險。電腦iDAB分析顯示針對VL CDR3之一些結合潛能及在VH之位置71處自絲胺酸突變為苯丙胺酸的構架突變(F71S)。活體外DC:T細胞增殖分析，其由與經抗體A脈衝之樹突狀細胞一起培育的40個PBMC供體組成，顯示針對抗體A之非RACIR批料顯著的免疫原性反應(~30-50%供體) (參見圖8中P1-066930-3及P1-066930-9)。有趣的是，此等結果與先前所描述之猴研究中所觀測到之ADA之嚴重程度(參見實例6)有關。抗體A之RACIR批料在供體中具有極少免疫原性(~12.5%)，與對照蛋白(安維汀)相當。鑒於在分析中針對RACIR材料之低反應，預測抗體A在用於臨床中例如治療本文所揭示之發炎性疾病應為安全的。

實例8：抗IL-7R抗體阻斷人類T細胞中之IL-7信號傳導之能力之分析

【0369】 為了進一步評定抗體A抑制IL-7與IL-7Rα結合之能力，自健康志願者(NHV)、潰瘍性結腸炎(UC)患者及克羅恩氏病(CD)患者獲取周邊血液。隨後，離體培育PBCM，且在抗體A存在下用IL-7刺激大致15分鐘。隨後，使用流式細胞測量術分析T細胞中之pSTAT5活性。

【0370】 如表8中所示，在來自所有所測試個體之T細胞中存在最低的pSTAT5活性，表明抗體A可有效地阻斷IL-7與來自健康及疾病患者兩者之人類IL-7Rα結合。在NHV與UC或CD供體反應之間，未觀測到統計學差異。此結果顯示，本文所揭示之抗IL-7R抗體(抗體A)可藉由有效地阻斷病原性T細胞中之IL-7信號傳導而有效地活體內治療發炎性疾病。

表8.在NSG-人類PBMC轉移小鼠中單次IV劑量後之藥物動力學參數

IC_{50} (nM)	$CD4^+CD45RA^+$	$CD4^+CD45RA^-$	$CD8^+CD45RA^{+a}$	$CD8^+CD45RA^{-b}$
NHV (n=19)	0.60±0.3	0.52±0.3	0.43±0.29	0.38±0.30
UC (n=21)	0.34±0.2	0.28±0.2	0.29±0.40	0.22±0.18
CD (n=10)	0.36±0.3	0.36±0.4	0.29±0.22	0.23±0.30

[a, b]僅計算在CD8 T細胞對於IL-7起反應時之IC50

實例9：抗原決定基定位分析

【0371】 使用氫/氘交換質譜(HDX-MS)結合正交共價標記足跡技術(諸如蛋白質之快速光化學氧化(FPOP)及甘胺酸乙酯標記(GEE))，來探測在與抗體A相互作用後之hIL7Rα的結合抗原決定基。

HDX-MX

【0372】 在抗原決定基定位實驗之前，進行未氘化實驗以生成內部生成之重組人類hIL7Rα(10 μM)之共有肽及hIL7Rα與抗體A之Fab的蛋白質複合物(1:1莫耳比)的清單。將樣本注射至Waters Enzymate BEH胃蛋白酶管柱(2.1 × 30 mm)中，且在15℃下消化3 min。將UPLC系統之冷卻腔室(其容納所有層析元件)保持在0.0 ± 0.1℃下持續整個量測時間。截獲所

注射肽且在40 μL/min下去鹽3 min，且隨後以65 μL/min，用5-40%乙腈-水梯度，分離6 min。分離管柱為含有1.7 μm顆粒之1.0 mm × 100.0 mm ACQUITY UPLC BEH C18管柱(Waters)，且平均背壓為8500 psi，0.1 ℃。使用Xevo G2質譜儀來進行資料獲取。儀器組態如下：毛細管電壓3.2 kV，截獲碰撞能量6 V，取樣錐電壓35 V，源溫度80℃及去溶劑化溫度175℃。獲得在100至1900之m/z範圍內之質譜。藉由用500 nM[Glu1]-纖維蛋白肽B校準來確保質量準確性，且在所有實驗中，其小於10 ppm。消化肽之鑑別利用精確質量分析及MSE之組合，使用ProteinLynx Global SERVER 2.5 (Waters)來實現。

【0373】在HDX-MS實驗中，將5 μL各樣本(分別為hIL7Rα或hIL7Rα/抗體A之Fab)稀釋至55 μL D_2O緩衝液(10 mM磷酸鹽緩衝液，D_2O，pH 7.0)中，以起始標記反應。反應進行不同時間段：1 min、10 min及240 min。在各標記反應時段結束時，藉由添加淬滅緩衝液(具有4M GdnCl及0.4M TCEP之100 mM磷酸鹽緩衝液，pH 2.5，1:1，v/v)來淬滅反應。使用與未氘化實驗嚴格相同的條件，線上消化50 μL已淬滅樣本。所有比較實驗均在一致實驗條件下進行，使得不針對反交換來校正氘水準且因此氘水準報導為相對值。所有實驗均重複兩次。在此實驗配置中，量測各肽之質量之誤差為± 0.20 Da，與先前獲得之值一致。藉由自來自氘標記樣本之肽離子之同位素分佈的質心減去來自非氘化蛋白質之肽離子之同位素分佈的質心，來計算氘吸收。用軟體程式DYNAMX 3.0™ (Waters)，繪製相對於交換時間之所得相對氘水準。

FFOP

【0374】對於hIL7Rα及hIL7Rα/Fab (抗體A)複合物(1:1莫耳比，10

μM最終濃度)進行FPOP實驗。使用KrF準分子雷射，藉由H_2O_2光解來產生羥基自由基，且激發波長設定為248 nm。在即將標記之前，將各自5 μL之組胺酸及H_2O_2添加至蛋白質等分試樣中。蛋白溶液之最終容積為50 μL，且組胺酸及H_2O_2之最終濃度分別為500 μM及15 mM。將雷射能量調整至28 mJ/脈衝(7.4 Hz)。FPOP及無雷射對照實驗均重複三次。在含有11 μL淬滅溶液(800 nM過氧化氫酶四聚體及200 mM甲硫胺酸)之微量離心管中收集各複本。使樣本變性，還原，烷基化，且用胰凝乳蛋白酶消化。在具有Waters Acquity UPLC系統之Thermo Q Exactive Plus質譜儀上進行資料獲取。使用Byonic搜索引擎來提供定序覆蓋及鑑別氧化位點。使用Byologic軟體(Protein Metrics, San Carlos, CA)來計算胰蛋白酶肽之相對氧化水準。僅考慮在游離態及結合態之間的相對氧化上具有統計學上顯著差異(基於student T測試p值<0.01)之肽用於進一步分析。殘基水準分析用Byologic軟體來完成且對各複本進行人工驗證。僅考慮在游離hIL7Rα與hIL7Rα/Fab-抗體A之間的氧化上具有統計學上顯著差異的殘基(基於student T測試p值<0.01)為受保護殘基。

GEE標記

【0375】藉由在室溫下，將10 μL各樣本(hPAI1或hPAI1/mAb，1 mg/mL)與1 μL 2 M GEE及1 μL 50 mM 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)混合1 min，來起始GEE標記。藉由向樣本中添加10 μL 1 M乙酸銨，來淬滅反應。使17.5 μL各GEE標記樣本經受酶促消化。使樣本在0.5% Rapigest界面活性劑存在下變性，在56℃下用DTT還原30 min，在室溫下於暗處用IAM烷基化30 min，及在37℃下於Tris pH 7.4中用胰凝乳蛋白酶消化隔夜，隨後酸性淬滅。在Thermo Q Exactive Plus質譜法上

分析已消化樣本，且監測在不存在/存在抗體A下hIL7Rα上之GEE修飾水準。

結果

【0376】 如圖9中所示，使用HDX-MS分析，獲得97.3%之hIL7R之序列覆蓋。分析顯示以下非連續抗原決定基(其涵蓋hIL7R內之四個不同區)：(i) 區1，^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39}；(ii) 區2，^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}；(iii) 區3，^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}；及(iv)區4，^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。基於相對氘吸收差異，可將肽區排名為區1> 2、3、4，其中區1具有最顯著的氘吸收變化(圖10)。

【0377】 利用FPOP分析，鑑別出hIL7R之以下五種抗原決定基：(i) 區1，^{24}SQLEVNGSQHS^{35}；(ii) 區2，^{73}FIETKKF^{79} 及 ^{80}LLIGKSNICVKVGEKSL^{95}；(iii) 區3，^{144}MHDVAY^{149}；及(iv) 區4，^{182}EIKVRSIPDHYFKGF^{193}。此等抗原決定基與上述使用HDX-MS分析所鑑別出之非連續區重疊。此外，如表9中所示，與對照相比，所鑑別出之抗原決定基亦呈現氧化水準降低。鑑別出如下最受保護的殘基：(i)區1，H33；(ii)區2，F79、I82及K84；(iii)區3，M144；及(iv)區4，R186、H191及Y192。

表9.在對hIL7Rα之胰凝乳蛋白酶肽進行FPOP後之殘基氧化水準擴充

肽	^{24}SQLEVDGSQHSL^{35}	^{73}FIETKKF^{79}		^{80}LLIGKSNICVKVGEKSL^{96}		^{144}MHDVAY^{149}			^{182}EIKVRSIPDHYF^{193}		
胺基酸殘基編號	H33	F73	F79	I82	K84	M144	H145	Y149	R186	H191	Y192
氧化% IL7R	0.13	1.40	0.83	3.35	1.25	29.22	0.05	0.36	1.15	0.09	2.61
氧化% IL7R-抗體A	0.07	1.35	0.38	1.18	0.37	16.42	0.05	0.33	0.19	0.03	0.28
P值	0.001	0.287	0.0003	0.00001	0.0001	0.0001	0.107	0.296	0.0001	0.000002	0.000001
STDEV(IL7R)	0.01	0.09	0.07	0.09	0.12	0.93	0.00	0.04	0.12	0.00	0.09
STDEV(IL7R-抗體A)	0.01	0.09	0.05	0.13	0.02	1.64	0.00	0.07	0.02	0.00	0.04

與hIL7Rα對照相比，在與抗體A結合後顯示氧化水準上具有顯著差異(p值<0.01)之殘基視為最受保護的殘基。計算值表示n=3個重複/條件。

【0378】 最後，GEE標記(其用於提供具有有限氧化傾向之殘基上之補充資料，該等殘基可能對於FPOP無反應，特定而言天冬胺酸及麩胺酸)，鑑別E75為在與抗體A相互作用後hIL7Rα上之最受保護的殘基(表10)。

表10. hIL7Rα之胰凝乳蛋白酶肽之GEE標記的擴充

肽	^{24}SQLEVDGSQHSL^{35}	^{73}FIETKKF^{79}	^{80}LLIGKSNICVKVGEKSL^{96}	^{144}MHDVAY^{149}	^{182}EIKVRSIPDHYF^{193}
殘基編號	E27	E75	E93	D146	E182/D190
GEE標記% IL7R	0.16	4.07	0.76	ND	1.75
GEE標記% IL7R-抗體A	0.16	2.65	0.65	ND	1.43
P值	0.460	0.004	0.020	NA	0.017
STDEV(IL7R)	0.01	0.27	0.06	NA	0.13
STDEV(IL7R_mAb)	0.02	0.42	0.02	NA	0.12

與hIL7Rα對照相比，在與抗體A結合後顯示GEE標記水準上具有顯

著差異(p值<0.01)之殘基視為最受保護的殘基。計算表示n=2個重複/條件。

【0379】基於以上分析，在與抗體A相互作用後，將hIL7Rα之抗原決定基定位於hIL7Rα之直鏈序列上(圖11A)且進一步定位於晶體結構上(圖11B)。

【0380】總之，氫/氘交換質譜(HDX-MS)實驗指示，人類IL7Rα上之抗體A結合位點定位於以下肽序列中之殘基：^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39}、^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}、^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}及^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。額外基於質譜法之蛋白質足跡法(包括FPOP及GEE標記)提供在以下胺基酸中人類IL7Rα上之抗體A結合位點之胺基酸解析：H33、E75、F79、I82、K84、M144、R186、H191及Y192。

實例10：預測的人類劑量

【0381】使用近年來針對PFE A3312F所報導之目標介導之藥物處置機制模型(nbc.aapsmeeting.org/event/member/373852)，預測本文所揭示之抗IL-7R抗體之人類PK/RO/PD(圖12A及12B)。在人類臨床研究中，此機制模型能夠捕獲在投與PFE A3312F mAb後PK/RO/PD之時程。

【0382】啟用抗IL-7R抗體之人類PK及PD之模擬，儘管大部分模型參數類似於所報導模型，但人類中之清除呈現低2倍(相對於PFE A3312F)。此由在藥理學上相關劑量(3 mg/kg；圖4)下，CL比在猴中觀測到之A3312F低2倍所支持。另外，在猴與人類之間，特定言之在pH 7.4下，抗IL-7R抗體之結合親和力類似(參見實例3)。因此，PK預測設想，

CL中之此差異將轉換至人類上。鑒於本發明抗IL-7R抗體及A3312F在猴中之活體內效能類似(圖5)，設想此等兩種抗體將在人類中類似。

【0383】 藉由在每兩週一次給藥之後，將95% RO靶向低谷來預測人類有效劑量。猴PK/PD研究表明，大於95% RO引起pSTAT5之90%抑制。參見實例3。因此，使用RO而非pSTAT5覆蓋來用於劑量預測，此係因為pSTAT5抑制在猴及人類中更為不同。

【0384】 整合以上資訊，估計對於70 kg成年人，每隔一週(Q2W) 110 mg之維持SC劑量將在期間用本發明抗IL-7R抗體治療達成95% IL-7R RO。使得能夠在第一劑量之後達成此RO之SC負載劑量計算為140 mg (圖13)。

【0385】 預測在此劑量下之人類穩態暴露及PK參數列於表11中。如所預期，歸因於非線性藥物動力學，保護所預測之人類中之抗IL-7R抗體之半衰期隨著劑量增加而增加。在110 mg之有效劑量下，預測半衰期為53小時，但估計其在更高劑量下將為更長(例如在125 mg下為85小時)。

表11.在NSG-人類PBMC轉移小鼠中單次IV劑量後之藥物動力學參數

PK參數	**抗IL-7R抗體之預測人類劑量及PK參數估計值**
	每2週110 mg SC
$Cmax_{ss}$ (nM)	40.6
$AUC(tau)_{ss}$ (nM*h)	7893
CL (mL/h/kg)	0.56
$Ctrough_{ss}$ (nM)	6.0
末端$T_{1/2}$ (h)	53

實例11：抗體18B1之突變掃描分析

【0386】 為了進行突變掃描，首先將抗體18B1 (抗體A，表12)重新格式化為scFv，且經由mRNA顯示確認針對全長hIL-7R結合之結合(Xu L等人 (2002) Chemistry & Biology 9: 933；Roberts RW及JW Szostak

(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:12297；Kurz等人 (2000) Nucleic Acids Res. 28(18):E83)。重新格式化的抗體之結合資料提供於圖14A及圖14B中。

【0387】 一旦確認結合，吾人接下來構築突變掃描文庫，其中所含之各文庫變體僅為CDR內之單一突變。抗體之所有六個CDR均為突變型，其中CDR中之各位置在彼位置處突變成所有可能胺基酸。進行突變之特定位置顯示於圖15中。使用mRNA顯示進行針對hIL-7R之單輪選擇，獲取此18B1 scFv變體文庫。該單輪選擇之結果提供於圖16中。藉由下一代定序(NGS)來分析選擇輸出(Selection output)，且產生熱度圖以觀察NGS資料且容易地鑑別1)對於結合而言關鍵之CDR位置，2)其中突變為抗性之CDR位置及3)可改良抗體與hIL-7R之結合之突變。圖17A及圖17B提供整體方法之示意圖。熱度圖結果提供於圖18A-圖18F中。

【0388】 製備18B1抗體之丙胺酸取代變體以確認以上NGS資料。簡言之，設計其中將單一丙胺酸突變引入至CDR中之位置中之一系列單一突變變體。對於六個CDR之所有位置進行此操作，已編碼丙胺酸之CDR位置除外。此等丙胺酸取代變體均為基因合成的，在Expi293中暫時表現為IgG1.3，且使用蛋白A樹脂純化。

【0389】 經由biacore，測試18B1及丙胺酸取代變體之其與hIL-7R之結合。簡言之，使用CM5晶片(在晶片表面上具有Fc)來捕獲12.5 nM抗體，引入含30、10及3.3 nM hIL-7R之HBS-P (pH 7.4，37℃)作為配體。參見圖20A及20B。使用此方法獲得各變體與hIL-7R結合之親和力(K_D)，且與經由同一變體之NGS熱度圖分析獲得之增濃比率(ER)進行比較。圖19提供各抗體變體之該等值。

【0390】 如圖21中所示，若干18B1變體可依與18B1抗體(亦即，抗體A)類似之親和力與hIL-7R結合。且如圖22及圖23中所示，重鏈CDR3及輕鏈CDR3之丙胺酸突變似乎對於結合具有最大影響。最後，如圖24中所示，熱度圖中顯示之結果與丙胺酸變體之所量測K_D值具有良好相關性。圖25提供18B1抗體之Fab片段之晶體結構，其中顯示對於結合而言關鍵的殘基(紅色)及可改良結合的殘基(藍色)。

實例12：在與IL-7受體α鏈(IL-7Rα)結合後之18B1抗體之內化分析

【0391】 為了進一步表徵本文所揭示之抗IL-7R抗體，測試18B1抗體(亦即，抗體A)其在與猴白血球上表現之IL-7Rα結合後的內化。簡言之，食蟹獼猴接受皮下投與以下劑量中之一者之18B1抗體：(i) 2 mg/kg、(ii) 10 mg/kg及(iii) 50 mg/kg。並未接受18B1抗體之動物用作對照。隨後，在投與後不同時間點，自動物收集周邊血液，且使用流式細胞測量術評定CD3+白血球上之IL-7Rα表現之平均螢光強度(MFI)。

【0392】 如圖26中所示，CD3+白血球上之IL-7Rα表現在實驗持續時間在用18B1抗體處理之所有動物中很大程度上保持一致。相較於對照動物，投與18B1抗體並不引起CD3+白血球上之IL-7Rα之表現降低。

【0393】 此結果表明，本文所揭示之18B1抗體並不誘導在結合後IL-7Rα之內化，此確認該抗體不具有任何促效作用。

實例13：18B1抗體之效能之分析

【0394】 本文所揭示之抗IL-7R抗體之效能評定，量測18B1抗體抑制匙孔螺血氰蛋白(KLH)誘導之抗體反應之能力。簡言之，食蟹獼猴(雄性及雌性兩者)接受皮下投與以下劑量中之一者之18B1抗體：(i) 2 mg/kg、(ii)10 mg/kg及(iii) 50 mg/kg。並未接受18B1抗體之動物用作對

照。隨後，在抗體投與後第15天，所有動物均用KLH (10 mg；在後部四頭肌中肌肉內)進行免疫接種。隨後，在不同時間點，自動物(自股靜脈、頭部靜脈或隱靜脈)收集周邊血液，且使用ELISA來量測血清中之KLH特異性IgM及IgG抗體之端點效價(endpoint titer，EPT)。

【0395】 如圖27A及圖27B中所示，在用KLH免疫接種後，在所有處理組中均觀測到KLH特異性IgM及IgG抗體增加。對於KLH特異性IgM反應，處理組間不存在顯著差異(參見圖27A)。然而，在用18B1抗體處理之動物中，相較於對照動物(亦即，用KLH進行免疫接種但並未接受18B1抗體之動物)，在KLH免疫接種2 (「第29天」)、3 (「第36天」)及4 (「第43天」)週後，KLH特異性IgG反應統計學上顯著降低(至多80%抑制) (參見圖27B)。所觀測到之KLH特異性IgG反應之抑制為劑量非依賴性的，因為不論劑量用18B1抗體處理之所有動物中之反應呈現為相當的。

【0396】 以上資料表明，所揭示抗IL-7R抗體之效能，且即使在低至2 mg/kg之劑量下，18B1抗體可有效地抑制KLH特異性IgG反應。不受任何理論束縛，KLH特異性IgG而非IgM反應之抑制表明，18B1抗體可抑制進行同型轉換之B細胞中之抗體類別轉換重組。

實例14：額外抗原決定基定位分析

【0397】 為了進一步表徵本發明之抗IL-7R抗體，測定三種參考抗體(亦即，4A8、13A10及PFE A3312F)之結合抗原決定基，且與抗體18B1 (抗體A，表12)之結合抗原決定基進行比較。如先前在實例9中所描述測定結合抗原決定基。

【0398】 如圖28A至圖28C中所示，基於HDX-MS實驗，4A8抗體之結合位點定位於以下肽序列中之殘基：(i) ^{57}LVEVKCLNF^{65}、(ii)

^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88} 、(iii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149} 及 (iv) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。13A10抗體之結合位點定位於以下肽序列：(i) ^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}、(ii) ^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}、(iii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}及(iv) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。且PFE A3312F之結合位點定位於以下肽序列：(i) ^{24}SQLEVNGSQHSLTCA^{38} 、(ii) ^{52}EICGALVEVKCLNF^{65} 、(iii) ^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88} 、(iv) ^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105} 、(v) ^{104}TTIVKPEAPFDLSV^{117} 、(vi) ^{109}PEAPFDLSVIYRE^{121} 、(vii) ^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149} 、(viii) ^{169}TLLQRKLQPAAM^{180} 及 (ix) ^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}。圖29A至圖29C顯示定位於人類IL-7Rα蛋白之晶體結構上之4A8、13A10及PFE A3312F的結合位點。

【0399】相較於實例9中提供之資料(亦參見圖10及圖11B)，以上結果表明，本申請案中所揭示之抗體18B1與人類IL-7Rα蛋白上之相較於此實例中所描述之參考抗體不同的區結合。

表12.

SEQ ID	描述	序列
19	抗IL-7R抗體(抗體A)重鏈可變區(VH)	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSRGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDEYSRGYYVLDVWGQGTTVTVSS
20	抗IL-7R抗體(抗體A)輕鏈可變區(VL)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLWITFGQGTRLEIK
21	抗IL-7R抗體(抗體A)重鏈	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDHAMHWVRQAPGKGLEWVSGISWNSRGIGYADSVK GRFTIFRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDEYSRGYYVLDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGAPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
22	抗IL-7R抗體(抗體A)輕鏈	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPLWITFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

表13.例示性重鏈CDR1序列

	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
「18B1」(SEQ ID NO: 31)	G	F	T	F	D	D	H	A	M	H
F27Y (SEQ ID NO: 32)	G	Y	T	F	D	D	H	A	M	H
T28P (SEQ ID NO: 33)	G	F	P	F	D	D	H	A	M	H
T28A (SEQ ID NO: 34)	G	F	A	F	D	D	H	A	M	H
T28V (SEQ ID NO: 35)	G	F	V	F	D	D	H	A	M	H
T28L (SEQ ID NO: 36)	G	F	L	F	D	D	H	A	M	H
T28I (SEQ ID NO: 37)	G	F	I	F	D	D	H	A	M	H
T28M (SEQ ID NO: 38)	G	F	M	F	D	D	H	A	M	H
T28H (SEQ ID NO: 39)	G	F	H	F	D	D	H	A	M	H
T28F (SEQ ID NO: 40)	G	F	F	F	D	D	H	A	M	H
T28Y (SEQ ID NO: 41)	G	F	Y	F	D	D	H	A	M	H
T28N (SEQ ID NO: 42)	G	F	N	F	D	D	H	A	M	H
T28D (SEQ ID NO: 43)	G	F	D	F	D	D	H	A	M	H
T28E (SEQ ID NO: 44)	G	F	E	F	D	D	H	A	M	H
T28Q (SEQ ID NO: 45)	G	F	Q	F	D	D	H	A	M	H
M34L (SEQ ID NO: 46)	G	F	T	F	D	D	H	A	L	H

表14.例示性重鏈CDR2序列

	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
「18B1」(SEQ ID NO: 14)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	G
S52T (SEQ ID NO: 47)	G	I	T	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	G
N53H (SEQ ID NO: 48)	G	I	S	W	H	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	G
I57V (SEQ ID NO: 49)	G	I	S	W	N	S	R	G	V	G	Y	A	D	S	V	K	G
A60G (SEQ ID NO: 50)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	G	D	S	V	K	G
A60S (SEQ ID NO: 51)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	S	D	S	V	K	G
A60T (SEQ ID NO: 52)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	T	D	S	V	K	G
A60V (SEQ ID NO: 53)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	V	D	S	V	K	G
A60L (SEQ ID NO: 54)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	L	D	S	V	K	G
A60I (SEQ ID NO: 55)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	I	D	S	V	K	G
A60R (SEQ ID NO: 56)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	R	D	S	V	K	G
A60H (SEQ ID NO: 57)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	H	D	S	V	K	G
A60N (SEQ ID NO: 58)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	N	D	S	V	K	G
D61P (SEQ ID NO: 59)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	P	S	V	K	G
D61T (SEQ ID NO: 60)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	T	S	V	K	G
D61N (SEQ ID NO: 61)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	N	S	V	K	G
D61E (SEQ ID NO: 62)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	E	S	V	K	G

	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
D61Q (SEQ ID NO: 63)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	Q	S	V	K	G
D61S (SEQ ID NO: 64)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	S	S	V	K	G
D61H (SEQ ID NO: 65)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	H	S	V	K	G
S62P (SEQ ID NO: 66)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	P	V	K	G
S62G (SEQ ID NO: 67)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	G	V	K	G
S62A (SEQ ID NO: 68)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	A	V	K	G
S62T (SEQ ID NO: 69)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	T	V	K	G
S62V (SEQ ID NO: 70)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	V	V	K	G
S62R (SEQ ID NO: 71)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	R	V	K	G
S62H (SEQ ID NO: 72)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	H	V	K	G
S62F (SEQ ID NO: 73)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	F	V	K	G
S62Y (SEQ ID NO: 74)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	Y	V	K	G
S62N (SEQ ID NO: 75)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	N	V	K	G
S62D (SEQ ID NO: 76)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	D	V	K	G
S62E (SEQ ID NO: 77)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	E	V	K	G
V63I (SEQ ID NO: 78)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	I	K	G
K64A (SEQ ID NO: 79)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	A	G

	50	51	52	52a	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65
K64S (SEQ ID NO: 80)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	S	G
K64T (SEQ ID NO: 81)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	T	G
K64V (SEQ ID NO: 82)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	V	G
K64L (SEQ ID NO: 83)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	L	G
K64I (SEQ ID NO: 84)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	I	G
K64M (SEQ ID NO: 85)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	M	G
K64R (SEQ ID NO: 86)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	R	G
K64H (SEQ ID NO: 87)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	H	G
K64F (SEQ ID NO: 88)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	F	G
K64Y (SEQ ID NO: 89)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	Y	G
K64N (SEQ ID NO: 90)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	N	G
K64D (SEQ ID NO: 91)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	D	G
K64E (SEQ ID NO: 92)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	E	G
K64Q (SEQ ID NO: 93)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	Q	G
G65H (SEQ ID NO: 94)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	H
G65D (SEQ ID NO: 95)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	D
G65Q (SEQ ID NO: 96)	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	Q

表15.例示性重鏈CDR3序列

	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	101	102
「18B1」(SEQ ID NO: 15)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	V
S98T (SEQ ID NO: 97)	D	E	Y	T	R	G	Y	Y	V	L	D	V
S98N (SEQ ID NO: 98)	D	E	Y	N	R	G	Y	Y	V	L	D	V
S98D (SEQ ID NO: 99)	D	E	Y	D	R	G	Y	Y	V	L	D	V
S98E (SEQ ID NO: 100)	D	E	Y	E	R	G	Y	Y	V	L	D	V
R99L (SEQ ID NO: 101)	D	E	Y	S	L	G	Y	Y	V	L	D	V
R99M (SEQ ID NO: 102)	D	E	Y	S	M	G	Y	Y	V	L	D	V
R99S (SEQ ID NO: 103)	D	E	Y	S	S	G	Y	Y	V	L	D	V
V100cG (SEQ ID NO: 104)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	G	L	D	V
V100cA (SEQ ID NO: 105)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	A	L	D	V
V100cS (SEQ ID NO: 106)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	S	L	D	V
V100cT (SEQ ID NO: 107)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	T	L	D	V
V100cM (SEQ ID NO: 108)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	M	L	D	V
V100cN (SEQ ID NO: 109)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	N	L	D	V
V100cE (SEQ ID NO: 110)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	E	L	D	V

	95	96	97	98	99	100	100a	100b	100c	100d	101	102
V100cQ (SEQ ID NO: 111)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	Q	L	D	V
V102A (SEQ ID NO: 112)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	A
V102S (SEQ ID NO: 113)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	S
V102T (SEQ ID NO: 114)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	T
V102R (SEQ ID NO: 115)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	R
V102H (SEQ ID NO: 116)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	H
V102Y (SEQ ID NO: 117)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	Y
V102W (SEQ ID NO: 118)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	W
V102N (SEQ ID NO: 119)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	N
V102E (SEQ ID NO: 120)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	E
V102Q (SEQ ID NO: 121)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	Q
V102M (SEQ ID NO: 122)	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	M

表16.例示性輕鏈CDR1序列

	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
「18B1」(SEQ ID NO: 16)	R	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24S (SEQ ID NO: 123)	S	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24T (SEQ ID NO: 124)	T	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24V (SEQ ID NO: 125)	V	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24K (SEQ ID NO: 126)	K	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24H (SEQ ID NO: 127)	H	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24Y (SEQ ID NO: 128)	Y	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
R24I (SEQ ID NO: 129)	I	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
A25S (SEQ ID NO: 130)	R	S	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
A25T (SEQ ID NO: 131)	R	T	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
A25V (SEQ ID NO: 132)	R	V	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26P (SEQ ID NO: 133)	R	A	P	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26G (SEQ ID NO: 134)	R	A	G	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26A (SEQ ID NO: 135)	R	A	A	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26T (SEQ ID NO: 136)	R	A	T	Q	G	I	S	S	A	L	A

	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
S26V (SEQ ID NO: 137)	R	A	V	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26L (SEQ ID NO: 138)	R	A	L	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26I (SEQ ID NO: 139)	R	A	I	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26M (SEQ ID NO: 140)	R	A	M	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26K (SEQ ID NO: 141)	R	A	K	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26R (SEQ ID NO: 142)	R	A	R	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26H (SEQ ID NO: 143)	R	A	H	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26N (SEQ ID NO: 144)	R	A	N	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26E (SEQ ID NO: 145)	R	A	E	Q	G	I	S	S	A	L	A
S26Q (SEQ ID NO: 146)	R	A	Q	Q	G	I	S	S	A	L	A
Q27P (SEQ ID NO: 147)	R	A	S	P	G	I	S	S	A	L	A
Q27G (SEQ ID NO: 148)	R	A	S	G	G	I	S	S	A	L	A
Q27A (SEQ ID NO: 149)	R	A	S	A	G	I	S	S	A	L	A
Q27S (SEQ ID NO: 150)	R	A	S	S	G	I	S	S	A	L	A
Q27T (SEQ ID NO: 151)	R	A	S	T	G	I	S	S	A	L	A
Q27V (SEQ ID NO: 152)	R	A	S	V	G	I	S	S	A	L	A

	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
Q27L (SEQ ID NO: 153)	R	A	S	L	G	I	S	S	A	L	A
Q27I (SEQ ID NO: 154)	R	A	S	I	G	I	S	S	A	L	A
Q27M (SEQ ID NO: 155)	R	A	S	M	G	I	S	S	A	L	A
Q27H (SEQ ID NO: 156)	R	A	S	H	G	I	S	S	A	L	A
Q27F (SEQ ID NO: 157)	R	A	S	F	G	I	S	S	A	L	A
Q27Y (SEQ ID NO: 158)	R	A	S	Y	G	I	S	S	A	L	A
Q27N (SEQ ID NO: 159)	R	A	S	N	G	I	S	S	A	L	A
Q27D (SEQ ID NO: 160)	R	A	S	D	G	I	S	S	A	L	A
Q27E (SEQ ID NO: 161)	R	A	S	E	G	I	S	S	A	L	A
G28P (SEQ ID NO: 162)	R	A	S	Q	P	I	S	S	A	L	A
G28A (SEQ ID NO: 163)	R	A	S	Q	A	I	S	S	A	L	A
G28S (SEQ ID NO: 164)	R	A	S	Q	S	I	S	S	A	L	A
G28T (SEQ ID NO: 165)	R	A	S	Q	T	I	S	S	A	L	A
G28H (SEQ ID NO: 166)	R	A	S	Q	H	I	S	S	A	L	A
G28E (SEQ ID NO: 167)	R	A	S	Q	E	I	S	S	A	L	A
G28Q (SEQ ID NO: 168)	R	A	S	Q	Q	I	S	S	A	L	A

	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
G28M (SEQ ID NO: 169)	R	A	S	Q	M	I	S	S	A	L	A
G28N (SEQ ID NO: 170)	R	A	S	Q	N	I	S	S	A	L	A
G28D (SEQ ID NO: 171)	R	A	S	Q	D	I	S	S	A	L	A
I29P (SEQ ID NO: 172)	R	A	S	Q	G	P	S	S	A	L	A
I29G (SEQ ID NO: 173)	R	A	S	Q	G	G	S	S	A	L	A
I29A (SEQ ID NO: 174)	R	A	S	Q	G	A	S	S	A	L	A
I29S (SEQ ID NO: 175)	R	A	S	Q	G	S	S	S	A	L	A
I29T (SEQ ID NO: 176)	R	A	S	Q	G	T	S	S	A	L	A
I29V (SEQ ID NO: 177)	R	A	S	Q	G	V	S	S	A	L	A
I29L (SEQ ID NO: 178)	R	A	S	Q	G	L	S	S	A	L	A
I29N (SEQ ID NO: 179)	R	A	S	Q	G	N	S	S	A	L	A
S30T (SEQ ID NO: 180)	R	A	S	Q	G	I	T	S	A	L	A
S30V (SEQ ID NO: 181)	R	A	S	Q	G	I	V	S	A	L	A
S30L (SEQ ID NO: 182)	R	A	S	Q	G	I	L	S	A	L	A
S30I (SEQ ID NO: 183)	R	A	S	Q	G	I	I	S	A	L	A
S30M (SEQ ID NO: 184)	R	A	S	Q	G	I	M	S	A	L	A

	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
S30H (SEQ ID NO: 185)	R	A	S	Q	G	I	H	S	A	L	A
S30F (SEQ ID NO: 186)	R	A	S	Q	G	I	F	S	A	L	A
S30Y (SEQ ID NO: 187)	R	A	S	Q	G	I	Y	S	A	L	A
S30N (SEQ ID NO: 188)	R	A	S	Q	G	I	N	S	A	L	A
S30D (SEQ ID NO: 189)	R	A	S	Q	G	I	D	S	A	L	A
S30E (SEQ ID NO: 190)	R	A	S	Q	G	I	E	S	A	L	A
S30Q (SEQ ID NO: 191)	R	A	S	Q	G	I	Q	S	A	L	A
A32P (SEQ ID NO: 192)	R	A	S	Q	G	I	S	S	P	L	A
L33A (SEQ ID NO: 193)	R	A	S	Q	G	I	S	S	A	A	A
L33V (SEQ ID NO: 194)	R	A	S	Q	G	I	S	S	A	V	A

表17.例示性輕鏈CDR2序列

	50	51	52	53	54	55	56
「18B1」 (SEQ ID NO: 17)	D	A	S	S	L	E	S
A51G (SEQ ID NO: 195)	D	G	S	S	L	E	S
A51S (SEQ ID NO: 196)	D	S	S	S	L	E	S
A51M (SEQ ID NO: 197)	D	M	S	S	L	E	S
A51H (SEQ ID NO: 198)	D	H	S	S	L	E	S
A51N (SEQ ID NO: 199)	D	N	S	S	L	E	S
A51D (SEQ ID NO: 200)	D	D	S	S	L	E	S
A51E (SEQ ID NO: 201)	D	E	S	S	L	E	S
A51Q (SEQ ID NO: 202)	D	Q	S	S	L	E	S
S52G (SEQ ID NO: 203)	D	A	G	S	L	E	S
S52A (SEQ ID NO: 204)	D	A	A	S	L	E	S
S52T (SEQ ID NO: 205)	D	A	T	S	L	E	S
S52V (SEQ ID NO: 206)	D	A	V	S	L	E	S
S52M (SEQ ID NO: 207)	D	A	M	S	L	E	S
S52H (SEQ ID NO: 208)	D	A	H	S	L	E	S
S52F (SEQ ID NO: 209)	D	A	F	S	L	E	S
S52Y (SEQ ID NO: 210)	D	A	Y	S	L	E	S
S52N (SEQ ID NO: 211)	D	A	N	S	L	E	S
S52D (SEQ ID NO: 212)	D	A	D	S	L	E	S
S52E (SEQ ID NO: 213)	D	A	E	S	L	E	S
S52Q (SEQ ID NO: 214)	D	A	Q	S	L	E	S
S53A (SEQ ID NO: 215)	D	A	S	A	L	E	S
S53F (SEQ ID NO: 216)	D	A	S	F	L	E	S

	50	51	52	53	54	55	56
S53Y (SEQ ID NO: 217)	D	A	S	Y	L	E	S
S53W (SEQ ID NO: 218)	D	A	S	W	L	E	S
S53N (SEQ ID NO: 219)	D	A	S	N	L	E	S
S53D (SEQ ID NO: 220)	D	A	S	D	L	E	S
S53E (SEQ ID NO: 221)	D	A	S	E	L	E	S
S53L (SEQ ID NO: 222)	D	A	S	L	L	E	S
L54P (SEQ ID NO: 223)	D	A	S	S	P	E	S
L54S (SEQ ID NO: 224)	D	A	S	S	S	E	S
L54T (SEQ ID NO: 225)	D	A	S	S	T	E	S
L54K (SEQ ID NO: 226)	D	A	S	S	K	E	S
L54H (SEQ ID NO: 227)	D	A	S	S	H	E	S
L54N (SEQ ID NO: 228)	D	A	S	S	N	E	S
E55D (SEQ ID NO: 229)	D	A	S	S	L	D	S
E55Q (SEQ ID NO: 230)	D	A	S	S	L	Q	S
S56G (SEQ ID NO: 231)	D	A	S	S	L	E	G
S56T (SEQ ID NO: 232)	D	A	S	S	L	E	T
S56N (SEQ ID NO: 233)	D	A	S	S	L	E	N
S56D (SEQ ID NO: 234)	D	A	S	S	L	E	D
S56Q (SEQ ID NO: 235)	D	A	S	S	L	E	Q
S56P (SEQ ID NO: 236)	D	A	S	S	L	E	P
S56E (SEQ ID NO: 237)	D	A	S	S	L	E	E

表18.例示性輕鏈CDR3序列

	89	90	91	92	93	94	95	95a	95b	96	97
「18B1」(SEQ ID NO: 18)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Q89M (SEQ ID NO: 238)	M	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Q90G (SEQ ID NO: 239)	Q	G	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Q90A (SEQ ID NO: 240)	Q	A	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Q90D (SEQ ID NO: 241)	Q	D	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Q90E (SEQ ID NO: 242)	Q	E	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
N92E (SEQ ID NO: 243)	Q	Q	F	E	S	Y	P	L	W	I	T
S93P (SEQ ID NO: 244)	Q	Q	F	N	P	Y	P	L	W	I	T
S93A (SEQ ID NO: 245)	Q	Q	F	N	A	Y	P	L	W	I	T
W95bT (SEQ ID NO: 246)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	T	I	T
W95bI (SEQ ID NO: 247)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	I	I	T
W95bM (SEQ ID NO: 248)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	M	I	T
W95bK (SEQ ID NO: 249)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	K	I	T
W95bN (SEQ ID NO: 250)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	N	I	T
W95bE (SEQ ID NO: 251)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	E	I	T

	89	90	91	92	93	94	95	95a	95b	96	97
W95bQ (SEQ ID NO: 252)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	Q	I	T
I96L (SEQ ID NO: 253)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	L	T
T97M (SEQ ID NO: 254)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	M
T97K (SEQ ID NO: 255)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	K
T97H (SEQ ID NO: 256)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	H
T97Y (SEQ ID NO: 257)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	Y
T97E (SEQ ID NO: 258)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	E
T97Q (SEQ ID NO: 259)	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	Q

【序列表】

<110> 美商必治妥美雅史谷比公司(BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY)

<120> 抗IL-7Rα次單元之抗體及其用途

<140> TW109102635
<141> 2020-01-22

<150> US 62/795,378
<151> 2019-01-22

<150> US 62/868,791
<151> 2019-06-28

<160> 265

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 298
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

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

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp
20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val
35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val
50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val
65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr
85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly
100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys
115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn
130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val
145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn
165 170 175

Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln
180 185 190

Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr
210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro
225 230 235 240

Ile Leu Leu Thr Ile Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu
245 250 255

Val Ile Leu Ala Cys Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val
260 265 270

Trp Pro Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys
275 280 285

Lys Pro Arg Lys Val Ser Val Phe Gly Ala

290 295

<210> 2
<211> 252
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

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

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp
20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val
35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val
50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val
65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr
85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly
100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys
115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn
130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val
145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn
165 170 175

Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln
180 185 190

Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr
210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Leu Ser Leu Ser
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Val Ser Pro Ile Ile Arg Gln Glu Leu
245 250

<210> 3
<211> 298
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

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

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp
20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val
35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val
50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val
65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr
85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly
100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys
115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn
130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val
145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn
165 170 175

Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln
180 185 190

Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr
210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro
225 230 235 240

Ile Leu Leu Thr Ile Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu
245 250 255

Val Ile Leu Ala Cys Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val
260 265 270

Trp Pro Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys

275 280 285

Lys Pro Arg Lys Val Ser Val Phe Gly Ala
290 295

<210> 4
<211> 261
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

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

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp
20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val
35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val
50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val
65 70 75 80

Lys Cys Leu Asn Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr
85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly
100 105 110

Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys
115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn
130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val
145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn
165 170 175

Lys Trp Thr His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln
180 185 190

Arg Lys Leu Gln Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr
210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Leu Ser Leu Ser
225 230 235 240

Tyr Gly Pro Val Ser Pro Ile Ile Arg Arg Leu Trp Asn Ile Phe Val
245 250 255

Arg Asn Gln Glu Lys
260

<210> 5
<211> 4643
<212> DNA
<213> 智人

<400> 5
gtggttagat aagtataaag ccctagatct aagcttctct gtcttcctcc ctccctccct 60

tcctcttact ctcattcatt tcatacacac tggctcacac atctactctc tctctctatc 120

tctctcagaa tgacaattct aggtacaact tttggcatgg ttttttcttt acttcaagtc 180

gtttctggag aaagtggcta tgctcaaaat ggagacttgg aagatgcaga actggatgac 240

tactcattct catgctatag ccagttggaa gtgaatggat cgcagcactc actgacctgt 300

gcttttgagg acccagatgt caacatcacc aatctggaat ttgaaatatg tggggccctc 360

gtggaggtaa agtgcctgaa tttcaggaaa ctacaagaga tatatttcat cgagacaaag 420

aaattcttac tgattggaaa gagcaatata tgtgtgaagg ttggagaaaa gagtctaacc 480

tgcaaaaaaa tagacctaac cactatagtt aaacctgagg ctccttttga cctgagtgtc 540

gtctatcggg aaggagccaa tgactttgtg gtgacattta atacatcaca cttgcaaaag 600

aagtatgtaa aagttttaat gcacgatgta gcttaccgcc aggaaaagga tgaaaacaaa 660

tggacgcatg tgaatttatc cagcacaaag ctgacactcc tgcagagaaa gctccaaccg 720

gcagcaatgt atgagattaa agttcgatcc atccctgatc actattttaa aggcttctgg 780

agtgaatgga gtccaagtta ttacttcaga actccagaga tcaataatag ctcaggggag 840

atggatccta tcttactaac catcagcatt ttgagttttt tctctgtcgc tctgttggtc 900

atcttggcct gtgtgttatg gaaaaaaagg attaagccta tcgtatggcc cagtctcccc 960

gatcataaga agactctgga acatctttgt aagaaaccaa gaaaaaattt aaatgtgagt 1020

ttcaatcctg aaagtttcct ggactgccag attcataggg tggatgacat tcaagctaga 1080

gatgaagtgg aaggttttct gcaagatacg tttcctcagc aactagaaga atctgagaag 1140

cagaggcttg gaggggatgt gcagagcccc aactgcccat ctgaggatgt agtcatcact 1200

ccagaaagct ttggaagaga ttcatccctc acatgcctgg ctgggaatgt cagtgcatgt 1260

gacgccccta ttctctcctc ttccaggtcc ctagactgca gggagagtgg caagaatggg 1320

cctcatgtgt accaggacct cctgcttagc cttgggacta caaacagcac gctgcccccct 1380

ccattttctc tccaatctgg aatcctgaca ttgaacccag ttgctcaggg tcagcccatt 1440

cttacttccc tgggatcaaa tcaagaagaa gcatatgtca ccatgtccag cttctaccaa 1500

aaccagtgaa gtgtaagaaa cccagactga acttaccgtg agcgacaaag atgatttaaa 1560

agggaagtct agagttccta gtctccctca cagcacagag aagacaaaat tagcaaaacc 1620

ccactacaca gtctgcaaga ttctgaaaca ttgctttgac cactcttcct gagttcagtg 1680

gcactcaaca tgagtcaaga gcatcctgct tctaccatgt ggatttggtc acaaggttta 1740

aggtgaccca atgattcagc tatttaaaaa aaaaagagga aagaatgaaa gagtaaagga 1800

aatgattgag gagtgaggaa ggcaggaaga gagcatgaga ggaaagaaag aaaggaaaat 1860

aaaaaatgat agttgccatt attaggattt aatatatatc cagtgctttg caagtgctct 1920

gcgcaccttg tctcactcca tcctgacaat aatcctggga ggtgtgtgca attactacga 1980

ctactctctt ttttatagat cattaaattc agaactaagg agttaagtaa cttgtccaag 2040

ttgttcacac agtgaaggga ggggccaaga tatgatggct gggagtctaa ttgcagttcc 2100

ctgagccatg tgcctttctc ttcactgagg actgccccat tcttgagtgc caaacgtcac 2160

tagtaacagg gtgtgcctag ataatttatg atccaaactg agtcagtttg gaaagtgaaa 2220

gggaaactta catataatcc ctccgggaca atgagcaaaa actaggactg tccccagaca 2280

aatgtgaaca tacatatcat cacttaaatt aaaatggcta tgagaaagaa agagggggag 2340

aaacagtctt gcgggtgtga agtcccatga ccagccatgt caaaagaagg taaagaagtc 2400

aagaaaaagc catgaagccc atttggtttc atttttctga aaataggctc aagagggaat 2460

aaattagaaa ctcacaattt ctcttgtttg ttaccaagac agtgattctc ttgctgctac 2520

cacccaactg catccgtcca tgatctcaga ggaaactgtc gctgaccctg gacatgggta 2580

cgtttgacga gtgagaggag gcatgacccc tcccatgtgt atagacacta ccccaaccta 2640

aattcatccc taaattgtcc caagttctcc agcaatagag gctgccacaa acttcaggga 2700

gaaagagtta caagtacatg caatgagtga actgactgtg gctacaatct tgaagatata 2760

cggaagagac gtattattaa tgcttgacat atatcatctt gcctttcttg gtctagactg 2820

acttctaatg actaactcaa agtcaaggca actgagtaat gtcagctcag caaagtgcag 2880

caaacccatc tcccacaggc ctccaaaccc tggctgttca cagaaccaca aagggcagat 2940

gctgcacaga aaactagaga aggggtcata ggttcatggt tttgtttgag atttgttgct 3000

actgtttttc tgttttgaat tttcttcttt gttctgtttt tactttattt agggggacta 3060

ggtgtttctg atattttagt tttcttgttt gttttgtttt gtgttgtctg tgaatggggt 3120

tttaactgtg gatgaatgga ccttatctgt tggcttaaag gactggtaag atcagaccat 3180

cttattcttc aggtgaatgt tttactttcc aaagtgctct cctctgcacc agcagtaata 3240

aatacaatgc cataatccct taggtttgcc tagtgctttt gcaattttca aagcacttcc 3300

ataagcattc cttccacctc cttgataggc atttatggaa agcctgctac atgtcaatca 3360

tactgttagg cacaggggac ctaaagacac ataaaaggat ggcattctgc ctcataaatt 3420

gcaaaaccta atgaaagtga ctgcttggta aacaaattat tattatatta taaaatgcta 3480

taaaagagcc atattgaaag tgccctgttg gagacagggc aaatgccaca aaaatgatgt 3540

aaatttacat ggaggaaaag tagaatctgc ctggtttgta ggcagcagaa gacatttttc 3600

atcagtgggc aggtgttctt tacctttgt agaaatggga gtcaagtctc aaataggagg 3660

ctccacaaaa tctcatgcca ggtctctgat accttattca cagaagttct ttgaagtatt 3720

tattgttatt ttctttgact tatgggaaaa ctgggacaca ggaagacagg taaattaccc 3780

aacctcacac gttaagtcag aactgggagc cataattttg tatccctggt ataaatagac 3840

aatctcttga agaaatgaag agatgaccat agaaaaacat cgagatatct ccagctctaa 3900

aatcctttgt ttcaatgttg tttggcatat gttatctttg gaatttagtg tctgagcctc 3960

tgtctgttac tgtagtattt aaaatgcatg tattataatc atataatcat aactgctgtt 4020

aattcttgat tatataccta gggacaatgt gtaatgtaag attactaatt ggttctgccc 4080

aatctccttt cagattttat taggaaaaaa aaataaacct cctgatcgga gacaatgtat 4140

taatcagaag tgtaaactgc cagttctata tagcatgaaa tgaaaagaca gctaatttgg 4200

tccaacaaac atgactgggt ctagggcacc caggctgatt cagctgattt cctaccagcc 4260

tttgcctctt ccttcaatgt ggtttccatg ggaatttgct tcagaaaagc caagtatggg 4320

ctgttcagag gtgcacacct gcattttctt agctcttcta gaggggctaa gagacttggt 4380

acgggccagg aagaatatgt ggcagagctc ctggaaatga tgcagattag gtggcatttt 4440

tgtcagctct gtggtttatt gttgggacta ttctttaaaa tatccattgt tcactacagt 4500

gaagatctct gatttaaccg tgtactatcc acatgcatta caaacatttc gcagagctgc 4560

ttagtatata agcgtacaat gtatgtaata accatctcat atttaattaa atggtataga 4620

agaacaaaaa aaaaaaaaaa aaa 4643

<210> 6
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val Asn Gly Ser Gln
20 25 30

His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val Asn Thr Thr Asn
35 40 45

Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val Lys Cys Leu Asn
50 55 60

Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr Lys Lys Phe Leu
65 70 75 80

Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly Glu Lys Ser Leu
85 90 95

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

Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn Asp Phe Val Val
115 120 125

Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val Lys Val Leu Met
130 135 140

His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn Lys Trp Thr His
145 150 155 160

Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln Arg Lys Leu Gln
165 170 175

Pro Ala Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile Pro Asp His Tyr
180 185 190

Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr Tyr Phe Arg Thr
195 200 205

Pro Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp
210 215

<210> 7
<211> 459
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<400> 7

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

Val Val Ser Gly Glu Ser Gly Tyr Ala Gln Asn Gly Asp Leu Glu Asp
20 25 30

Ala Glu Leu Asp Asp Tyr Ser Phe Ser Cys Tyr Ser Gln Leu Glu Val
35 40 45

Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe Glu Asp Pro Asp Val
50 55 60

Asn Thr Thr Asn Leu Glu Phe Glu Ile Cys Gly Ala Leu Val Glu Val
65 70 75 80

Lys Cys Leu Ser Phe Arg Lys Leu Gln Glu Ile Tyr Phe Ile Glu Thr
85 90 95

Lys Lys Phe Leu Leu Ile Gly Lys Ser Asn Ile Cys Val Lys Val Gly
100 105 110

Gly Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr Thr Ile Val Lys
115 120 125

Pro Glu Ala Pro Phe Asp Leu Ser Val Ile Tyr Arg Glu Gly Ala Asn
130 135 140

Asp Phe Val Val Thr Phe Asn Thr Ser His Leu Gln Lys Lys Tyr Val
145 150 155 160

Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr Arg Gln Glu Lys Asp Glu Asn
165 170 175

Lys Trp Met His Val Asn Leu Ser Ser Thr Lys Leu Thr Leu Leu Gln
180 185 190

Arg Asn Leu Gln Pro Glu Ala Met Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile
195 200 205

Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe Trp Ser Glu Trp Ser Pro Ser Tyr
210 215 220

Tyr Phe Arg Thr Pro Glu Ile Asn Asn Ser Pro Gly Glu Met Asp Pro
225 230 235 240

Ile Leu Leu Thr Ile Ser Leu Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu
245 250 255

Val Ile Leu Ala Cys Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val
260 265 270

Trp Pro Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys
275 280 285

Lys Pro Arg Lys Asn Leu Asn Val Ser Phe Asn Pro Glu Ser Phe Leu
290 295 300

Asp Cys Gln Ile His Arg Val Asp Asp Ile Gln Ala Arg Asp Glu Val
305 310 315 320

Glu Gly Phe Leu Gln Asp Thr Phe Pro Gln Gln Leu Glu Glu Ser Lys
325 330 335

Lys Gln Arg Leu Gly Gly Asp Val Gln Ser Pro Ser Cys Pro Ser Glu

340 345 350

Asp Val Val Ile Thr Pro Glu Ser Phe Glu Arg Asp Ser Ser Leu Arg
355 360 365

Cys Leu Ala Gly Asn Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser
370 375 380

Ser Arg Ser Leu Asp Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val
385 390 395 400

Tyr Gln Asp Leu Leu Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro
405 410 415

Pro Pro Phe Ser Leu Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala
420 425 430

Gln Gly Gln Pro Ile Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala
435 440 445

Tyr Val Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
450 455

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗原決定基1

<400> 8

Ser Gln Leu Glu Val Asn Gly Ser Gln His Ser Leu Thr Cys Ala Phe
1 5 10 15

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗原決定基2

<400> 9

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

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

<220>
<223> 抗原決定基3

<400> 10

Val Lys Val Gly Glu Lys Ser Leu Thr Cys Lys Lys Ile Asp Leu Thr
1 5 10 15

Thr

<210> 11
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗原決定基4

<400> 11

Gln Lys Lys Tyr Val Lys Val Leu Met His Asp Val Ala Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗原決定基5

<400> 12

Tyr Glu Ile Lys Val Arg Ser Ile Pro Asp His Tyr Phe Lys Gly Phe
1 5 10 15

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR1

<400> 13

Asp His Ala Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR2

<400> 14

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈CDR3

<400> 15

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR1

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR2

<400> 17

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 18
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR3

<400> 18

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 19
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變區(VH)

<400> 19

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變區(VL)

<400> 20

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala

20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Trp Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 21
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈

<400> 21

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Ala Lys Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

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

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Glu Gly
225 230 235 240

Ala 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
450

<210> 22

<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈

<400> 22

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Trp Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
115 120 125

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
130 135 140

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
145 150 155 160

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
180 185 190

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
195 200 205

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

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

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

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

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

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 25
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1.1f恆定區

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 26
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG1.3f恆定區

<400> 26

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

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

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

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

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

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

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

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

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LSPGK（重鏈之C端）

<400> 28

Leu Ser Pro Gly Lys
1 5

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LSPG（重鏈之C端）

<400> 29

Leu Ser Pro Gly
1

<210> 30
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 連接子

<400> 30

Pro Val Gly Val Val
1 5

<210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (18B1)

<400> 31

Gly Phe Thr Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (F27Y)

<400> 32

Gly Tyr Thr Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 33
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28P)

<400> 33

Gly Phe Pro Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28A)

<400> 34

Gly Phe Ala Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 35
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28V)

<400> 35

Gly Phe Val Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 36
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28L)

<400> 36

Gly Phe Leu Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 37
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28I)

<400> 37

Gly Phe Ile Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28M)

<400> 38

Gly Phe Met Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 39
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28H)

<400> 39

Gly Phe His Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28F)

<400> 40

Gly Phe Phe Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28Y)

<400> 41

Gly Phe Tyr Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28N)

<400> 42

Gly Phe Asn Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 43
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28D)

<400> 43

Gly Phe Asp Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 44
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HC CDR1 (T28E)

<400> 44

Gly Phe Glu Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 45
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (T28Q)

<400> 45

Gly Phe Gln Phe Asp Asp His Ala Met His
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1 (M34L)

<400> 46

Gly Phe Thr Phe Asp Asp His Ala Leu His
1 5 10

<210> 47
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S52T)

<400> 47

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

Gly

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (N53H)

<400> 48

Gly Ile Ser Trp His Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 49
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (I57V)

<400> 49

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Val Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60G)

<400> 50

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

Gly

<210> 51
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60S)

<400> 51

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

Gly

<210> 52
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60T)

<400> 52

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

Gly

<210> 53
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HC CDR2 (A60V)

<400> 53

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

Gly

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60L)

<400> 54

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Leu Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 55
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60I)

<400> 55

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

Gly

<210> 56
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60R)

<400> 56

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

Gly

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60H)

<400> 57

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr His Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (A60N)

<400> 58

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

Gly

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61P)

<400> 59

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Pro Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61T)

<400> 60

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Thr Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 61
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61N)

<400> 61

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asn Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 62
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61E)

<400> 62

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 63
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61Q)

<400> 63

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Gln Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> HC CDR2 (D61S)

<400> 64

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Ser Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (D61H)

<400> 65

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala His Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 66
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62P)

<400> 66

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Pro Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 67
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62G)

<400> 67

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Gly Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 68
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62A)

<400> 68

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ala Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 69
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62T)

<400> 69

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

Gly

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62V)

<400> 70

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Val Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 71
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62R)

<400> 71

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Arg Val Lys
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> HC CDR2 (S62H)

<400> 72

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp His Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 73
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62F)

<400> 73

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Phe Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62Y)

<400> 74

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Tyr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 75
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62N)

<400> 75

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Asn Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62D)

<400> 76

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Asp Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 77
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (S62E)

<400> 77

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 78
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HC CDR2 (V63I)

<400> 78

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Ile Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 79
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64A)

<400> 79

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Ala
1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64S)

<400> 80

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Ser
1 5 10 15

Gly

<210> 81
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64T)

<400> 81

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

Gly

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64V)

<400> 82

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Val
1 5 10 15

Gly

<210> 83
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64L)

<400> 83

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Leu
1 5 10 15

Gly

<210> 84
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64I)

<400> 84

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Ile
1 5 10 15

Gly

<210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64M)

<400> 85

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Met
1 5 10 15

Gly

<210> 86
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64R)

<400> 86

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 87
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64H)

<400> 87

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val His
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<223> HC CDR2 (K64F)

<400> 88

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Phe
1 5 10 15

Gly

<210> 89
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64Y)

<400> 89

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Tyr
1 5 10 15

Gly

<210> 90
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64N)

<400> 90

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 91
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64D)

<400> 91

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Asp
1 5 10 15

Gly

<210> 92
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64E)

<400> 92

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Glu
1 5 10 15

Gly

<210> 93
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (K64Q)

<400> 93

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (G65H)

<400> 94

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

His

<210> 95
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (G65D)

<400> 95

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 96
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2 (G65Q)

<400> 96

Gly Ile Ser Trp Asn Ser Arg Gly Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gln

<210> 97
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (S98T)

<400> 97

Asp Glu Tyr Thr Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 98
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (S98N)

<400> 98

Asp Glu Tyr Asn Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 99
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (S98D)

<400> 99

Asp Glu Tyr Asp Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 100
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (S98E)

<400> 100

Asp Glu Tyr Glu Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (R99L)

<400> 101

Asp Glu Tyr Ser Leu Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 102
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (R99M)

<400> 102

Asp Glu Tyr Ser Met Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 103
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (R99S)

<400> 103

Asp Glu Tyr Ser Ser Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Val
1 5 10

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cG)

<400> 104

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 105
<211> 12

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cA)

<400> 105

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Ala Leu Asp Val
1 5 10

<210> 106
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cS)

<400> 106

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Ser Leu Asp Val
1 5 10

<210> 107
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cT)

<400> 107

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Thr Leu Asp Val
1 5 10

<210> 108
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cM)

<400> 108

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Met Leu Asp Val
1 5 10

<210> 109
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cN)

<400> 109

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Asn Leu Asp Val
1 5 10

<210> 110
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cE)

<400> 110

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Glu Leu Asp Val
1 5 10

<210> 111
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V100cQ)

<400> 111

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Gln Leu Asp Val
1 5 10

<210> 112
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102A)

<400> 112

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Ala
1 5 10

<210> 113
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102S)

<400> 113

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Ser
1 5 10

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102T)

<400> 114

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Thr
1 5 10

<210> 115
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102R)

<400> 115

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Arg
1 5 10

<210> 116
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102H)

<400> 116

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp His
1 5 10

<210> 117
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102Y)

<400> 117

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 118
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102W)

<400> 118

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Trp
1 5 10

<210> 119
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> HC CDR3 (V102N)

<400> 119

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 120
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102E)

<400> 120

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Glu
1 5 10

<210> 121
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102Q)

<400> 121

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Gln
1 5 10

<210> 122
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3 (V102M)

<400> 122

Asp Glu Tyr Ser Arg Gly Tyr Tyr Val Leu Asp Met
1 5 10

<210> 123
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24S)

<400> 123

Ser Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 124
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24T)

<400> 124

Thr Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24V)

<400> 125

Val Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24K)

<400> 126

Lys Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24H)

<400> 127

His Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24Y)

<400> 128

Tyr Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (R24I)

<400> 129

Ile Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 130
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (A25S)

<400> 130

Arg Ser Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 131
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (A25T)

<400> 131

Arg Thr Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 132
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (A25V)

<400> 132

Arg Val Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 133
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26P)

<400> 133

Arg Ala Pro Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26G)

<400> 134

Arg Ala Gly Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26A)

<400> 135

Arg Ala Ala Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 136
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26T)

<400> 136

Arg Ala Thr Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 137
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26V)

<400> 137

Arg Ala Val Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26L)

<400> 138

Arg Ala Leu Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 139
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26I)

<400> 139

Arg Ala Ile Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 140
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26M)

<400> 140

Arg Ala Met Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 141
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26K)

<400> 141

Arg Ala Lys Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 142
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26R)

<400> 142

Arg Ala Arg Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26H)

<400> 143

Arg Ala His Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 144
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> LC CDR1 (S26N)

<400> 144

Arg Ala Asn Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 145
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26E)

<400> 145

Arg Ala Glu Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 146
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S26Q)

<400> 146

Arg Ala Gln Gln Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27P)

<400> 147

Arg Ala Ser Pro Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 148
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27G)

<400> 148

Arg Ala Ser Gly Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27A)

<400> 149

Arg Ala Ser Ala Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 150
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27S)

<400> 150

Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 151
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27T)

<400> 151

Arg Ala Ser Thr Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 152
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27V)

<400> 152

Arg Ala Ser Val Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 153
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27L)

<400> 153

Arg Ala Ser Leu Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 154
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27I)

<400> 154

Arg Ala Ser Ile Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 155
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27M)

<400> 155

Arg Ala Ser Met Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27H)

<400> 156

Arg Ala Ser His Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27F)

<400> 157

Arg Ala Ser Phe Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 158
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27Y)

<400> 158

Arg Ala Ser Tyr Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 159
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27N)

<400> 159

Arg Ala Ser Asn Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27D)

<400> 160

Arg Ala Ser Asp Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 161
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (Q27E)

<400> 161

Arg Ala Ser Glu Gly Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28P)

<400> 162

Arg Ala Ser Gln Pro Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 163
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28A)

<400> 163

Arg Ala Ser Gln Ala Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 164
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28S)

<400> 164

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 165
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28T)

<400> 165

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28H)

<400> 166

Arg Ala Ser Gln His Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 167
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28E)

<400> 167

Arg Ala Ser Gln Glu Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 168
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28Q)

<400> 168

Arg Ala Ser Gln Gln Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> LC CDR1 (G28M)

<400> 169

Arg Ala Ser Gln Met Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 170
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28N)

<400> 170

Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (G28D)

<400> 171

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29P)

<400> 172

Arg Ala Ser Gln Gly Pro Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29G)

<400> 173

Arg Ala Ser Gln Gly Gly Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 174
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29A)

<400> 174

Arg Ala Ser Gln Gly Ala Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 175
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29S)

<400> 175

Arg Ala Ser Gln Gly Ser Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 176
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29T)

<400> 176

Arg Ala Ser Gln Gly Thr Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29V)

<400> 177

Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29L)

<400> 178

Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (I29N)

<400> 179

Arg Ala Ser Gln Gly Asn Ser Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 180
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30T)

<400> 180

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Thr Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 181
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30V)

<400> 181

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Val Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 182
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30L)

<400> 182

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Leu Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 183
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30I)

<400> 183

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ile Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 184
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30M)

<400> 184

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Met Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 185
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30M)

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile His Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 186
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30F)

<400> 186

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Phe Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30Y)

<400> 187

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Tyr Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 188
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30N)

<400> 188

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30D)

<400> 189

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30E)

<400> 190

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Glu Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 191
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (S30Q)

<400> 191

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gln Ser Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 192
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (A32P)

<400> 192

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Pro Leu Ala
1 5 10

<210> 193
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR1 (L33A)

<400> 193

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Ala Ala
1 5 10

<210> 194
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> LC CDR1 (L33V)

<400> 194

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Ala Val Ala
1 5 10

<210> 195
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51G)

<400> 195

Asp Gly Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 196
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51S)

<400> 196

Asp Ser Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51M)

<400> 197

Asp Met Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51H)

<400> 198

Asp His Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 199
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51N)

<400> 199

Asp Asn Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51D)

<400> 200

Asp Asp Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 201
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51E)

<400> 201

Asp Glu Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 202
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (A51Q)

<400> 202

Asp Gln Ser Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 203
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52G)

<400> 203

Asp Ala Gly Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52A)

<400> 204

Asp Ala Ala Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 205
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52T)

<400> 205

Asp Ala Thr Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52V)

<400> 206

Asp Ala Val Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 207
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52M)

<400> 207

Asp Ala Met Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 208
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52H)

<400> 208

Asp Ala His Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52F)

<400> 209

Asp Ala Phe Ser Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> LC CDR2 (S52Y)

<400> 210

Asp Ala Tyr Ser Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> LC CDR2 (S52N)

<400> 211

Asp Ala Asn Ser Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> LC CDR2 (S52D)

<400> 212

Asp Ala Asp Ser Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> LC CDR2 (S52E)

<400> 213

Asp Ala Glu Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S52Q)

<400> 214

Asp Ala Gln Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 215
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53A)

<400> 215

Asp Ala Ser Ala Leu Glu Ser
1 5

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

<220>
<223> LC CDR2 (S53F)

<400> 216

Asp Ala Ser Phe Leu Glu Ser
1 5

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53Y)

<400> 217

Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53W)

<400> 218

Asp Ala Ser Trp Leu Glu Ser
1 5

<210> 219
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> LC CDR2 (S53N)

<400> 219

Asp Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 220
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53D)

<400> 220

Asp Ala Ser Asp Leu Glu Ser
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53E)

<400> 221

Asp Ala Ser Glu Leu Glu Ser
1 5

<210> 222
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S53L)

<400> 222

Asp Ala Ser Leu Leu Glu Ser
1 5

<210> 223
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54P)

<400> 223

Asp Ala Ser Ser Pro Glu Ser
1 5

<210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54S)

<400> 224

Asp Ala Ser Ser Ser Glu Ser
1 5

<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54T)

<400> 225

Asp Ala Ser Ser Thr Glu Ser
1 5

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54K)

<400> 226

Asp Ala Ser Ser Lys Glu Ser
1 5

<210> 227
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54H)

<400> 227

Asp Ala Ser Ser His Glu Ser
1 5

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (L54N)

<400> 228

Asp Ala Ser Ser Asn Glu Ser
1 5

<210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (E55D)

<400> 229

Asp Ala Ser Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 230
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (E55Q)

<400> 230

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 231
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56G)

<400> 231

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gly
1 5

<210> 232
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56T)

<400> 232

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Thr
1 5

<210> 233
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56N)

<400> 233

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Asn
1 5

<210> 234
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56D)

<400> 234

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Asp
1 5

<210> 235
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56Q)

<400> 235

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Gln
1 5

<210> 236
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56P)

<400> 236

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Pro
1 5

<210> 237
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2 (S56E)

<400> 237

Asp Ala Ser Ser Leu Glu Glu
1 5

<210> 238
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (Q89M)

<400> 238

Met Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (Q90G)

<400> 239

Gln Gly Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 240
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (Q90A)

<400> 240

Gln Ala Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 241
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (Q90D)

<400> 241

Gln Asp Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 242
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (Q90E)

<400> 242

Gln Glu Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 243
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (N92E)

<400> 243

Gln Gln Phe Glu Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 244
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> LC CDR3 (S93P)

<400> 244

Gln Gln Phe Asn Pro Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 245
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (S93A)

<400> 245

Gln Gln Phe Asn Ala Tyr Pro Leu Trp Ile Thr
1 5 10

<210> 246
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bT)

<400> 246

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Ile Thr
1 5 10

<210> 247
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bI)

<400> 247

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Ile Ile Thr
1 5 10

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bM)

<400> 248

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Met Ile Thr
1 5 10

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bK)

<400> 249

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Lys Ile Thr
1 5 10

<210> 250
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bN)

<400> 250

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Asn Ile Thr
1 5 10

<210> 251
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bE)

<400> 251

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Glu Ile Thr
1 5 10

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (W95bQ)

<400> 252

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Gln Ile Thr
1 5 10

<210> 253
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (I96L)

<400> 253

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Leu Thr
1 5 10

<210> 254
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97M)

<400> 254

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Met
1 5 10

<210> 255
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97K)

<400> 255

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Lys
1 5 10

<210> 256
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97H)

<400> 256

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile His
1 5 10

<210> 257
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97Y)

<400> 257

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Tyr
1 5 10

<210> 258
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97E)

<400> 258

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Glu
1 5 10

<210> 259
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3 (T97Q)

<400> 259

Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Leu Trp Ile Gln
1 5 10

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 其中Xaa爲Phe或Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 其中Xaa爲Thr、Pro、Ala、Ser、Val、Leu、Ile、Met、His、Phe、Tyr、Asn、Asp、Glu或Gln

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Leu或Met

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 260

Gly Xaa Xaa Phe Asp Asp His Ala Xaa His

1 5 10

<210> 261
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR2

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 其中Xaa爲Ser或Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 其中Xaa爲His或Asn

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Ile或Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (4)..(4)
<223> 其中Xaa爲Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Arg、His或Asn

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> 其中Xaa爲Pro、Thr、Asn、As、Glu、Gln、Ser、His或Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> 其中Xaa爲Pro、Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Arg、His、Phe、
Tyr、Asn、Asp、Arg或Glu

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> 其中Xaa爲Val或Ile

<220>
<221> misc_feature

<222> (8)..(8)
<223> 其中Xaa爲Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Met、Lys、Arg、
His、Phe、Tyr、Asn、Asp、Glu、Arg或Gln

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> 其中Xaa爲Gly、His、Asp或Gln

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(17)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 261

Gly Ile Xaa Trp Xaa Ser Arg Gly Xaa Gly Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa

<210> 262
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(1)
<223> 其中X爲Ser、Thr、Asn、Asp、Glu

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> 其中X爲Lys、Met、Arg或Ser

<220>
<221> misc_feature
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Met、Asn、Glu或Gln

<220>
<221> misc_feature

<222> (4)..(4)
<223> 其中X爲Ala、Ser、Thr、Val、Arg、His、Tyr、Trp、Asn、Glu或Met

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> misc_feature
<222> (12)..(12)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 262

Asp Glu Tyr Xaa Xaa Gly Tyr Tyr Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10

<210> 263
<211> 11
<212> PRT
<213> 食蟹猴(Macaca fascicularis)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中Xaa爲Ser、Thr、Val、Lys、Arg、His、Tyr或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 其中Xaa爲Ala、Ser、Thr或Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Pro、 Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Met、Lys、
Arg、His、Asn、Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 其中Xaa爲Pro、Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Met、

His、Phe、Tyr、Asn、As、Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 其中Xaa爲Pro、Gly、Aal、Ser、Thr、His、Glu、Gln、Met、Asn或Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 其中Xaa爲Pro、Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 其中Xaa爲Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Met、His、Phe、Tyr、Asn、
Asp、Glu或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> 其中Xaa爲Pro或Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> 其中Xaa爲Ala、Leu或Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (10)..(10)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 263

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Ala
1 5 10

<210> 264
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR2

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
<223> 其中Xaa爲Gly、Ala、Ser、Met、His、Asn、Asp、Glu或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 其中Xaa爲
Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Met、His、Phe、Tyr、Asn、
Asp、Glu、Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Ala、Ser、Phe、Tyr、Trp、Asn、Asp、Glu、Arg、Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 其中Xaa爲Pro、Ser、Tyr、Leu、Lys、His或Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 其中Xaa爲Asp、Glu或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 其中Xaa爲Gly、Ser、Thr、Asn、Asp、Gln、Pro、Glu

<220>
<221> misc_feature
<222> (7)..(7)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 264

Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 265
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC CDR3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> 其中Xaa爲Met或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> 其中Xaa爲Gly、Ala、Asp、Glu或Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> 其中Xaa爲Asn或Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> 其中Xaa爲Pro、Ala或Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> 其中Xaa爲Thr、Ile、Met、Lys、Trp、Asn、Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> 其中Xaa爲Leu或Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> 其中Xaa爲Thr、Met、Leu、His、Tyr、Glu或Gly

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(11)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 265

Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Pro Leu Xaa Xaa Xaa
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離之抗體或其抗原結合部分，其與人類IL-7受體之α鏈特異性結合，該抗體或其抗原結合部分包含重鏈CDR1、CDR2及CDR3與輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其中：

(i) 該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列；

(ii) 該重鏈CDR2包含SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列；

(iii) 該重鏈CDR3包含SEQ ID NO: 15中所闡述之胺基酸序列；

(iv) 該輕鏈CDR1包含SEQ ID NO: 16中所闡述之胺基酸序列；

(v) 該輕鏈CDR2包含SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

(vi) 該輕鏈CDR3包含SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該重鏈CDR1包含SEQ ID NO: 31至45任一者中所闡述之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其包含重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)，其中該VH包含SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列且該VL包含SEQ ID NO: 20中所闡述之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項3之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO: 21中所闡述之胺基酸序列且該輕鏈包含SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列。

【請求項5】

如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。

【請求項6】

如請求項5之抗體或其抗原結合部分，其中該抗體為IgG1抗體。

【請求項7】

如請求項6之抗體或其抗原結合部分，其包含無效應IgG1 Fc。

【請求項8】

如請求項1之抗體或其抗原結合部分，其中該其抗原結合部分為Fab、$F(ab')_2$、Fv或scFv。

【請求項9】

一種組合物，其包含如請求項1至8中任一項之抗體或其抗原結合部分及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項10】

一種免疫結合物，其包含與免疫治療劑連接之如請求項1至8中任一項之抗體或其抗原結合部分。

【請求項11】

如請求項10之免疫結合物，其中該免疫治療劑為抗代謝物、烷基化劑、DNA小溝結合劑、DNA嵌入劑、DNA交聯劑、組蛋白脫乙醯基酶抑制劑、核輸出抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓樸異構酶I或II抑制劑、熱休克蛋白抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、抗生素或抗有絲分裂劑。

【請求項12】

一種套組，其包含如請求項1至8中任一項之抗體或其抗原結合部分及使用說明書。

【請求項13】

一種如請求項1至8中任一項之經分離之抗體或其抗原結合部分之用途，其係用於製備抑制有需要之個體之疾病或病況中之IL-7活性之藥物，其中該疾病或病況為：發炎性腸病(IBD)、類風濕性關節炎(RA)、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、狼瘡性腎炎、多發性硬化(MS)、異位性皮炎、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、哮喘、I型糖尿病、冠狀動脈疾病、移植物抗宿主疾病或自體免疫腎炎。

【請求項14】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)。

【請求項15】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為發炎性腸病(IBD)。

【請求項16】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為類風濕性關節炎(RA)。

【請求項17】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為異位性皮炎。

【請求項18】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)。

【請求項19】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為多發性硬化(MS)。

【請求項20】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為潰瘍性結腸炎(UC)。

【請求項21】

如請求項13之用途，其中該疾病或病況為狼瘡性腎炎。

【請求項22】

如請求項13之用途，其中該個體對先前的TNF-α抑制劑療法沒有充份反應，或其中該個體為抗TNF-α不充分反應者。

【請求項23】

如請求項13之用途，其中該藥物係用於與抗TNF-α抗體使用。

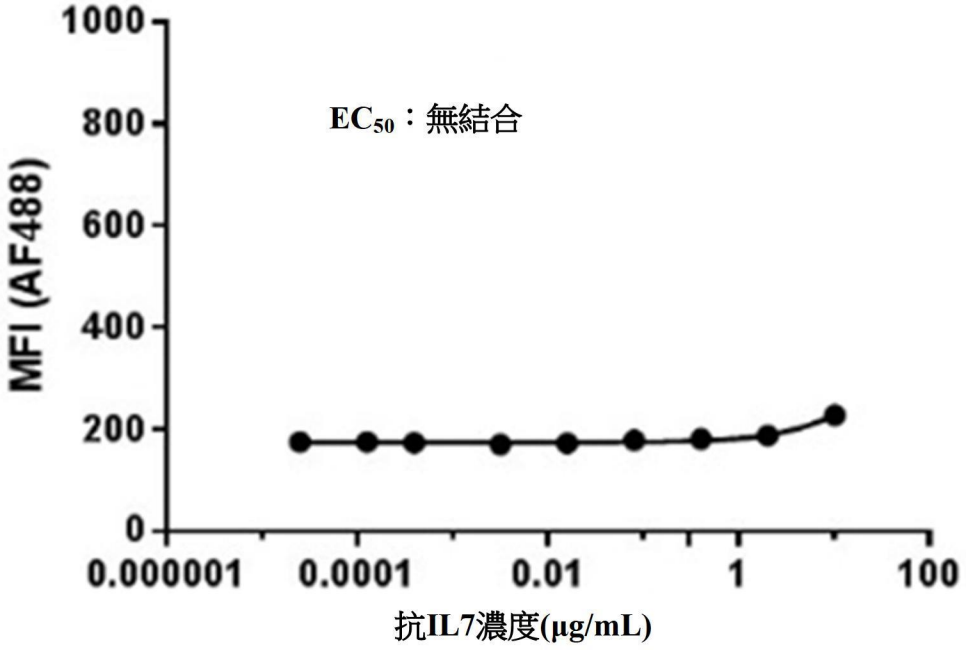
【請求項24】

如請求項13之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係適用於經靜脈內、皮下、肌肉內、皮內或腹膜內投與至該個體。

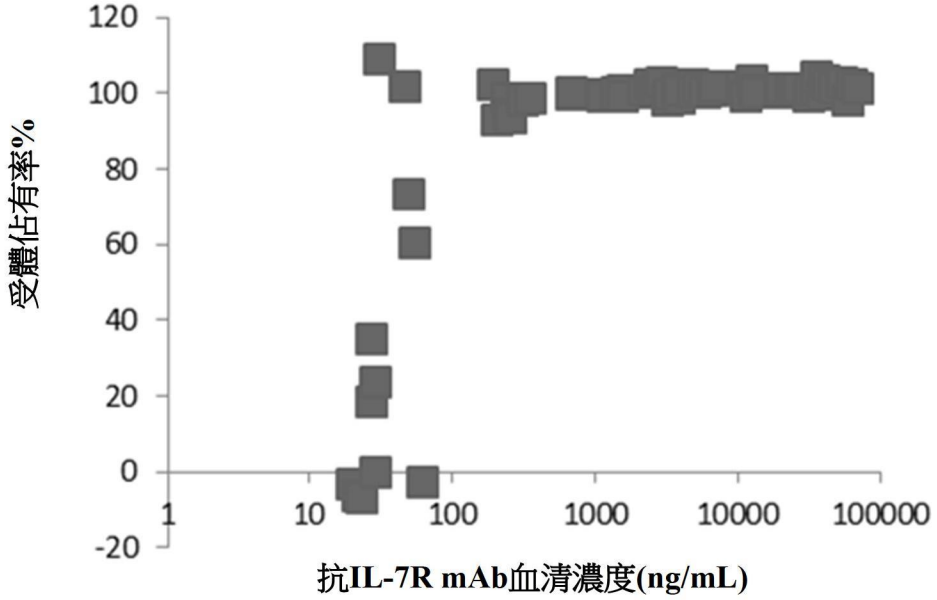
【請求項25】

如請求項13之用途，其中該抗體或其抗原結合部分係適用於經靜脈內或皮下投與至該個體。

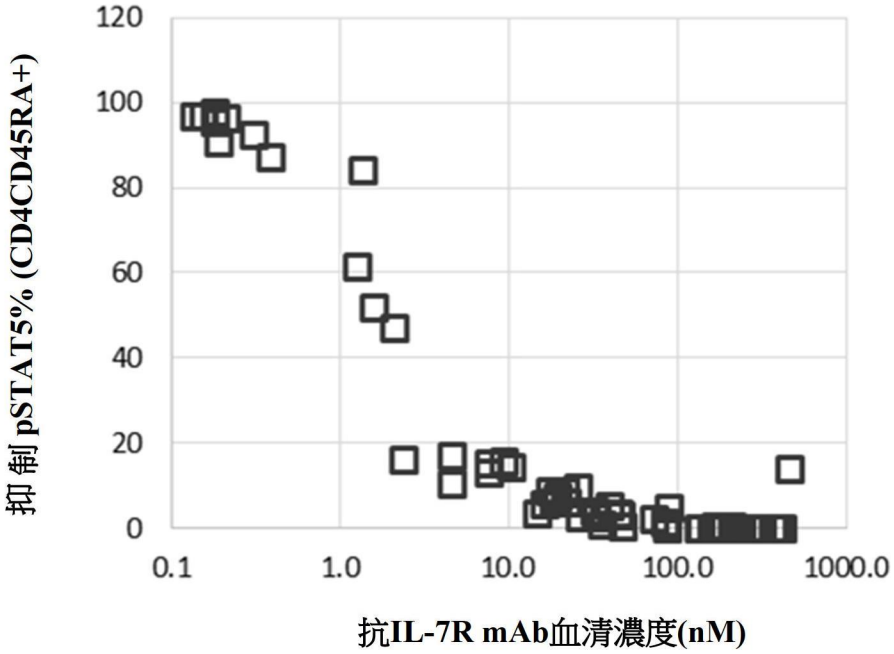
【發明圖式】


1000
800
600
400
200
0
MFI (AF488)
EC50：無結合
0.000001
0.0001
0.01
1
100
抗IL7濃度(μg/mL)

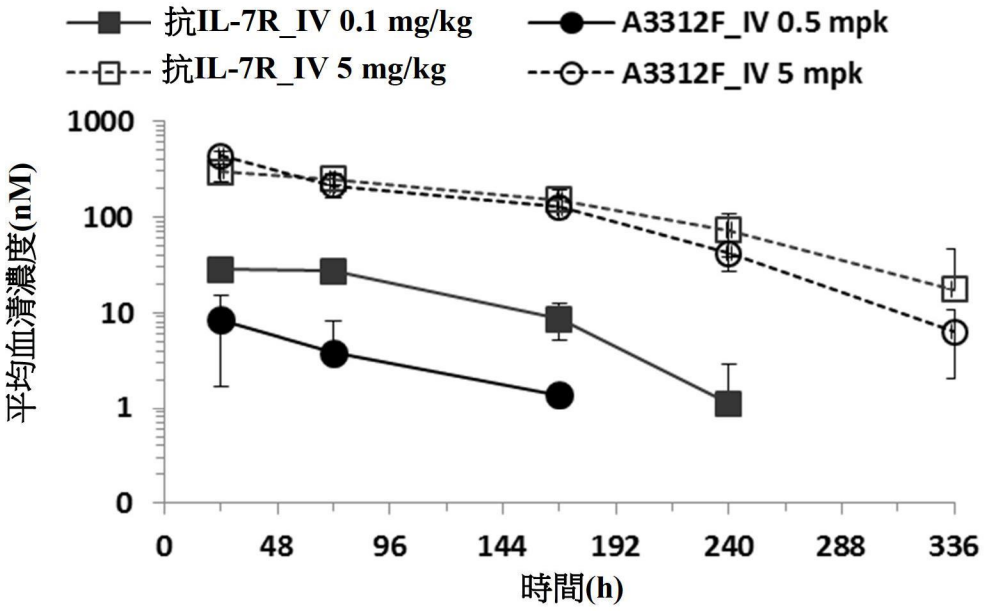
【圖1】


受體佔有率%
120
100
80
60
40
20
0
-20
1
10
100
1000
10000
100000
抗IL-7R mAb血清濃度(ng/mL)

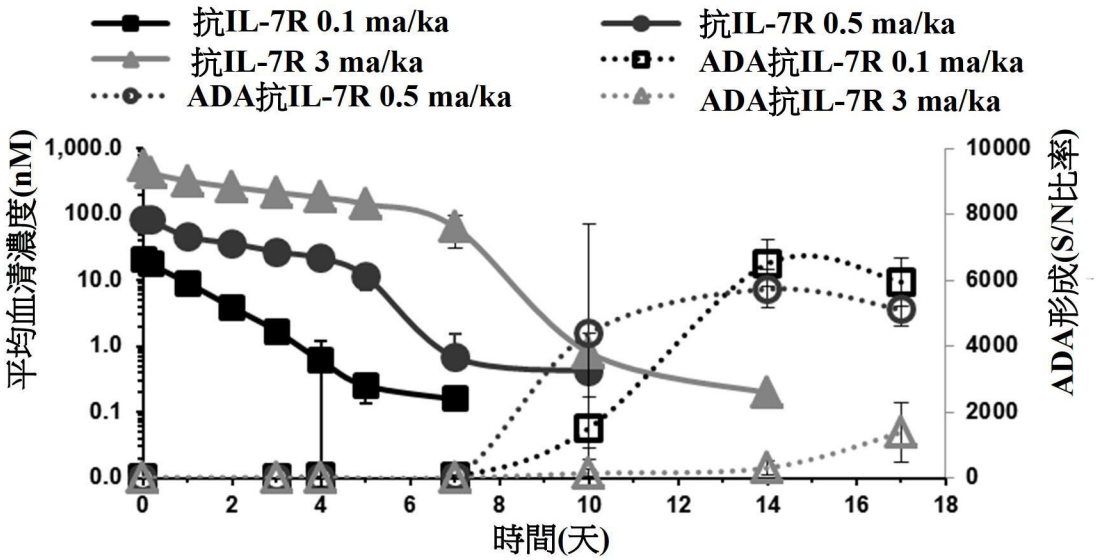
【圖2A】


抑制 pSTAT5% (CD4CD45RA+)
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1.0
10.0
100.0
1000.0
抗IL-7R mAb血清濃度(nM)

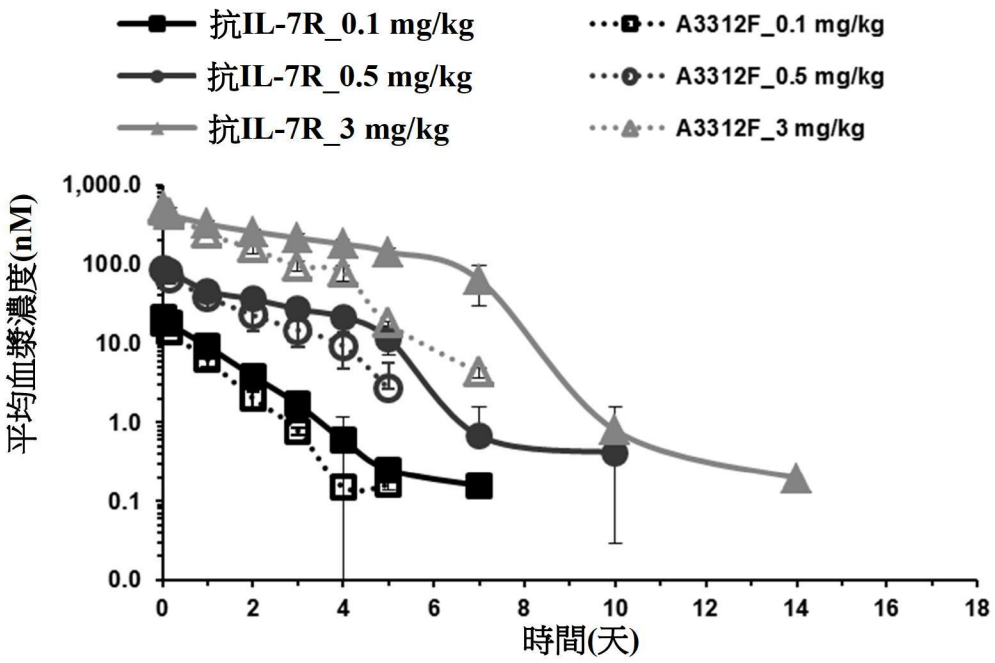
【圖2B】


抗IL-7R_IV 0.1 mg/kg
A3312F_IV 0.5 mpk
抗IL-7R_IV 5 mg/kg
A3312F_IV 5 mpk
平均血清濃度(nM)
1000
100
10
1
0
0
48
96
144
192
240
288
336
時間(h)

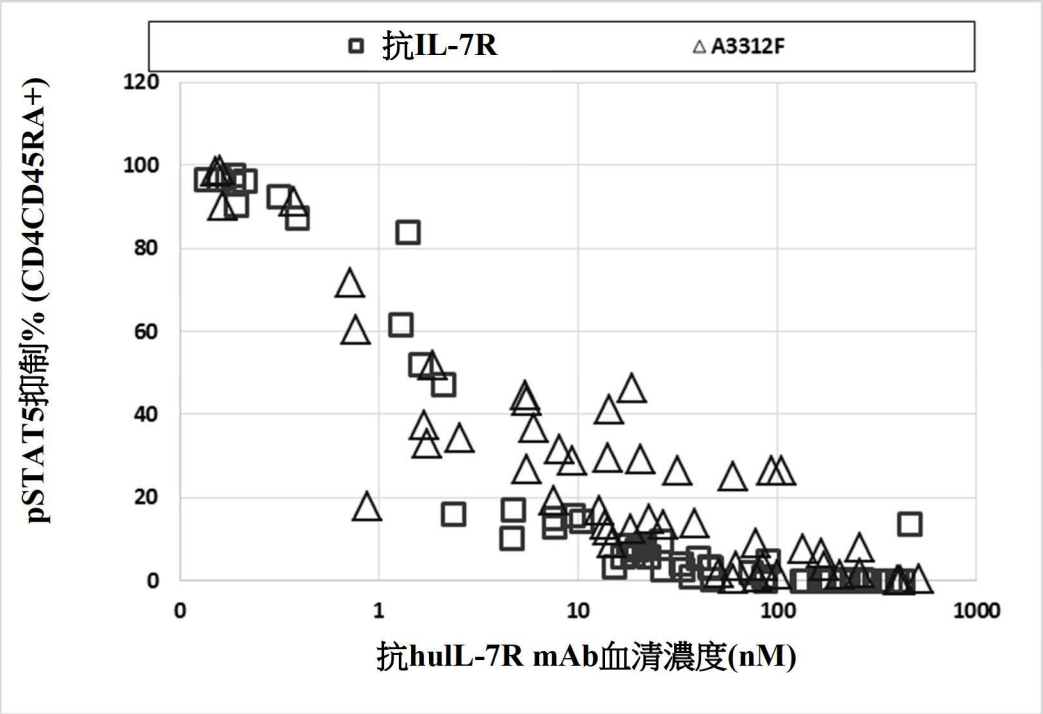
【圖3】


抗IL-7R 0.1 ma/ka
抗IL-7R 0.5 ma/ka
抗IL-7R 3 ma/ka
ADA抗IL-7R 0.1 ma/ka
ADA抗IL-7R 0.5 ma/ka
ADA抗IL-7R 3 ma/ka
平均血清濃度(nM)
1,000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
0.0
ADA形成(S/N比率)
10000
8000
6000
4000
2000
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
時間(天)

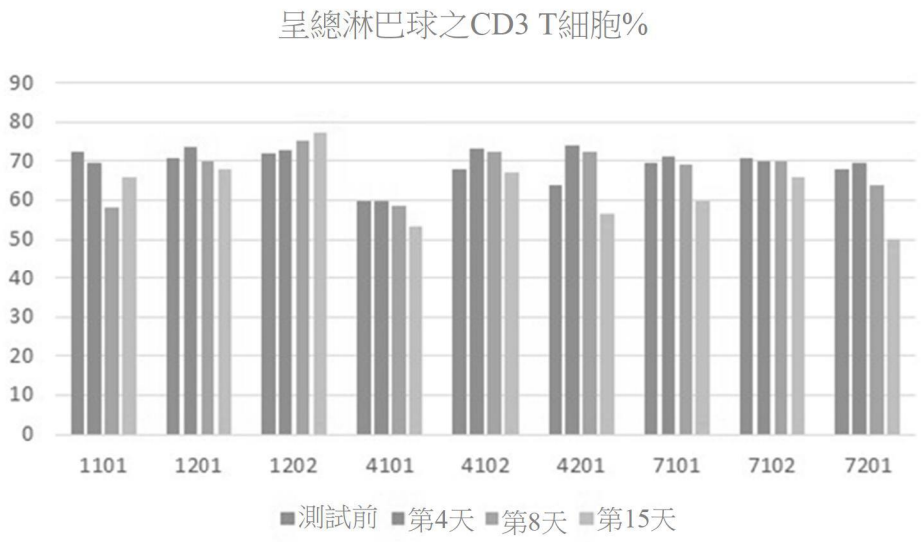
【圖4】


抗IL-7R_0.1 mg/kg
抗IL-7R_0.5 mg/kg
抗IL-7R_3 mg/kg
A3312F_0.1 mg/kg
A3312F_0.5 mg/kg
A3312F_3 mg/kg
平均血漿濃度(nM)
1,000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
0.0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
時間(天)

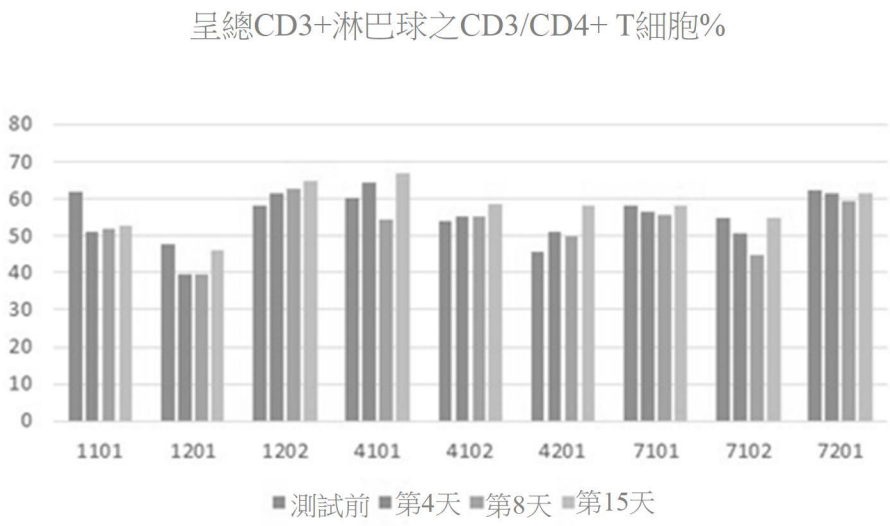
【圖5】


抗IL-7R
A3312F
pSTAT5抑制% (CD4CD45RA+)
120
100
80
60
40
20
0
0
1
10
100
1000
抗hulL-7R mAb血清濃度(nM)

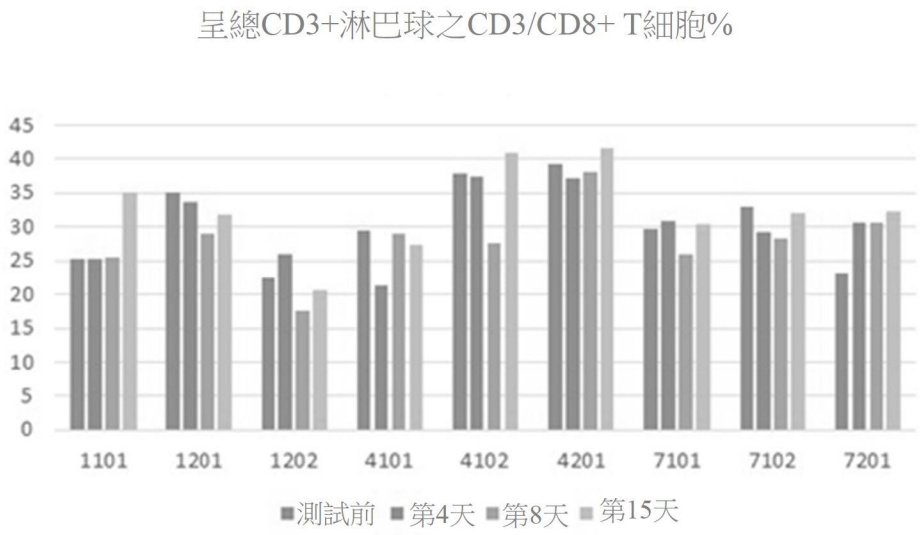
【圖6】


呈總淋巴球之CD3 T細胞%
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1101
1201
1202
4101
4102
4201
7101
7102
7201
測試前
第4天
第8天
第15天

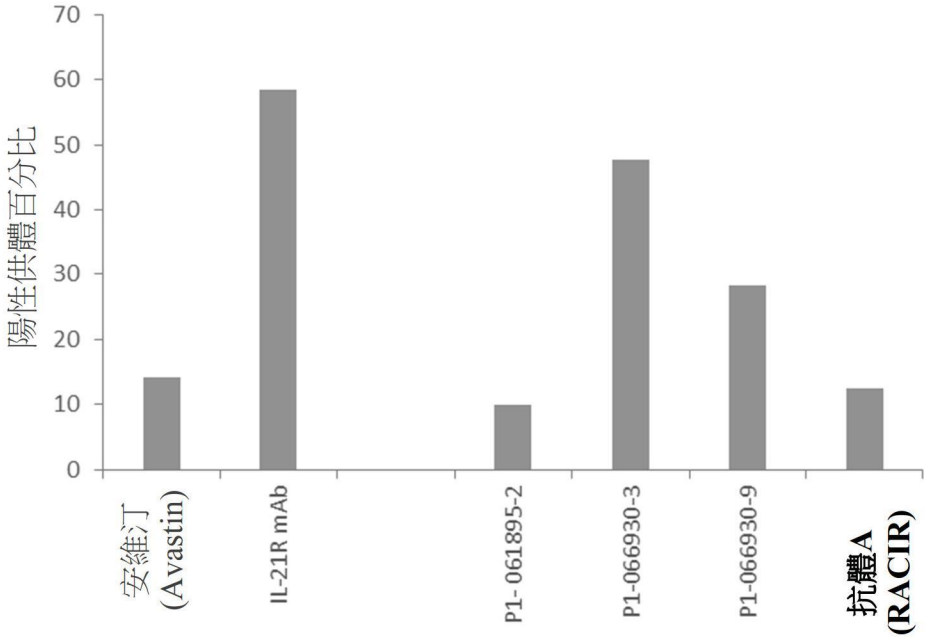
【圖7A】


呈總CD3+淋巴球之CD3/CD4+ T細胞%
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1101
1201
1202
4101
4102
4201
7101
7102
7201
測試前
第4天
第8天
第15天

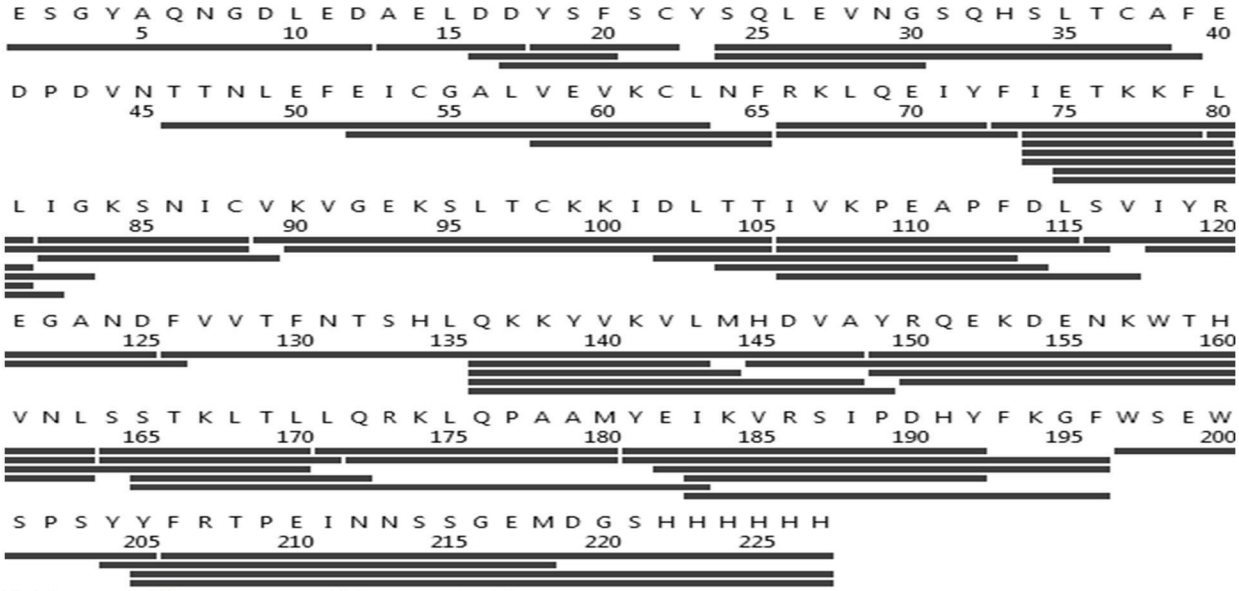
【圖7B】


呈總CD3+淋巴球之CD3/CD8+ T細胞%
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
1101
1201
1202
4101
4102
4201
7101
7102
7201
測試前
第4天
第8天
第15天

【圖7C】

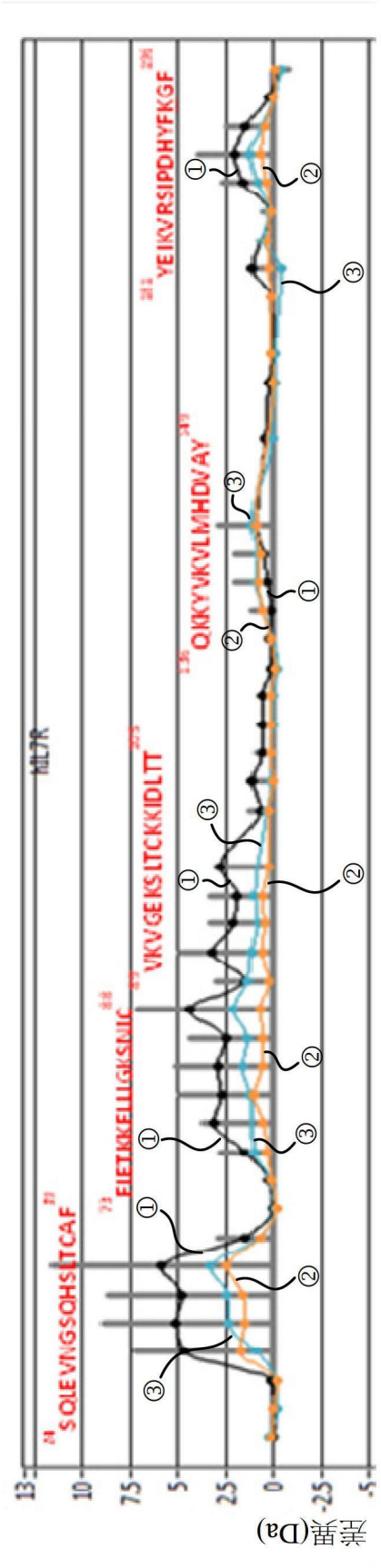

陽性供體百分比
70
60
50
40
30
20
10
0
安維汀
(Avastin)
IL-21R mAb
P1- 061895-2
P1-066930-3
P1-066930-9
抗體A
(RACIR)

【圖8】

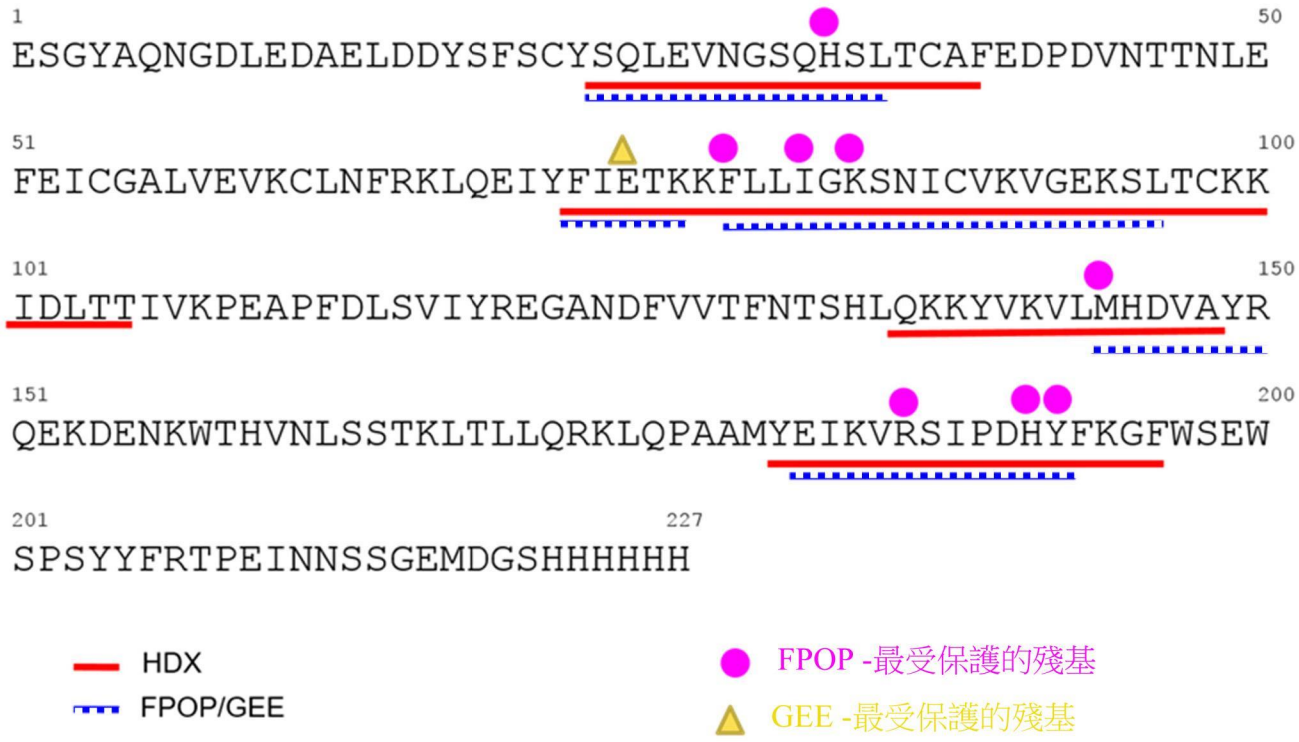


總計：56種肽，97.4%覆蓋，3.04冗餘

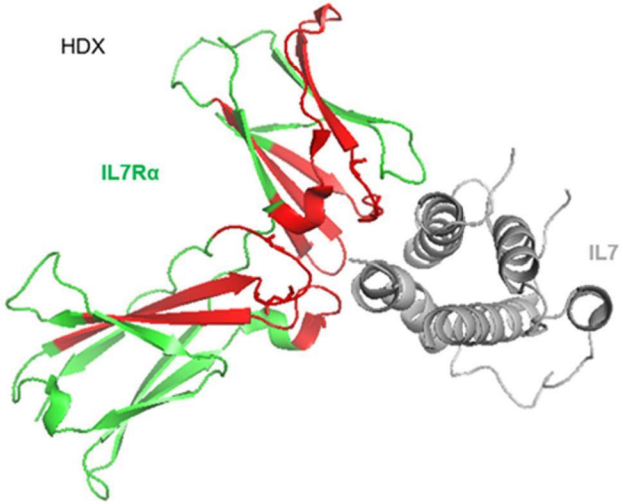
【圖9】


差異(Da)
13
10
7.5
5
2.5
0
-2.5
-5
SQLEVNGSQHSITCAF
EIETKKELLIGKSNIC
VKVGEKSITCKKIDLTT
QKKYVKVLMHDVAY
YEIKVRSIPDHYFKGF
①
②
③

【圖10】


1
50
ESGYAQNGDLEDAELDDYSFSCYSQLEVNGSQHSLTCAFEDPDVNTTNLE
51
100
FEICGALVEVKCLNFRKLQEIYFIETKKFLLIGKSNICVKVGEKSLTCKK
101
150
IDLTTIVKPEAPFDLSVIYREGANDFVVTFNTSHLQKKYVKVLMHDVAYR
151
200
QEKDENKWTHVNLSSTKLTLLQRKLQPAAMYEIKVRSIPDHYFKGFWSEW
201
227
SPSYYFRTPEINNSSGEMDGSHHHHHH
HDX
FPOP/GEE
FPOP -最受保護的殘基
GEE -最受保護的殘基

【圖11A】



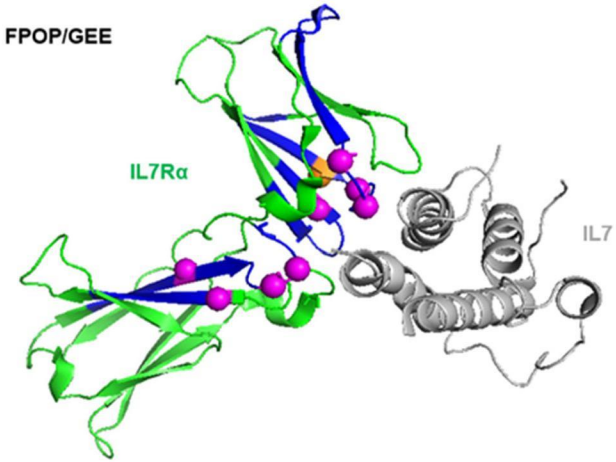
^{24}SQLEVNGSQHSLTCAF^{39}

^{73}FIETKKFLLIGKSNIC^{88}

^{89}VKVGEKSLTCKKIDLTT^{105}

^{136}QKKYVKVLMHDVAY^{149}

^{181}YEIKVRSIPDHYFKGF^{196}



^{24}SQLEVDGSQH^{33}SL^{35}

^{73}FIETKKF^{79} , ^{79}FLLIGK^{84} ,

^{80}LLI^{82}GK^{84}SNICVKVGEKSL^{96}

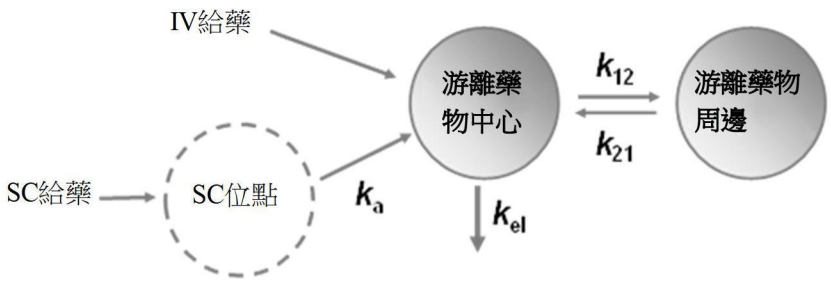
^{144}MHDVAY^{149} ,

^{182}EIKVR^{186}SIPDH^{191}Y^{192}F^{193}

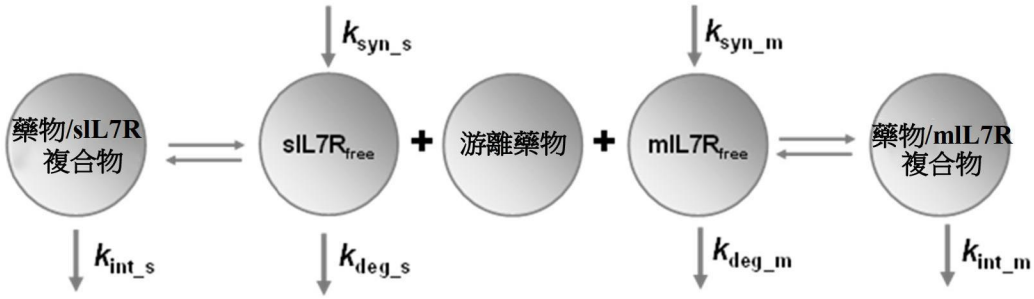
FPOP -最受保護的殘基

GEE -最受保護的殘基

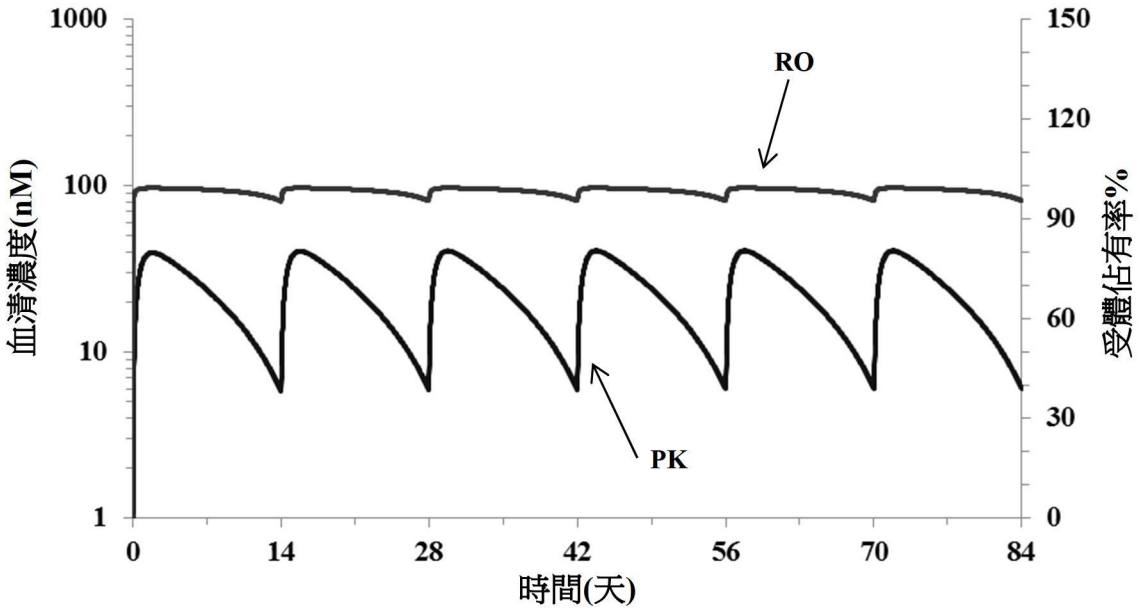
【圖11B】


IV給藥
游離藥物中心
k_{12}
k_{21}
游離藥物周邊
SC給藥
SC位點
k_a
k_{el}

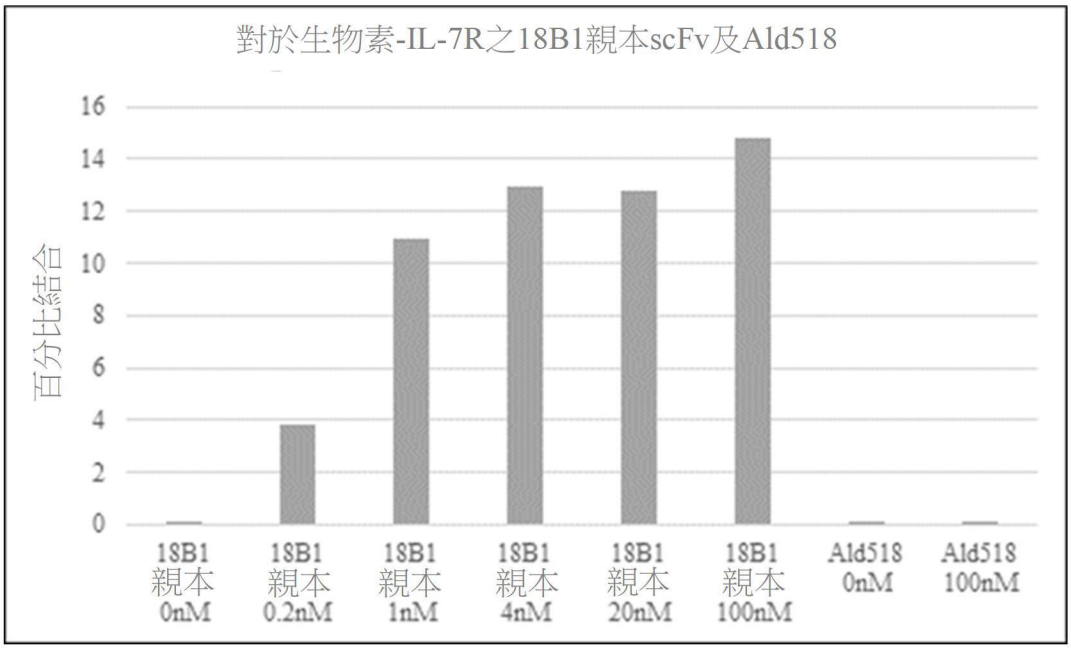
【圖12A】


k_{syn_s}
k_{syn_m}
藥物/sIL7R複合物
$sIL7R_{free}$
游離藥物
$mIL7R_{free}$
藥物/mIL7R複合物
k_{int_s}
k_{deg_s}
k_{deg_m}
k_{int_m}

【圖12B】


1000
100
10
1
血清濃度(nM)
150
120
90
60
30
0
受體佔有率%
RO
PK
0
14
28
42
56
70
84
時間(天)

【圖13】



【圖14A】

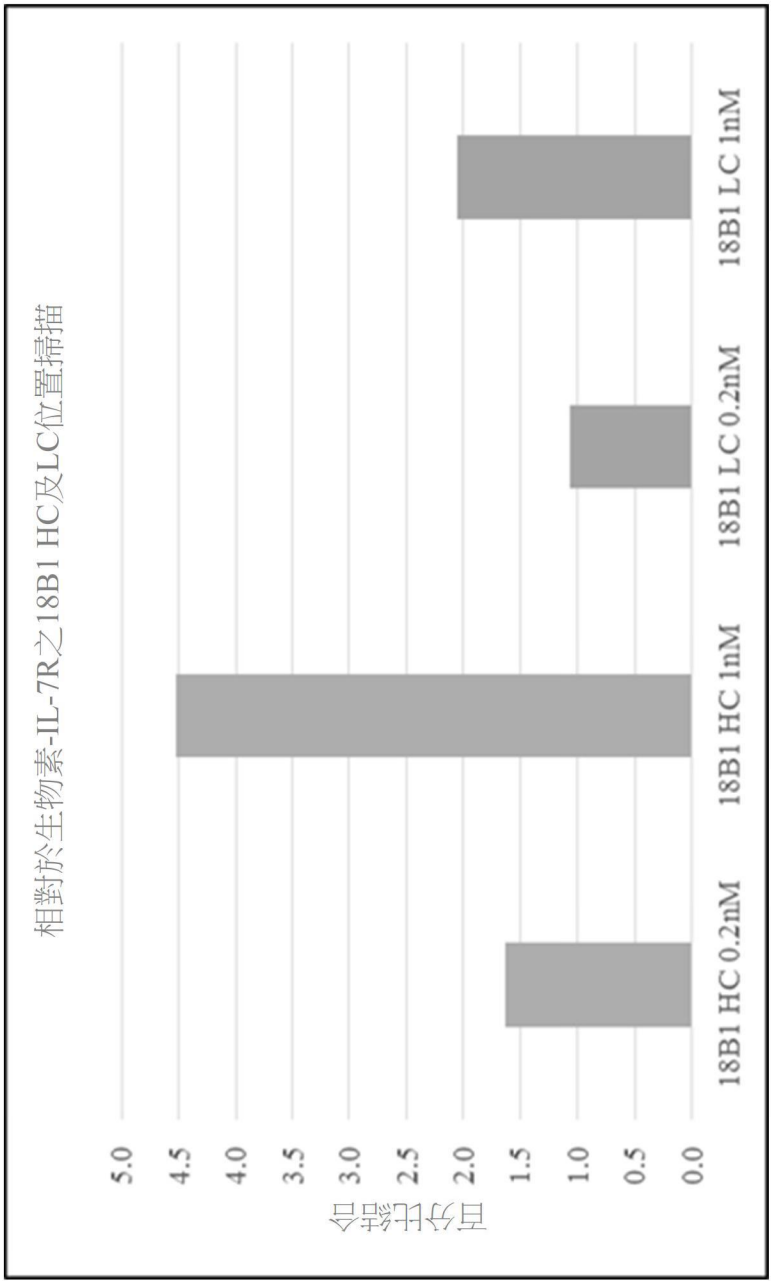
在37℃下之SPR資料：

	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
18B1	3.11e5	4.03e-04	1.3

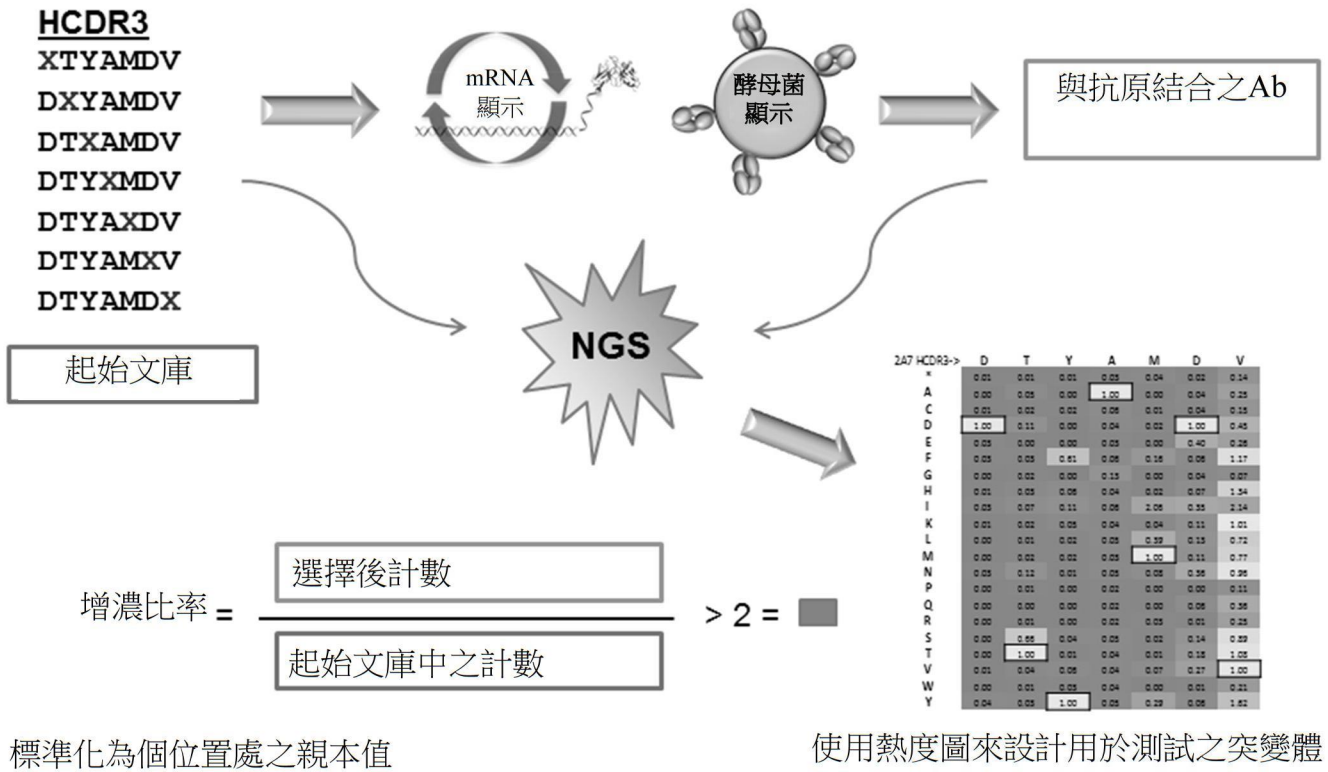
【圖14B】

輕鏈	
LCDR1	24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 R A S Q G I S S A L A
LCDR2	50 51 52 53 54 55 56 D A S S L E S
LCDR3	89 90 91 92 93 94 95 95A 95B 96 97 Q Q F N S Y P L W I T
重鏈	
HCDR1	26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 G F T F D D H A M H
HCDR2	50 51 52 52a 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 G I S W N S R G I G Y A D S V K G
HCDR3	95 96 97 98 99 100 a b c d 101 102 D E Y S R G Y Y V L D V
構架	F89L

【圖15】


相對於生物素-IL-7R之18B1 HC及LC位置掃描
百分比結合
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
18B1 HC 0.2nM
18B1 HC 1nM
18B1 LC 0.2nM
18B1 LC 1nM

【圖16】


HCDR3
XTYAMDV
DXYAMDV
DTXAMDV
DTYXMDV
DTYAXDV
DTYAMXV
DTYAMDX
起始文庫
mRNA
顯示
酵母菌
顯示
與抗原結合之Ab
NGS
增濃比率 =
選擇後計數
起始文庫中之計數
> 2 =
2A7 HCDR3->
D T Y A M D V
標準化為個位置處之親本值
使用熱度圖來設計用於測試之突變體

【圖17A】

親本之序列

胺基酸在
序列中之位置

輸入胺基酸	G	Y	S	F	T	S	Y	W	I	G
	26	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**
*	0.08	0.28	0.07	0.06	0.09	0.03	0.62	0.12	0.21	0.15
P	1.18	1.54	1.65	0.27	1.79	0.85	0.23	0.09	0.16	0.15
G	1.00	1.11	1.33	0.28	1.98	0.67	1.61	0.23	0.20	1.00
A	1.20	1.50	1.30	0.49	1.83	0.55	1.70	0.11	0.63	1.59
C	0.31	0.28	0.41	0.20	0.59	0.18	0.43	0.17	0.34	0.19
S	1.16	1.40	1.00	0.29	1.75	1.00	2.13	0.12	0.37	2.25
T	0.97	1.44	1.07	0.43	1.00	0.94	1.13	0.11	1.24	1.49
V	0.71	1.08	0.98	0.69	0.90	0.18	0.47	0.11	1.08	0.27
L	0.87	0.98	1.19	0.54	1.32	0.21	0.61	0.11	1.63	0.13
I	0.67	0.90	0.89	0.62	0.92	0.13	0.24	0.11	1.00	0.29
M	0.96	1.12	1.08	0.97	1.27	0.36	1.27	0.12	1.31	0.79
K	1.04	1.40	1.45	0.16	1.68	2.03	0.67	0.16	0.34	0.14
R	1.04	1.13	1.28	0.15	1.66	1.75	0.91	0.12	0.17	0.15
H	1.14	1.42	1.31	0.35	1.38	1.55	1.93	0.11	1.48	0.15
F	0.85	1.32	0.96	1.00	1.20	0.16	0.98	0.24	0.57	0.09
Y	0.88	1.00	0.96	0.93	1.25	0.51	1.00	0.10	1.28	0.10
W	0.67	1.11	1.29	1.42	1.10	0.27	1.15	1.00	0.53	0.14
N	1.33	1.20	1.47	0.24	1.66	2.00	1.97	0.10	0.63	1.06
D	1.29	1.67	1.90	0.36	1.91	2.35	2.89	0.12	0.18	0.19
E	1.42	1.89	1.29	0.27	1.61	2.04	2.26	0.09	0.11	0.16
Q	1.22	1.44	1.38	0.22	1.67	1.67	1.54	0.09	0.40	0.32

所有可能
的胺基酸位置

親本增濃比率 標準化為**1.00**

熱度圖色鍵

2	良好突變
1.75	
1.5	
1.25	
1	中性突變
0.75	
0.5	
0.25	
0.01	不好突變

【圖17B】

0.2 nM

生殖系	_	_	_	_	N	_				_	_
親本	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Norn之計數											
	89	**90**	**91**	**92**	**93**	**94**	**95**	**95a**	**95b**	**96**	**97**
*	0.06	0.30	0.00	0.07	0.01	0.06	0.00	0.00	0.30	0.01	0.03
P	0.03	0.20	0.01	0.02	2.06	0.01	1.00	0.12	0.02	0.01	0.08
G	0.04	1.28	0.01	0.27	0.29	0.01	0.02	0.01	0.46	0.02	0.92
A	0.07	1.63	0.05	0.34	1.84	0.00	0.03	0.01	0.88	0.05	0.95
C	0.08	0.35	0.05	0.41	0.13	0.02	0.03	0.02	0.92	0.05	0.13
S	0.07	0.40	0.04	0.74	1.00	0.01	0.05	0.02	0.94	0.06	0.70
T	0.10	0.08	0.04	0.44	0.16	0.01	0.08	0.01	1.03	0.02	1.00
V	0.02	0.28	0.05	0.24	0.94	0.01	0.02	0.08	0.99	0.51	0.83
L	0.21	0.17	0.06	0.22	0.02	0.01	0.05	1.00	0.93	1.29	0.99
I	0.02	0.21	0.05	0.28	0.12	0.02	0.02	0.02	1.05	1.00	0.84
M	1.15	0.57	0.06	0.53	0.02	0.02	0.02	0.44	1.08	0.35	1.08
K	0.70	0.12	0.01	0.38	0.01	0.00	0.02	0.00	1.03	0.02	1.05
R	0.03	0.13	0.01	0.46	0.04	0.01	0.03	0.12	0.91	0.02	0.96
H	0.64	0.24	0.02	0.77	0.02	0.02	0.16	0.00	0.67	0.02	1.00
F	0.25	0.04	1.00	0.51	0.03	0.08	0.02	0.46	0.86	0.02	0.87
Y	0.03	0.04	0.04	0.34	0.02	1.00	0.03	0.02	0.75	0.02	1.00
W	0.43	0.40	0.15	0.34	0.02	0.03	0.03	0.02	1.00	0.03	0.69
N	0.03	0.59	0.01	1.00	0.36	0.00	0.01	0.02	1.09	0.02	0.81
D	0.04	1.03	0.01	0.73	0.02	0.01	0.02	0.01	0.85	0.02	0.76
E	0.14	1.25	0.02	1.04	0.02	0.02	0.03	0.00	1.21	0.02	1.06
Q	1.00	1.00	0.01	0.75	0.01	0.01	0.03	0.16	1.14	0.01	1.01

1 nM

生殖系	_	_	_	_	N	_				_	_
親本	Q	Q	F	N	S	Y	P	L	W	I	T
Norn之計數											
	89	**90**	**91**	**92**	**93**	**94**	**95**	**95a**	**95b**	**96**	**97**
*	0.06	0.33	0.00	0.07	0.01	0.09	0.01	0.00	0.23	0.01	0.03
P	0.02	0.25	0.01	0.01	1.56	0.01	1.00	0.11	0.00	0.01	0.11
G	0.07	1.33	0.01	0.39	0.38	0.01	0.01	0.01	0.62	0.01	0.88
A	0.14	1.59	0.08	0.46	1.42	0.01	0.03	0.01	0.90	0.08	0.87
C	0.11	0.55	0.05	0.40	0.11	0.01	0.02	0.01	0.88	0.07	0.10
S	0.12	0.59	0.06	0.81	1.00	0.01	0.04	0.00	0.97	0.11	0.72
T	0.16	0.13	0.09	0.52	0.17	0.00	0.08	0.00	1.02	0.02	1.00
V	0.02	0.42	0.07	0.27	0.90	0.02	0.02	0.05	0.97	0.57	0.75
L	0.33	0.27	0.08	0.27	0.01	0.01	0.05	1.00	0.95	1.00	0.83
I	0.01	0.33	0.03	0.29	0.12	0.02	0.03	0.05	0.99	1.00	0.73
M	1.16	0.75	0.11	0.56	0.02	0.00	0.02	0.47	1.04	0.43	0.94
K	0.84	0.14	0.00	0.46	0.01	0.00	0.01	0.00	1.02	0.01	0.91
R	0.02	0.18	0.01	0.53	0.04	0.01	0.02	0.12	0.97	0.01	0.85
H	0.66	0.32	0.01	0.81	0.01	0.04	0.14	0.01	0.71	0.01	0.82
F	0.37	0.07	1.00	0.56	0.03	0.09	0.01	0.52	0.92	0.01	0.79
Y	0.04	0.07	0.03	0.42	0.01	1.00	0.02	0.01	0.82	0.01	0.83
W	0.52	0.59	0.23	0.39	0.01	0.04	0.01	0.01	1.00	0.02	0.64
N	0.02	0.75	0.01	1.00	0.45	0.00	0.00	0.00	1.09	0.01	0.77
D	0.04	1.00	0.01	0.78	0.02	0.02	0.01	0.00	0.90	0.01	0.70
E	0.23	1.20	0.01	1.07	0.02	0.01	0.03	0.00	1.12	0.01	0.99
Q	1.00	1.00	0.01	0.82	0.01	0.00	0.01	0.09	1.09	0.01	0.92

【圖18A】

0.2 nM

生殖系	_			_	S	_	_	_	G	M	_	_
親本	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	V
Norn之計數												
	95	**96**	**97**	**98**	**99**	**100**	**100a**	**100b**	**100c**	**100d**	**101**	**102**
*	0.00	0.00	0.22	0.02	0.01	0.00	0.43	0.09	0.00	0.00	0.00	0.08
P	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00	0.00	0.02	0.08	0.02	0.15
G	0.06	0.03	0.01	0.66	0.64	1.00	0.09	0.01	1.46	0.01	0.02	0.90
A	0.03	0.01	0.02	0.59	0.53	0.01	0.34	0.00	1.70	0.03	0.02	1.19
C	0.01	0.09	0.07	0.30	0.19	0.15	0.21	0.01	0.25	0.03	0.02	0.71
S	0.01	0.01	0.03	1.00	0.93	0.03	0.12	0.01	1.64	0.01	0.01	1.04
T	0.00	0.01	0.81	1.01	0.85	0.01	0.11	0.01	1.62	0.02	0.01	1.07
V	0.05	0.01	0.75	0.02	0.24	0.04	0.26	0.07	1.00	0.11	0.02	1.00
L	0.01	0.01	0.02	0.28	1.08	0.02	0.76	0.11	0.64	1.00	0.01	0.78
I	0.02	0.02	0.13	0.02	0.69	0.02	0.32	0.01	0.38	0.23	0.01	0.87
M	0.01	0.01	0.01	0.82	1.15	0.01	0.08	0.01	1.13	0.45	0.01	0.94
K	0.02	0.02	0.02	0.04	0.65	0.01	0.11	0.01	0.05	0.02	0.01	0.93
R	0.01	0.01	0.00	0.10	1.00	0.02	0.11	0.01	0.31	0.06	0.01	1.03
H	0.04	0.01	0.05	0.31	0.81	0.01	0.16	0.00	0.11	0.01	0.05	1.18
F	0.01	0.02	0.04	0.42	0.72	0.02	0.38	0.01	0.24	0.28	0.01	0.82
Y	0.11	0.01	1.00	0.22	0.58	0.02	1.00	1.00	0.18	0.02	0.01	1.13
W	0.01	0.01	0.01	0.19	0.86	0.02	0.55	0.01	0.27	0.02	0.02	1.00
N	0.05	0.09	0.09	1.44	0.69	0.01	0.14	0.01	1.01	0.01	0.15	1.18
D	1.00	0.18	0.37	1.19	0.25	0.04	0.05	0.01	0.48	0.01	1.00	0.77
E	0.40	1.00	0.05	1.07	0.31	0.01	0.05	0.01	1.41	0.01	0.44	1.55
Q	0.00	0.02	0.01	0.44	0.93	0.01	0.12	0.01	1.32	0.06	0.05	1.18

1 nM

生殖系	_			_	S	_	_	_	G	M	_	_
親本	D	E	Y	S	R	G	Y	Y	V	L	D	V
Norn之計數												
	95	**96**	**97**	**98**	**99**	**100**	**100a**	**100b**	**100c**	**100d**	**101**	**102**
*	0.00	0.01	0.20	0.02	0.01	0.01	0.44	0.11	0.00	0.01	0.00	0.08
P	0.00	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.07	0.04	0.30
G	0.06	0.06	0.01	0.84	0.78	1.00	0.18	0.00	1.39	0.01	0.02	0.99
A	0.02	0.01	0.02	0.71	0.70	0.01	0.51	0.00	1.39	0.05	0.03	1.16
C	0.00	0.09	0.08	0.34	0.24	0.16	0.30	0.01	0.19	0.02	0.01	0.71
S	0.00	0.01	0.04	1.00	1.02	0.02	0.21	0.00	1.47	0.00	0.01	1.04
T	0.00	0.01	0.90	1.08	0.97	0.01	0.20	0.00	1.40	0.02	0.00	1.08
V	0.05	0.00	0.89	0.04	0.38	0.03	0.44	0.14	1.00	0.19	0.01	1.00
L	0.00	0.00	0.03	0.46	1.09	0.01	0.87	0.21	0.78	1.00	0.01	0.92
I	0.01	0.01	0.24	0.04	0.79	0.00	0.48	0.01	0.53	0.35	0.01	0.91
M	0.00	0.01	0.00	0.94	1.02	0.00	0.18	0.00	1.16	0.64	0.01	1.15
K	0.00	0.01	0.02	0.07	0.83	0.01	0.23	0.00	0.08	0.01	0.01	0.93
R	0.00	0.00	0.00	0.11	1.00	0.01	0.24	0.00	0.47	0.05	0.00	1.11
H	0.04	0.02	0.05	0.46	0.92	0.00	0.26	0.00	0.16	0.00	0.13	1.05
F	0.01	0.01	0.05	0.59	0.82	0.01	0.61	0.01	0.33	0.43	0.01	0.94
Y	0.09	0.01	1.00	0.37	0.74	0.01	1.00	1.00	0.35	0.03	0.01	1.16
W	0.01	0.00	0.01	0.30	0.86	0.01	0.79	0.00	0.43	0.01	0.01	0.97
N	0.06	0.16	0.12	1.35	0.83	0.00	0.33	0.00	1.07	0.01	0.26	1.15
D	1.00	0.28	0.38	1.13	0.38	0.04	0.08	0.01	0.59	0.01	1.00	0.72
E	0.37	1.00	0.03	0.97	0.53	0.00	0.09	0.00	1.26	0.01	0.53	1.39
Q	0.00	0.02	0.00	0.61	0.98	0.01	0.20	0.01	1.33	0.07	0.11	1.27

【圖18B】

0.2 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
親本	R	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
Norn之計數											
	24	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**
*	0.08	0.05	0.03	0.53	0.03	0.04	0.03	0.00	0.01	0.07	0.03
P	0.28	0.74	1.27	1.28	1.41	1.60	0.40	0.52	1.95	0.94	0.18
G	0.68	0.71	1.22	1.06	1.00	1.41	0.26	0.46	0.25	0.63	0.67
A	0.91	1.00	1.32	1.27	1.05	1.44	0.70	0.61	1.00	1.05	1.00
C	0.64	0.91	0.54	0.90	0.89	0.50	0.42	0.23	0.17	0.43	0.15
S	1.17	1.12	1.00	1.17	1.02	1.29	1.00	1.00	0.61	0.57	0.27
T	1.00	1.11	1.25	1.22	1.20	1.43	1.13	0.52	0.45	0.72	0.71
V	1.00	1.00	1.15	1.11	0.92	1.43	1.09	0.87	0.40	0.96	0.93
L	0.73	0.58	1.11	1.08	0.96	1.06	1.04	0.52	0.47	1.00	0.15
I	0.96	0.54	1.06	1.08	0.97	1.00	1.01	0.85	0.35	0.82	0.57
M	0.84	0.45	1.18	1.05	0.95	0.97	1.12	0.56	0.55	0.80	0.47
K	1.02	0.17	1.35	0.85	0.74	0.25	0.34	0.11	0.38	0.20	0.14
R	1.00	0.18	1.24	0.64	0.76	0.37	0.40	0.13	0.70	0.21	0.14
H	1.10	0.47	1.09	1.27	1.07	0.50	1.20	0.50	0.36	0.32	0.04
F	0.91	0.58	0.90	1.02	0.85	0.86	1.15	0.68	0.31	0.67	0.03
Y	1.03	0.44	0.92	1.06	0.87	0.86	1.03	0.70	0.53	0.47	0.11
W	0.70	0.60	0.91	0.77	0.63	0.64	0.73	0.43	0.53	0.48	0.04
N	0.92	0.90	1.05	1.09	0.94	1.03	1.07	0.55	0.25	0.37	0.04
D	0.41	0.31	0.91	1.36	0.98	0.69	1.53	0.26	0.66	0.21	0.03
E	0.69	0.27	1.28	1.41	1.31	0.75	1.59	0.19	0.22	0.22	0.19
Q	0.96	0.35	1.30	1.00	1.19	0.71	1.14	0.40	0.55	0.38	0.16

1 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_	_
親本	R	A	S	Q	G	I	S	S	A	L	A
Norn之計數											
	24	**25**	**26**	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**
*	0.07	0.06	0.02	0.50	0.04	0.03	0.04	0.00	0.03	0.06	0.02
P	0.30	0.66	1.09	1.26	1.43	1.26	0.52	0.61	1.54	0.98	0.20
G	0.71	0.77	1.07	1.11	1.00	1.21	0.39	0.57	0.38	0.65	0.75
A	0.95	1.00	1.14	1.33	1.12	1.17	0.78	0.69	1.00	0.97	1.00
C	0.62	0.77	0.47	0.87	0.89	0.49	0.41	0.27	0.20	0.49	0.21
S	1.22	1.09	1.00	1.20	1.12	1.11	1.00	1.00	0.75	0.57	0.42
T	1.08	1.04	1.10	1.21	1.21	1.25	1.11	0.68	0.56	0.75	0.78
V	1.09	0.97	0.97	1.16	0.95	1.22	1.02	0.82	0.49	1.09	0.91
L	0.79	0.62	0.91	1.07	0.98	1.03	0.96	0.57	0.53	1.00	0.22
I	1.03	0.52	0.87	1.07	0.93	1.00	0.98	0.80	0.45	0.94	0.61
M	0.84	0.57	1.02	1.14	1.05	0.97	1.06	0.55	0.68	0.89	0.60
K	1.06	0.20	1.24	0.95	0.88	0.30	0.52	0.17	0.54	0.25	0.19
R	1.00	0.23	1.09	0.78	0.85	0.45	0.53	0.19	0.84	0.29	0.21
H	1.14	0.56	0.94	1.28	1.16	0.66	1.22	0.65	0.51	0.38	0.06
F	0.87	0.60	0.72	1.01	0.91	0.87	1.04	0.63	0.37	0.69	0.03
Y	1.03	0.47	0.81	1.09	0.98	0.82	0.95	0.68	0.65	0.50	0.20
W	0.71	0.55	0.71	0.76	0.72	0.62	0.69	0.39	0.55	0.55	0.03
N	0.99	0.73	0.98	1.15	1.09	0.99	1.10	0.64	0.34	0.42	0.05
D	0.44	0.38	0.83	1.31	1.06	0.77	1.46	0.33	0.78	0.24	0.03
E	0.67	0.30	1.12	1.35	1.18	0.77	1.45	0.28	0.36	0.26	0.27
Q	0.95	0.44	1.17	1.00	1.18	0.74	1.18	0.57	0.72	0.47	0.24

【圖18C】

0.2 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	_
親本	D	A	S	S	L	E	S
Norn之計數							
	50	**51**	**52**	**53**	**54**	**55**	**56**
*	0.10	0.08	0.09	0.07	0.12	0.08	0.08
P	0.31	0.83	0.87	0.92	1.08	0.98	0.98
G	0.54	1.04	1.12	0.96	0.92	0.87	1.06
A	0.30	1.01	1.09	1.07	0.99	0.23	0.96
C	0.21	0.44	0.76	0.62	0.72	0.43	0.73
S	0.84	1.14	1.01	1.01	1.03	0.87	1.01
T	0.76	0.90	1.06	0.90	1.06	0.93	1.00
V	0.46	0.84	1.10	0.70	0.96	0.41	0.82
L	0.42	0.82	0.95	0.99	1.01	0.85	0.96
I	0.32	0.83	0.99	0.61	0.99	0.80	0.81
M	0.60	1.01	1.06	0.90	0.97	0.59	0.95
K	0.68	0.92	0.92	0.31	1.04	0.74	0.85
R	0.73	0.97	0.89	0.37	0.88	0.50	0.85
H	0.67	1.06	1.04	0.88	1.02	0.70	0.99
F	0.49	0.88	1.06	1.18	0.88	0.59	0.93
Y	0.68	0.88	1.06	1.18	0.86	0.49	0.99
W	0.70	0.90	0.99	1.41	0.82	0.07	0.93
N	0.36	1.12	1.07	1.04	1.04	0.90	1.05
D	1.01	1.11	1.23	1.08	0.85	1.00	1.07
E	0.97	1.10	1.33	1.10	0.85	1.01	0.97
Q	0.85	1.14	1.01	0.78	0.97	0.98	1.02

1 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	_
親本	D	A	S	S	L	E	S
Norn之計數							
	50	**51**	**52**	**53**	**54**	**55**	**56**
*	0.10	0.07	0.10	0.07	0.13	0.07	0.06
P	0.36	0.79	0.82	0.88	1.05	0.98	1.04
G	0.62	1.07	1.06	0.91	0.87	0.90	1.01
A	0.34	1.01	1.05	1.04	0.95	0.30	0.98
C	0.21	0.43	0.71	0.67	0.66	0.47	0.71
S	0.84	1.12	1.01	1.01	0.97	0.93	1.01
T	0.71	0.97	1.07	0.96	1.01	0.95	1.02
V	0.42	0.89	1.12	0.77	0.94	0.51	0.83
L	0.42	0.75	0.90	1.00	1.01	0.87	0.95
I	0.28	0.89	0.99	0.71	0.95	0.85	0.84
M	0.63	0.99	1.04	0.93	0.89	0.64	0.92
K	0.70	0.91	0.95	0.38	0.98	0.83	0.88
R	0.74	0.93	0.88	0.44	0.91	0.60	0.90
H	0.69	1.00	1.01	0.90	0.96	0.76	0.97
F	0.45	0.83	0.96	1.13	0.83	0.66	0.93
Y	0.66	0.83	1.00	1.13	0.80	0.57	0.98
W	0.66	0.81	0.92	1.15	0.74	0.08	0.91
N	0.43	1.13	1.03	1.00	0.98	0.95	1.04
D	1.01	1.06	1.12	1.02	0.81	1.00	1.04
E	0.97	1.04	1.23	1.08	0.83	1.01	1.00
Q	0.86	1.06	0.97	0.86	0.91	1.02	1.05

【圖18D】

0.2 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	Y	_	_	_
親本	G	F	T	F	D	D	H	A	M	H
Norn之計數										
	26	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**
*	0.02	0.01	0.00	0.01	0.05	0.02	0.00	0.00	0.02	0.02
P	0.03	0.02	1.44	0.01	0.14	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02
G	1.00	0.03	0.72	0.01	0.22	0.02	0.01	0.01	0.04	0.02
A	0.47	0.05	1.25	0.01	0.30	0.02	0.01	1.00	0.08	0.01
C	0.21	0.03	0.74	0.03	0.31	0.02	0.02	0.02	0.09	0.02
S	0.41	0.03	0.90	0.03	0.31	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02
T	0.19	0.04	1.00	0.03	0.14	0.01	0.01	0.01	0.15	0.01
V	0.20	0.13	1.19	0.06	0.24	0.04	0.01	0.01	0.31	0.01
L	0.35	0.09	1.35	0.13	0.18	0.02	0.04	0.01	0.88	0.01
I	0.18	0.12	1.43	0.08	0.14	0.01	0.01	0.02	0.48	0.01
M	0.43	0.26	1.09	0.25	0.17	0.01	0.01	0.01	1.00	0.02
K	0.52	0.02	0.41	0.01	0.05	0.01	0.01	0.01	0.07	0.01
R	0.41	0.01	0.68	0.01	0.06	0.01	0.02	0.01	0.04	0.02
H	0.63	0.03	1.11	0.01	0.19	0.08	1.00	0.01	0.18	1.00
F	0.40	1.00	1.02	1.00	0.21	0.03	0.17	0.01	0.43	0.01
Y	0.44	0.89	1.05	0.80	0.21	0.14	0.22	0.02	0.04	0.29
W	0.27	0.01	0.95	0.06	0.17	0.08	0.02	0.01	0.02	0.66
N	0.73	0.03	1.01	0.01	0.42	0.14	0.16	0.01	0.01	0.02
D	0.44	0.03	1.54	0.01	1.00	1.00	0.03	0.01	0.01	0.02
E	0.37	0.02	1.51	0.01	0.71	0.21	0.01	0.01	0.01	0.01
Q	0.48	0.02	1.44	0.01	0.28	0.02	0.04	0.01	0.02	0.05

1 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	Y	_	_	_
親本	G	F	T	F	D	D	H	A	M	H
Norn之計數										
	26	**27**	**28**	**29**	**30**	**31**	**32**	**33**	**34**	**35**
*	0.00	0.00	0.00	0.01	0.05	0.02	0.02	0.00	0.02	0.03
P	0.03	0.02	1.35	0.01	0.26	0.01	0.02	0.00	0.01	0.00
G	1.00	0.06	0.90	0.00	0.39	0.02	0.00	0.01	0.07	0.01
A	0.67	0.11	1.26	0.02	0.48	0.02	0.01	1.00	0.15	0.01
C	0.25	0.02	0.69	0.04	0.47	0.02	0.01	0.01	0.10	0.01
S	0.61	0.05	1.04	0.03	0.50	0.03	0.00	0.00	0.03	0.03
T	0.31	0.08	1.00	0.05	0.28	0.00	0.00	0.01	0.22	0.00
V	0.32	0.27	1.15	0.11	0.38	0.03	0.01	0.01	0.51	0.00
L	0.50	0.18	1.34	0.21	0.31	0.02	0.03	0.00	1.01	0.01
I	0.28	0.26	1.32	0.14	0.25	0.01	0.00	0.00	0.67	0.01
M	0.57	0.42	1.05	0.43	0.31	0.02	0.00	0.00	1.00	0.02
K	0.69	0.02	0.58	0.01	0.10	0.01	0.00	0.01	0.05	0.01
R	0.59	0.02	0.85	0.00	0.12	0.00	0.02	0.00	0.03	0.01
H	0.82	0.05	1.16	0.01	0.35	0.08	1.00	0.01	0.30	1.00
F	0.53	1.00	1.06	1.00	0.35	0.04	0.30	0.00	0.61	0.01
Y	0.61	1.00	1.07	0.84	0.32	0.17	0.28	0.00	0.09	0.45
W	0.35	0.01	0.98	0.12	0.28	0.10	0.01	0.01	0.02	0.64
N	0.88	0.06	1.10	0.01	0.57	0.19	0.16	0.01	0.01	0.01
D	0.61	0.07	1.35	0.00	1.00	1.00	0.02	0.01	0.00	0.01
E	0.62	0.04	1.30	0.00	0.84	0.32	0.00	0.00	0.01	0.01
Q	0.68	0.02	1.33	0.01	0.40	0.01	0.05	0.00	0.05	0.07

【圖18E】

0.2 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	G	S	_	_	_	_	_	_	_	_	_
親本	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	G
Norn之計數																	
	50	**51**	**52**	**52a**	**53**	**54**	**55**	**56**	**57**	**58**	**59**	**60**	**61**	**62**	**63**	**64**	**65**
*	0.00	0.00	0.01	0.31	0.02	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.43	0.05	0.09	0.21	0.03	0.51	0.03
P	0.01	0.01	0.01	0.00	0.01	0.01	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01	0.54	1.09	1.13	0.25	0.26	0.68
G	1.00	0.02	0.07	0.06	0.01	0.36	0.04	1.00	0.03	1.00	0.25	1.10	0.81	1.16	0.58	0.98	1.00
A	0.87	0.20	0.07	0.00	0.01	0.61	0.07	0.01	0.36	0.04	0.42	1.00	0.85	1.24	0.89	1.22	0.87
C	0.07	0.02	0.12	0.08	0.02	0.20	0.35	0.02	0.41	0.02	0.37	0.39	0.36	0.61	0.29	0.61	0.19
S	0.04	0.15	1.00	0.02	0.12	1.00	0.09	0.01	0.52	0.03	0.40	1.19	0.98	1.00	0.57	1.20	0.85
T	0.03	0.18	1.64	0.00	0.05	0.33	0.00	0.01	0.71	0.01	0.48	1.01	1.00	1.18	0.86	1.10	0.81
V	0.08	0.90	0.04	0.01	0.01	0.03	0.01	0.01	0.99	0.01	0.69	1.09	0.73	1.00	1.00	1.14	0.33
L	0.13	0.55	0.01	0.07	0.01	0.14	0.11	0.07	0.80	0.01	0.70	1.00	0.77	0.91	0.74	1.34	0.42
I	0.10	1.00	0.08	0.01	0.06	0.08	0.01	0.01	1.00	0.01	0.72	1.03	0.68	0.91	0.95	1.16	0.34
M	0.14	0.39	0.01	0.01	0.02	0.31	0.02	0.01	0.76	0.01	0.67	0.83	0.83	0.81	0.62	1.17	0.62
K	0.01	0.00	0.01	0.00	0.04	0.17	0.00	0.01	0.40	0.01	0.22	0.78	0.75	0.97	0.13	1.00	0.61
R	0.03	0.01	0.15	0.11	0.01	0.18	1.00	0.01	0.34	0.01	0.22	1.04	0.69	1.04	0.08	1.13	0.52
H	0.01	0.01	0.01	0.01	1.07	0.35	0.37	0.00	0.41	0.01	0.66	1.10	0.92	1.00	0.48	1.17	1.24
F	0.01	0.14	0.01	0.01	0.02	0.03	0.04	0.03	0.51	0.02	0.73	0.42	0.71	1.14	0.78	1.21	0.50
Y	0.01	0.01	0.01	0.01	0.07	0.07	0.03	0.01	0.58	0.01	1.00	0.40	0.88	1.04	0.52	1.27	0.60
W	0.02	0.02	0.03	1.00	0.01	0.06	0.01	0.02	0.33	0.02	0.42	0.26	0.62	0.77	0.15	0.93	0.40
N	0.02	0.12	0.56	0.00	1.00	0.19	0.03	0.03	0.26	0.34	0.33	1.18	1.01	1.22	0.53	1.17	0.88
D	0.06	0.01	0.01	0.01	0.11	0.10	0.00	0.00	0.32	0.08	0.23	0.85	1.00	1.28	0.18	1.42	1.09
E	0.02	0.02	0.01	0.01	0.01	0.32	0.02	0.01	0.60	0.02	0.33	0.84	1.14	1.11	0.25	1.23	0.72
Q	0.01	0.16	0.00	0.00	0.01	0.23	0.03	0.01	0.56	0.01	0.43	0.73	1.03	0.90	0.28	1.20	1.03

1 nM

生殖系	_	_	_	_	_	_	G	S	_	_	_	_	_	_	_	_	_
親本	G	I	S	W	N	S	R	G	I	G	Y	A	D	S	V	K	G
Norn之計數																	
	50	**51**	**52**	**52a**	**53**	**54**	**55**	**56**	**57**	**58**	**59**	**60**	**61**	**62**	**63**	**64**	**65**
*	0.00	0.00	0.02	0.31	0.02	0.00	0.00	0.00	0.02	0.00	0.46	0.07	0.09	0.18	0.03	0.43	0.00
P	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.00	0.01	0.00	0.00	0.60	1.19	1.13	0.32	0.31	0.69
G	1.00	0.01	0.08	0.06	0.00	0.52	0.04	1.00	0.05	1.00	0.33	1.10	0.88	1.15	0.62	0.96	1.00
A	0.93	0.38	0.12	0.00	0.01	0.76	0.12	0.01	0.50	0.09	0.52	1.00	0.94	1.25	0.94	1.18	0.84
C	0.06	0.03	0.10	0.07	0.01	0.21	0.35	0.01	0.53	0.01	0.36	0.39	0.35	0.58	0.30	0.52	0.21
S	0.06	0.20	1.00	0.01	0.22	1.00	0.10	0.00	0.66	0.06	0.51	1.25	1.05	1.00	0.65	1.13	0.87
T	0.05	0.24	1.40	0.00	0.05	0.51	0.00	0.00	0.82	0.01	0.58	1.07	1.12	1.19	0.90	1.01	0.80
V	0.12	0.96	0.08	0.00	0.01	0.06	0.00	0.01	1.03	0.01	0.77	1.06	0.78	1.02	1.00	1.09	0.35
L	0.22	0.68	0.01	0.06	0.01	0.26	0.12	0.13	0.89	0.01	0.75	1.00	0.84	0.94	0.73	1.25	0.42
I	0.16	1.00	0.06	0.00	0.07	0.10	0.00	0.00	1.00	0.00	0.82	1.04	0.71	0.97	1.00	1.08	0.29
M	0.29	0.57	0.01	0.01	0.02	0.46	0.01	0.01	0.84	0.01	0.81	0.92	0.90	0.87	0.63	1.06	0.61
K	0.00	0.02	0.00	0.00	0.05	0.36	0.00	0.00	0.61	0.01	0.33	0.87	0.84	0.96	0.16	1.00	0.71
R	0.02	0.01	0.16	0.10	0.00	0.29	1.00	0.01	0.54	0.01	0.34	1.11	0.84	1.05	0.12	1.13	0.58
H	0.00	0.01	0.00	0.01	1.08	0.55	0.34	0.01	0.59	0.01	0.70	1.13	1.08	1.08	0.56	1.17	1.14
F	0.01	0.14	0.01	0.00	0.01	0.05	0.06	0.03	0.66	0.01	0.79	0.45	0.76	1.16	0.85	1.16	0.56
Y	0.00	0.01	0.00	0.01	0.07	0.15	0.09	0.00	0.73	0.00	1.00	0.42	1.00	1.01	0.61	1.22	0.64
W	0.02	0.01	0.02	1.00	0.01	0.08	0.02	0.01	0.50	0.05	0.48	0.32	0.72	0.81	0.18	0.89	0.42
N	0.01	0.14	0.70	0.00	1.00	0.34	0.06	0.04	0.37	0.48	0.36	1.27	1.05	1.16	0.61	1.11	0.86
D	0.05	0.01	0.00	0.00	0.15	0.20	0.00	0.00	0.43	0.13	0.28	0.91	1.00	1.31	0.21	1.34	1.04
E	0.01	0.02	0.00	0.00	0.01	0.50	0.04	0.00	0.68	0.03	0.38	0.85	1.12	1.12	0.29	1.14	0.72
Q	0.00	0.35	0.00	0.00	0.00	0.43	0.00	0.00	0.66	0.01	0.50	0.77	1.07	0.87	0.32	1.06	0.79

【圖18F】

抗體變體	相對於18B1之KD	0.2 nM NGS
18B1_LC_R24A	1.15	0.91
18B1_LC_S26A	1.28	1.32
18B1_LC_Q27A	1.06	1.27
18B1_LC_G28A	0.85	1.05
18B1_LC_I29A	1.46	1.44
18B1_LC_S30A	0.88	0.70
18B1_LC_S31A	0.74	0.60
18B1_LC_L33A	1.08	1.05
18B1_LC_Q89A	0.23	0.07
18B1_LC_Q90A	1.46	1.63
18B1_LC_F91A	0.19	0.05
18B1_LC_N92A	0.63	0.34
18B1_LC_S93A	1.86	1.84
18B1_LC_Y94A	0.01	0.01
18B1_LC_P95A	0.08	0.03
18B1_LC_L95aA	0.01	0.01
18B1_LC_I96A	0.16	0.02
18B1_LC_T97A	1.16	0.92
18B1_HC F89LG26A	0.71	0.47
18B1_HC F89LF27A	0.18	0.05
18B1_HC F89LT28A	0.98	1.25
18B1_HC F89LF29A	0.05	0.01
18B1_HC F89LD30A	0.46	0.30
18B1_HC F89LD31A	0.03	0.02
18B1_HC F89LH32A	0.01	0.01
18B1_HC F89LM34A	0.25	0.08
18B1_HC F89LH35A	0.02	0.01
18B1_HC F89LG50A	1.02	0.87
18B1_HC F89LI51A	0.28	0.20
18B1_HC F89LS52A	0.22	0.07
18B1_HC F89LW52aA	1.28	0.00
18B1_HC F89LN53A	0.02	0.00
18B1_HC F89LS54A	0.57	0.61
18B1_HC F89LR55A	0.42	0.07
18B1_HC F89LG56A	0.08	0.01
18B1_HC F89LI57A	0.54	0.36
18B1_HC F89LG58A	0.16	0.04
18B1_HC F89LY59A	0.78	0.42
18B1_HC F89LD61A	0.78	0.85
18B1_HC F89LS62A	0.93	1.24
18B1_HC F89LV63A	0.88	0.89
18B1_HC F89LK64A	1.23	1.22
18B1_HC F89LG65A	1.03	0.87
18B1_HC F89LE96A	0.04	0.01
18B1_HC F89LY97A	0.07	0.02
18B1_HC F89LS98A	0.55	0.59

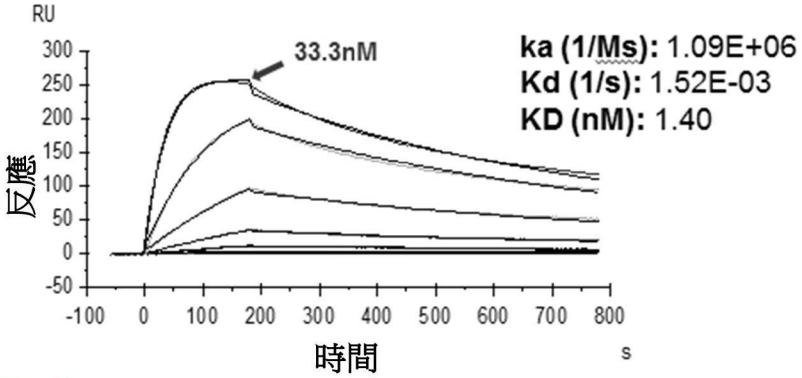
【圖19】

18B1_HC F89LR99A	0.63	0.53
18B1_HC F89LG100A	0.01	0.01
18B1_HC F89LY100aA	0.31	0.34
18B1_HC F89LV100cA	1.17	1.46
18B1_HC F89LL100dA	0.27	0.01
18B1_HC F89LD101A	0.14	0.02
18B1_HC F89LV102A	1.14	0.90
18B1親本	1.00	1.00
18B1_LC_D50A	0.77	0.30
18B1_LC_S52A	0.93	1.09
18B1_LC_S53A	0.79	1.07
18B1_LC_L54A	0.93	0.99
18B1_LC_E55A	0.57	0.23
18B1_LC_S56A	0.98	0.96
18B1_LC_R24A	1.15	0.91

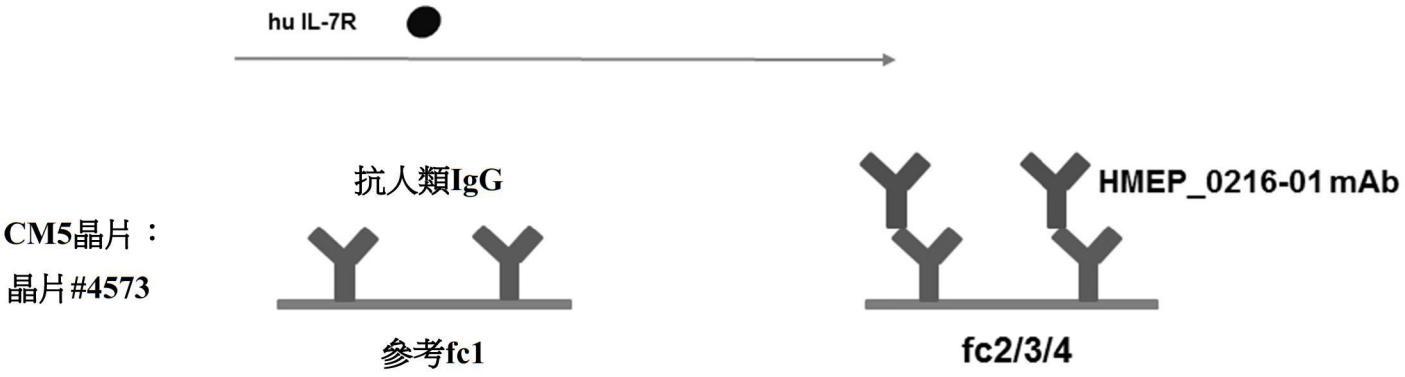
【圖19】(接續)

- **hu IL-7R (30nM, 10nM, 3.3nM)**
- 操作緩衝液：HBS-P+ pH 7.4
- 溫度：37℃
- 捕獲：HMEP_0216-01 mAb
  - 在l0 μL/min下，12.5 nM，20秒
- 再生：用$MgCl_2$進行2 × 30秒

18B1偵察動力學

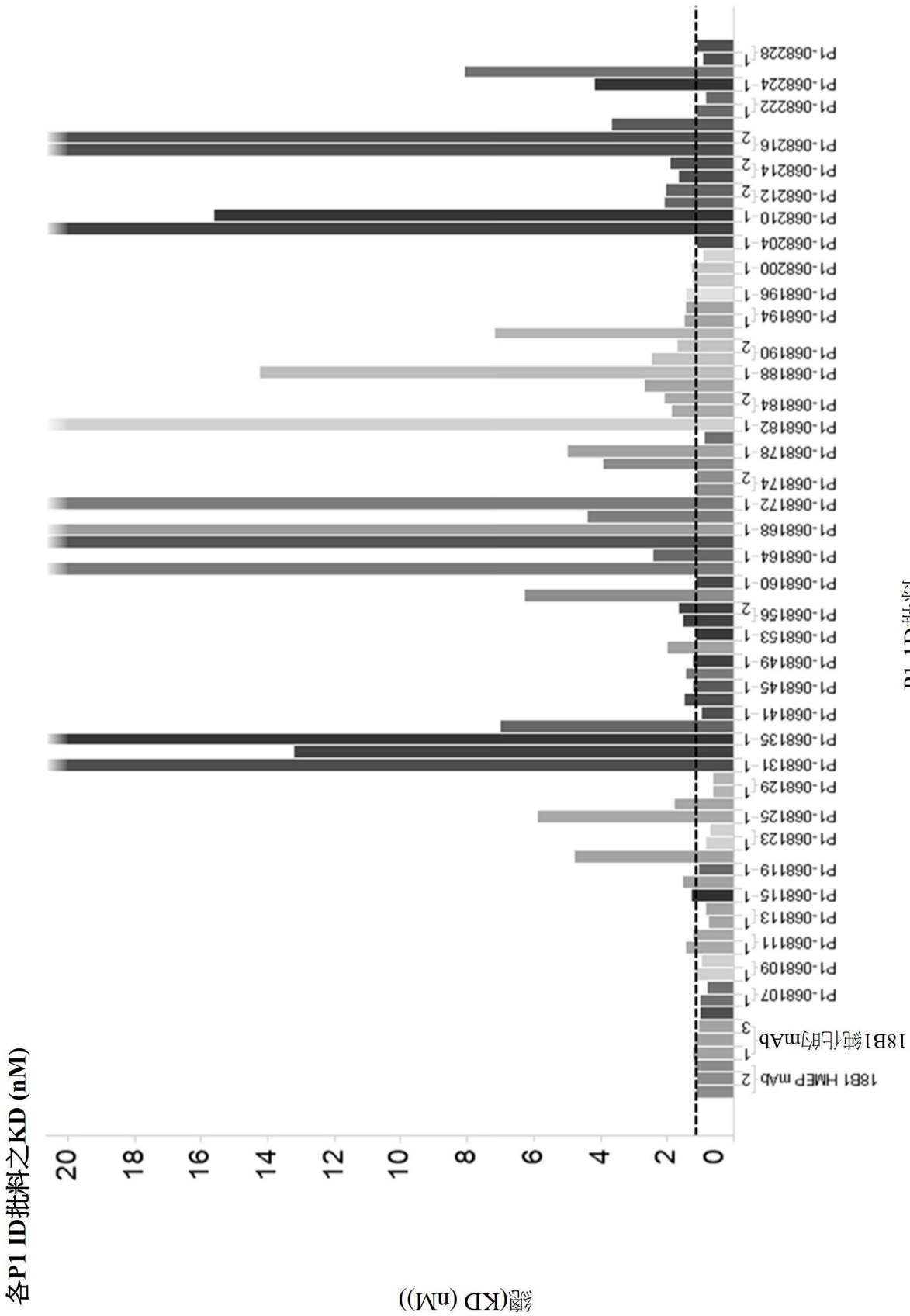


【圖20A】

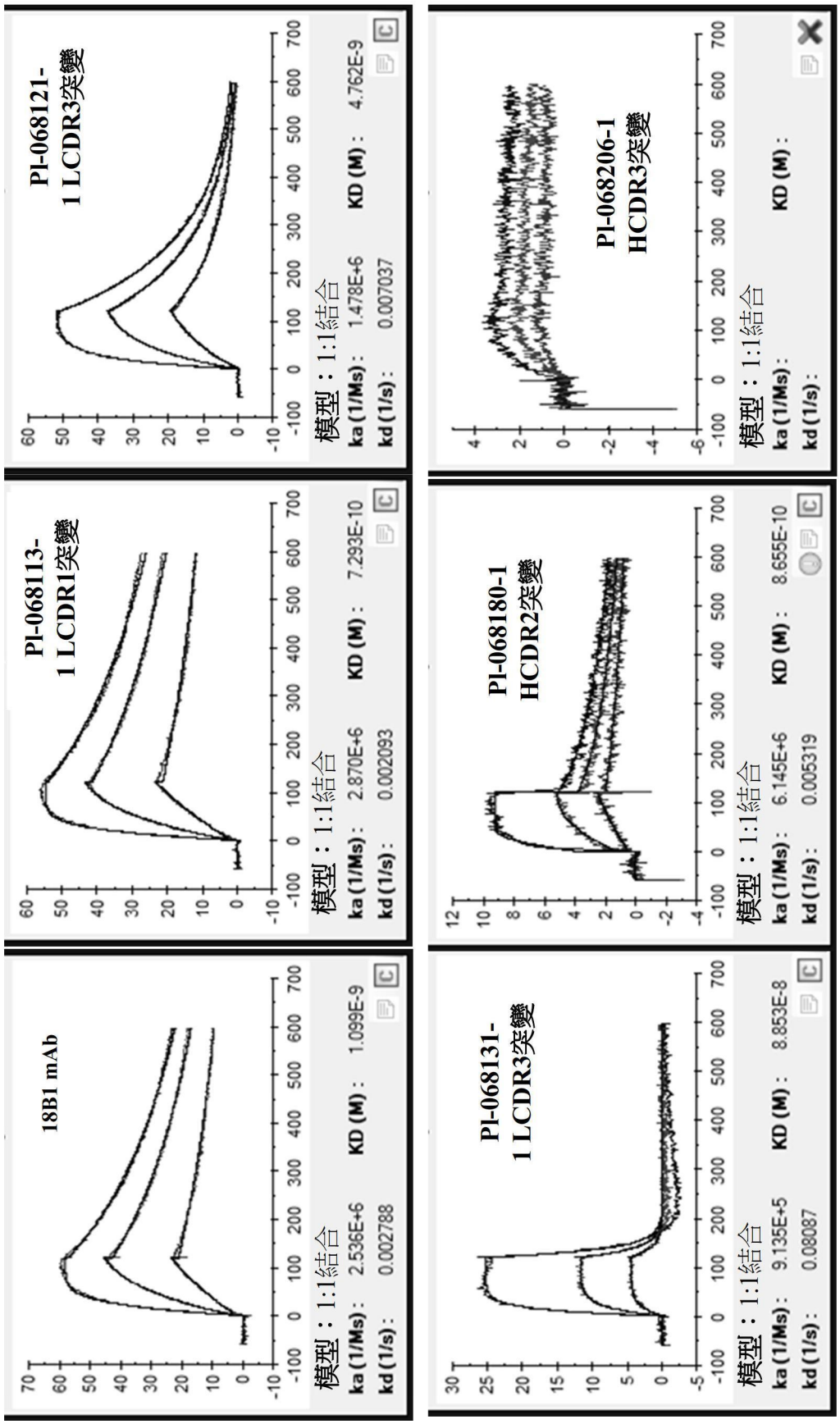


抗hu IgG免疫接種~10,000 RU

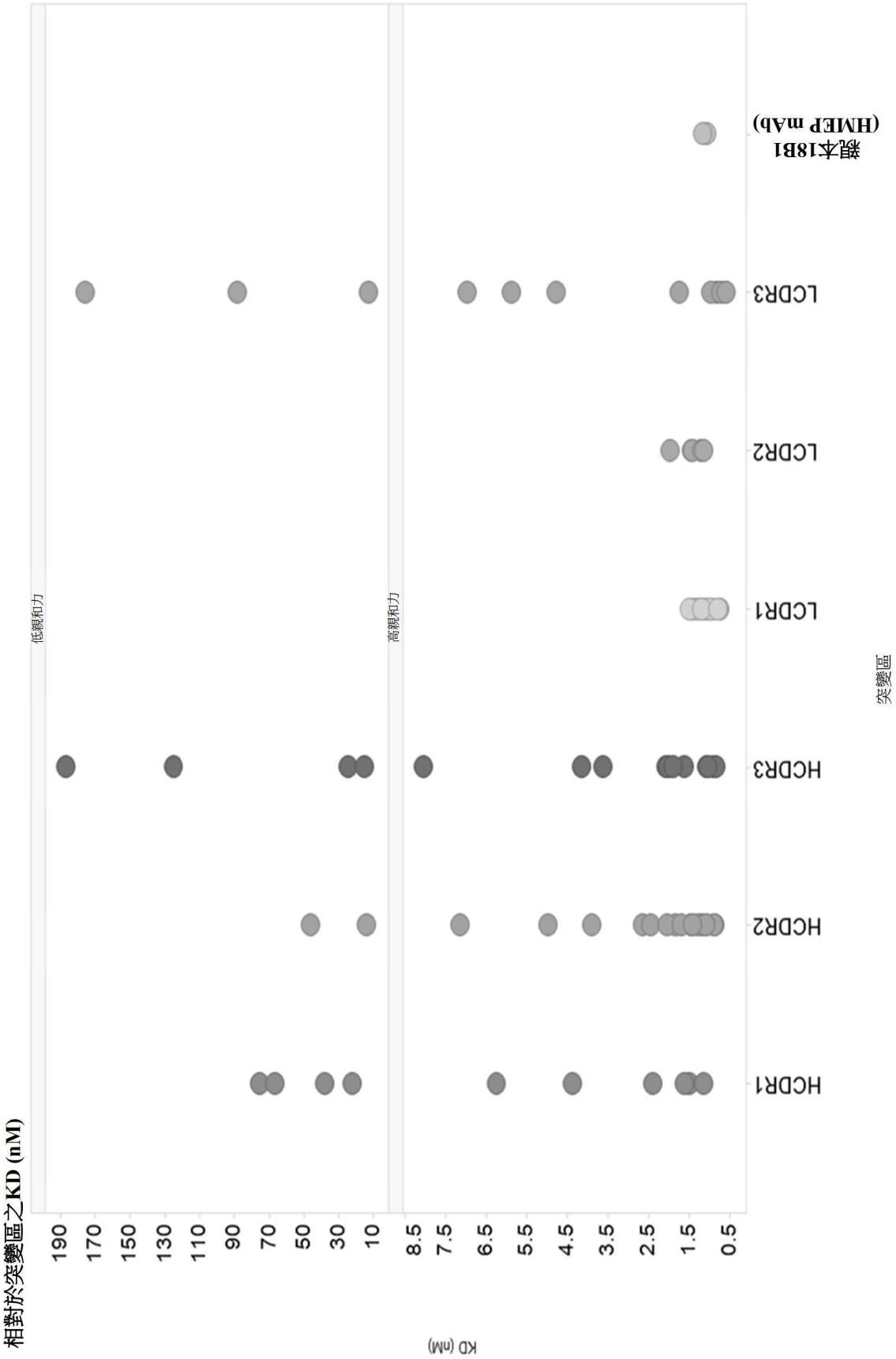
【圖20B】


各P1 ID批料之KD (nM)
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
18B1 HMEP mAb 2
18B1純化的mAb 3
P1-068107 1
P1-068109 1
P1-068111 1
P1-068113 1
P1-068115 1
P1-068119 1
P1-068123 1
P1-068125 1
P1-068129 1
P1-068131 1
P1-068135 1
P1-068141 1
P1-068145 1
P1-068149 1
P1-068153 1
P1-068156 2
P1-068160 1
P1-068164 1
P1-068168 1
P1-068172 1
P1-068174 2
P1-068178 1
P1-068182 1
P1-068184 2
P1-068188 1
P1-068190 2
P1-068194 1
P1-068196 1
P1-068200 1
P1-068204 1
P1-068210 1
P1-068212 2
P1-068214 2
P1-068216 2
P1-068222 1
P1-068224 1
P1-068228 1
P1 1D批料
結合(KD (nM))

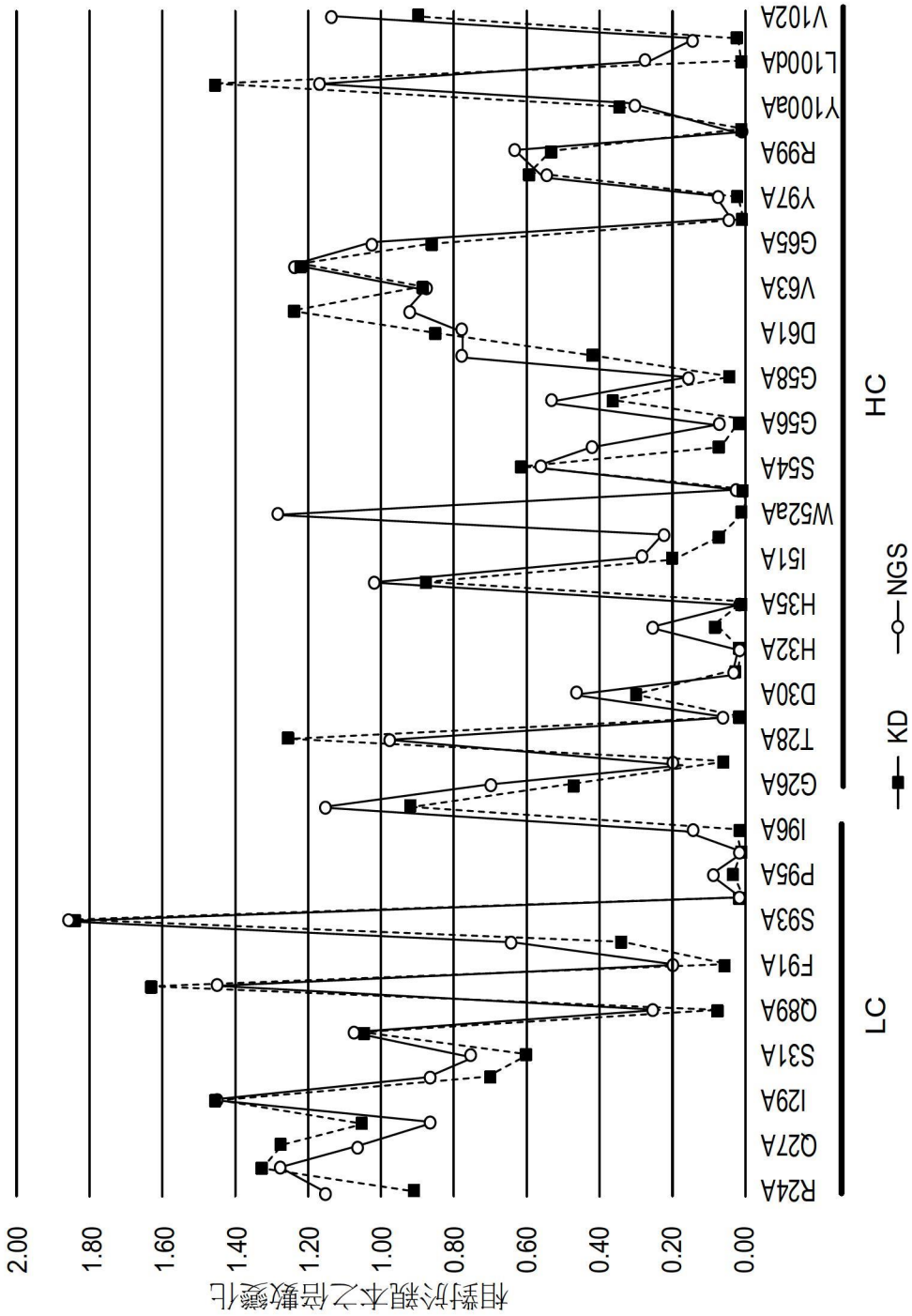
【圖21】


18B1 mAb
模型：1:1結合
ka (1/Ms): 2.536E+6
KD (M): 1.099E-9
kd (1/s): 0.002788
PI-068113-
1 LCDR1突變
模型：1:1結合
ka (1/Ms): 2.870E+6
KD (M): 7.293E-10
kd (1/s): 0.002093
PI-068121-
1 LCDR3突變
模型：1:1結合
ka (1/Ms): 1.478E+6
KD (M): 4.762E-9
kd (1/s): 0.007037
PI-068131-
1 LCDR3突變
模型：1:1結合
ka (1/Ms): 9.135E+5
KD (M): 8.853E-8
kd (1/s): 0.08087
PI-068180-1
HCDR2突變
模型：1:1結合
ka (1/Ms): 6.145E+6
KD (M): 8.655E-10
kd (1/s): 0.005319
PI-068206-1
HCDR3突變
模型：1:1結合
ka (1/Ms):
KD (M):
kd (1/s):

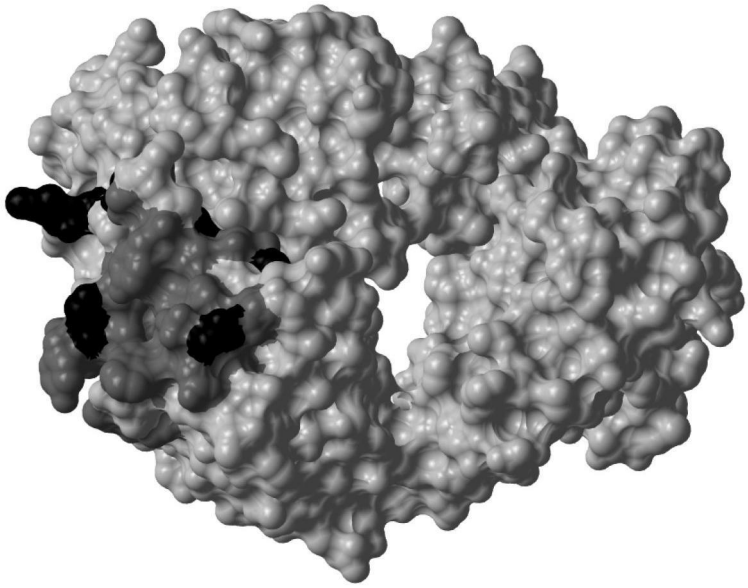
【圖22】


相對於突變區之KD (nM)
低親和力
高親和力
KD (nM)
190
170
150
130
110
90
70
50
30
10
8.5
7.5
6.5
5.5
4.5
3.5
2.5
1.5
0.5
HCDR1
HCDR2
HCDR3
LCDR1
LCDR2
LCDR3
親本18B1
(HMEP mAb)
突變區

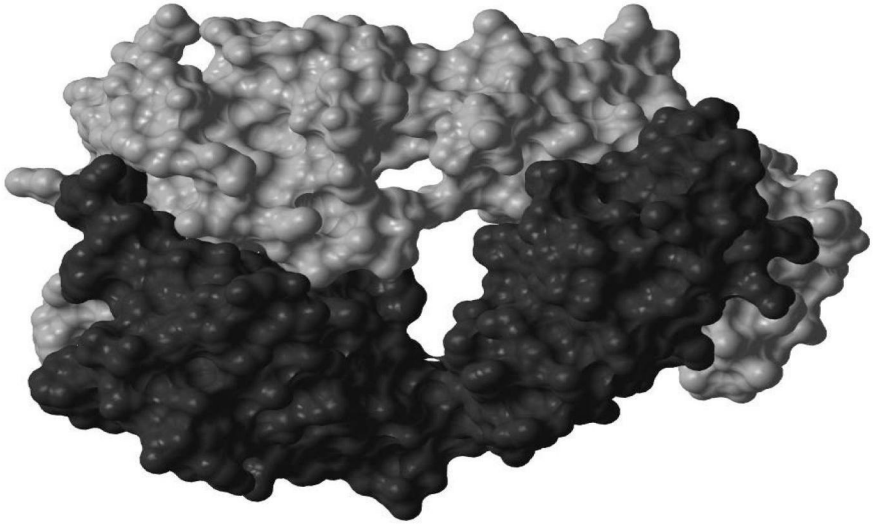
【圖23】


相對於親本之倍數變化
2.00
1.80
1.60
1.40
1.20
1.00
0.80
0.60
0.40
0.20
0.00
R24A
Q27A
I29A
S31A
Q89A
F91A
S93A
P95A
I96A
G26A
T28A
D30A
H32A
H35A
I51A
W52aA
S54A
G56A
G58A
D61A
V63A
G65A
Y97A
R99A
Y100aA
L100dA
V102A
LC
HC
KD
NGS

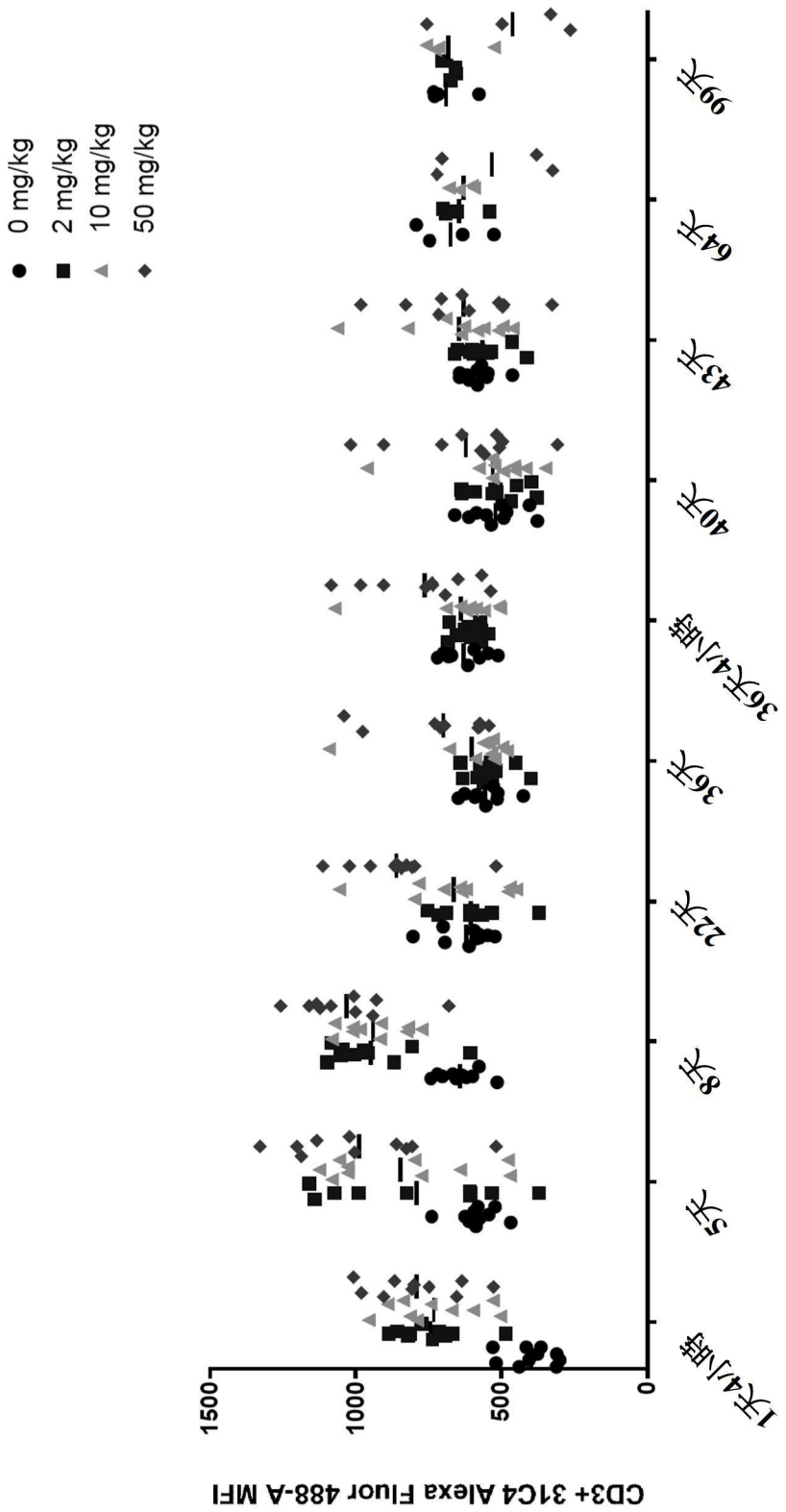
【圖24】



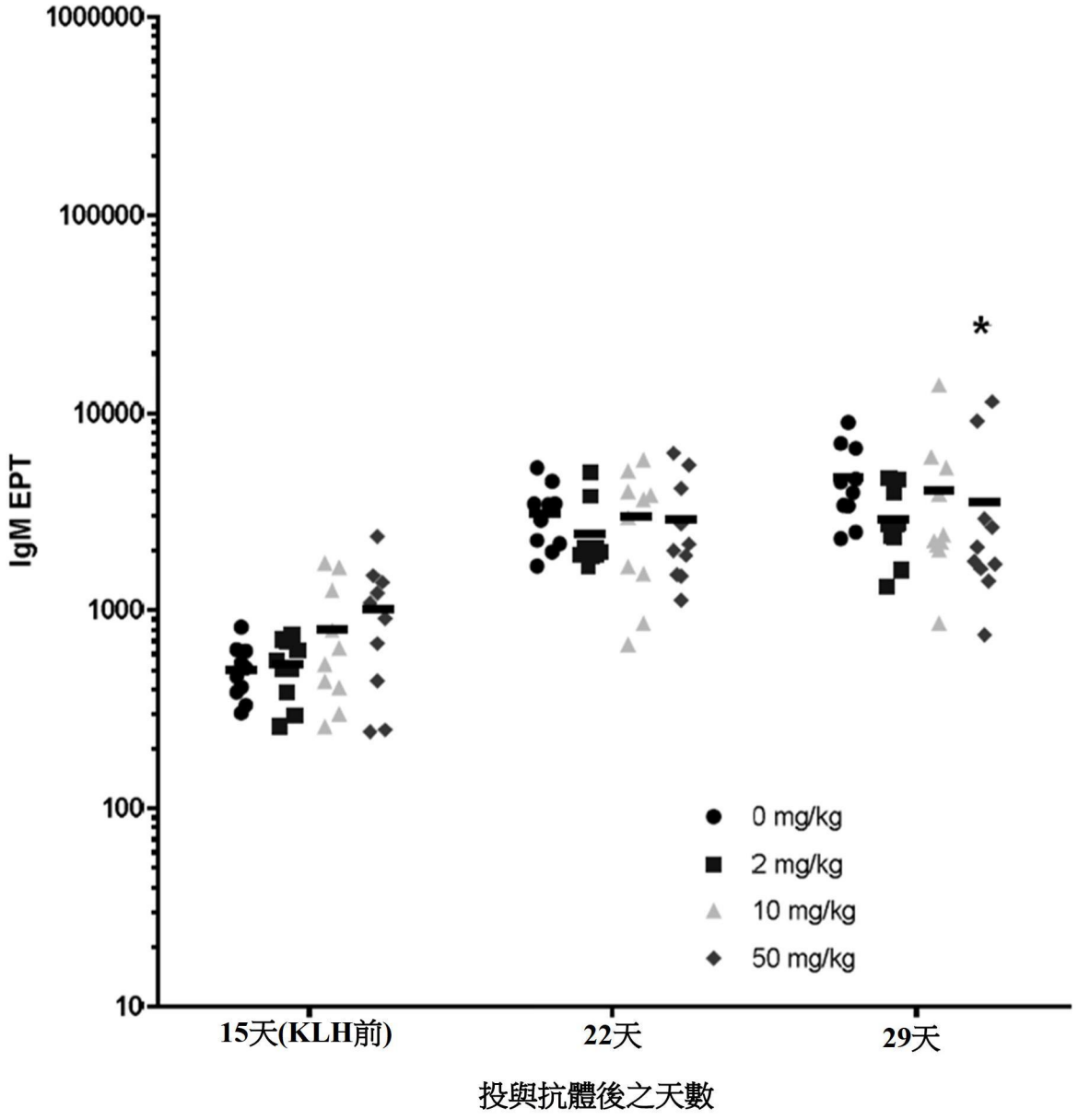
【圖25B】



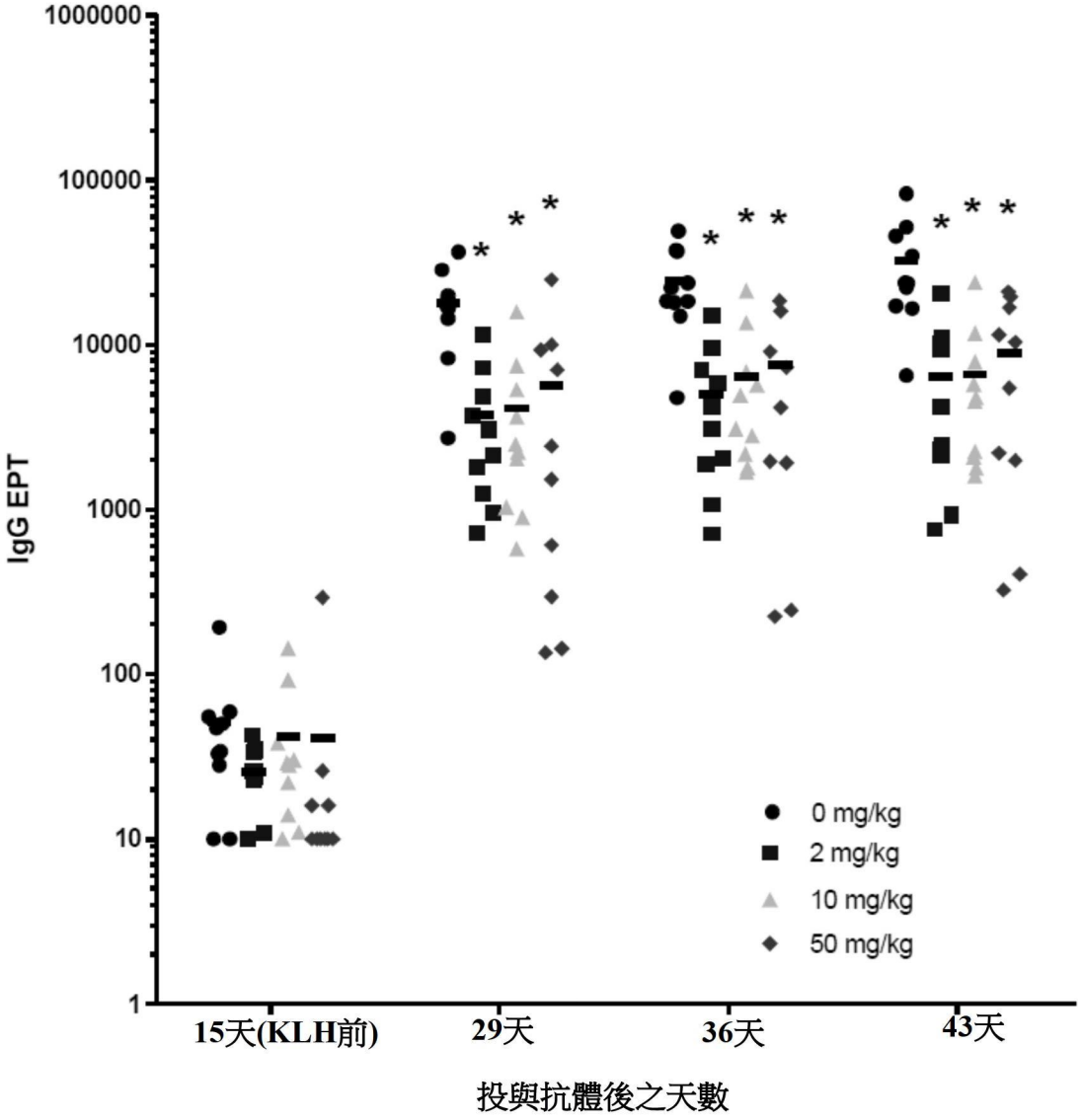
【圖25A】


0 mg/kg
2 mg/kg
10 mg/kg
50 mg/kg
CD3+ 31C4 Alexa Fluor 488-A MFI
1500
1000
500
0
1天4小時
5天
8天
22天
36天
36天4小時
40天
43天
64天
99天
研究天數

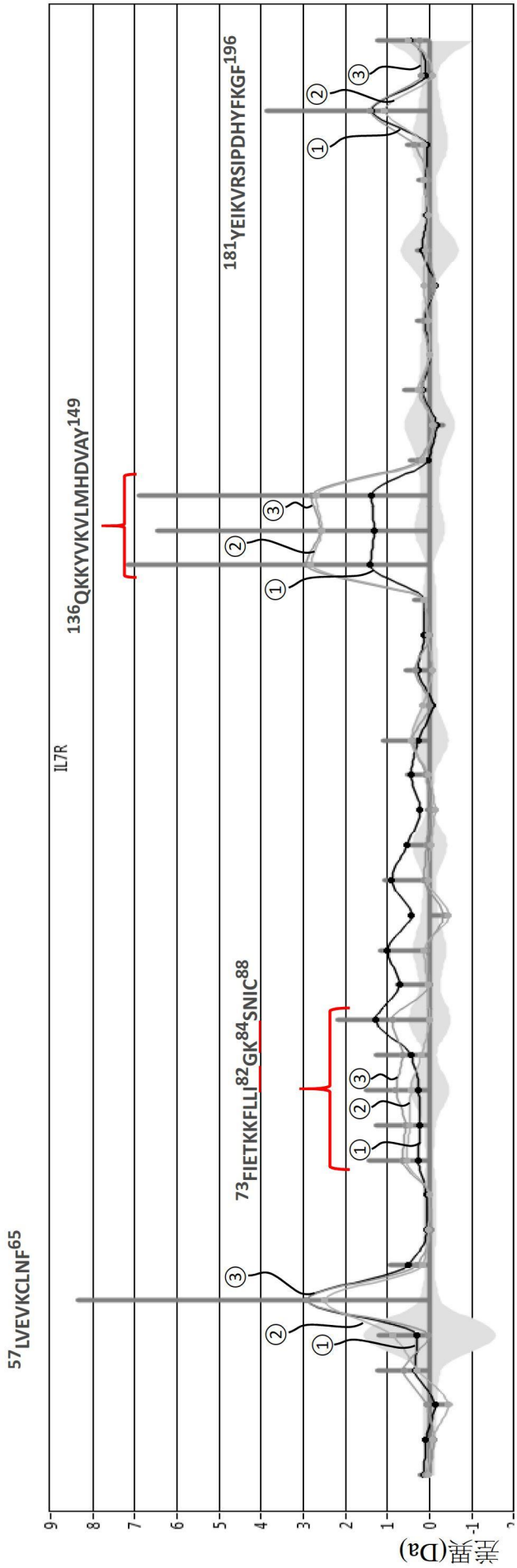
【圖26】


1000000
100000
10000
1000
100
10
IgM EPT
*
0 mg/kg
2 mg/kg
10 mg/kg
50 mg/kg
15天(KLH前)
22天
29天
投與抗體後之天數

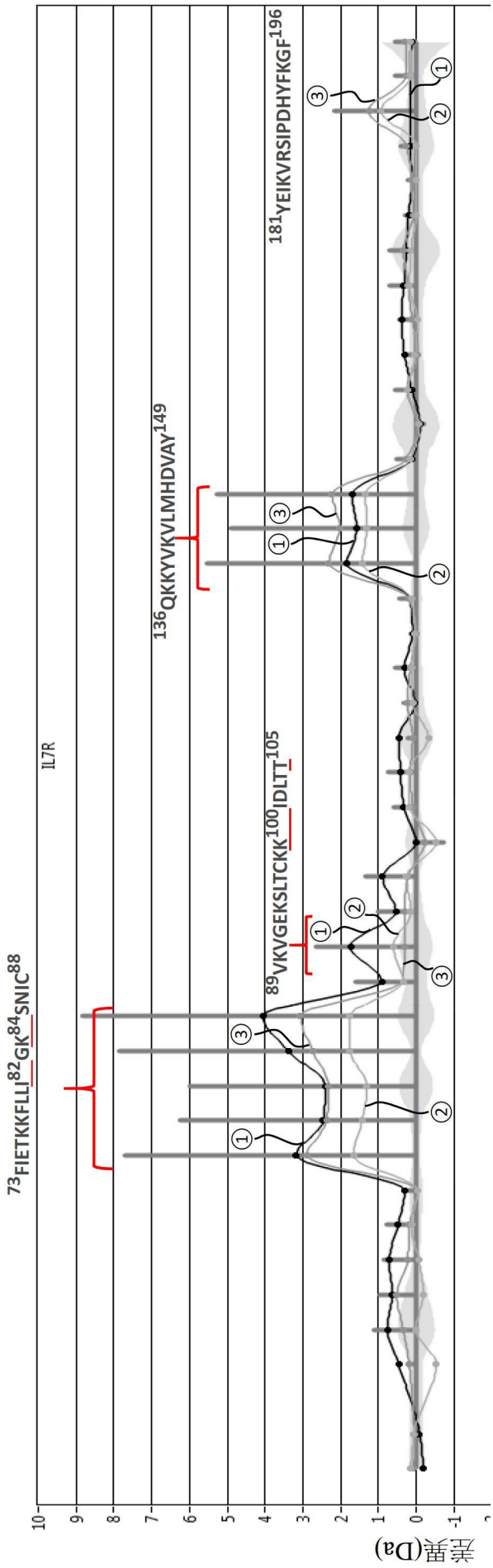
【圖27A】


1000000
100000
10000
1000
100
10
1
IgG EPT
0 mg/kg
2 mg/kg
10 mg/kg
50 mg/kg
15天(KLH前)
29天
36天
43天
投與抗體後之天數

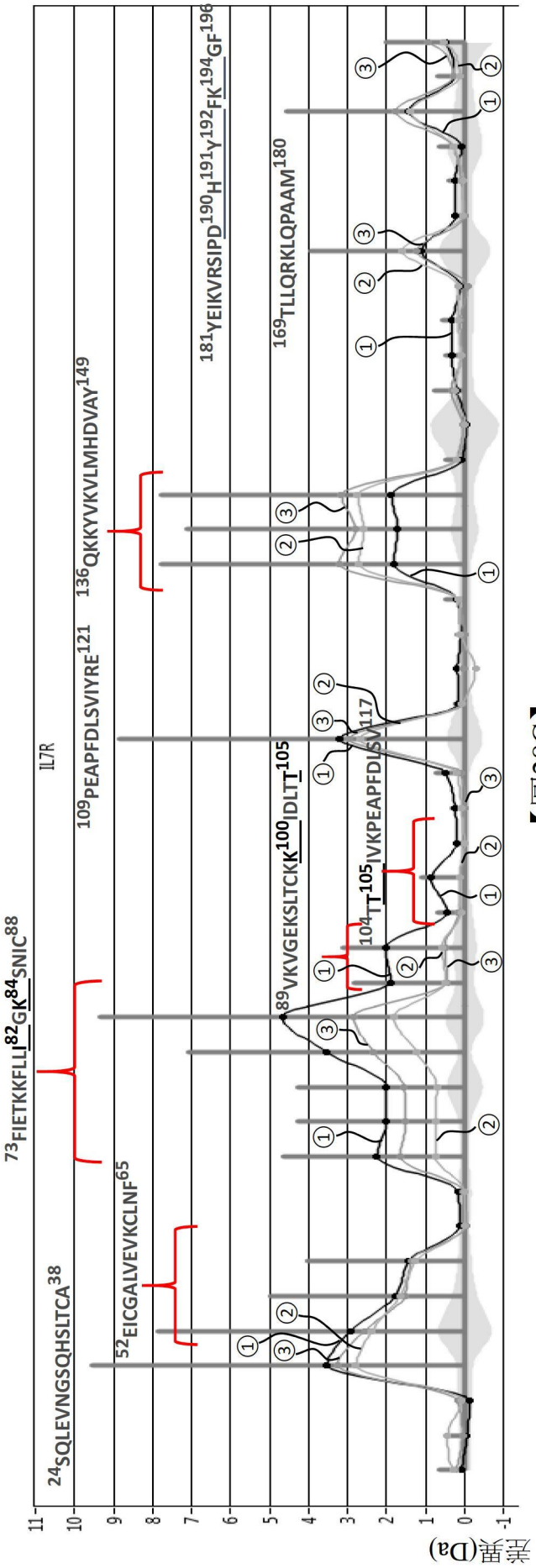
【圖27B】


IL7R
57LVEVKCLNF65
73FIETKKFLLI82GK84SNIC88
136QKKYVKVLMHDVAY149
181YEIKVRSIPDHYFKGF196
差異(Da)
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
①
②
③

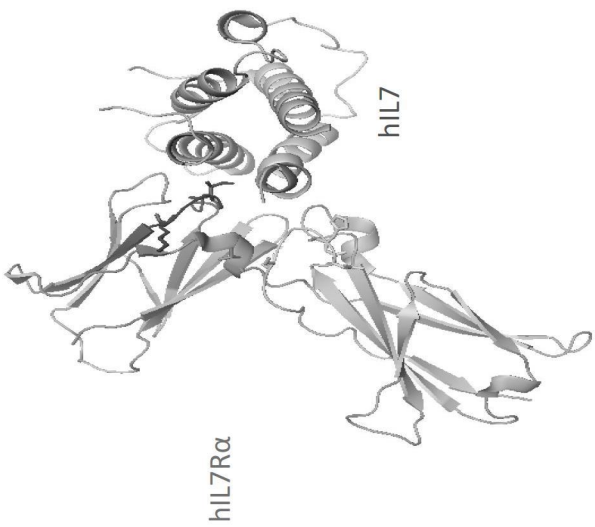
【圖28A】


差異(Da)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
IL7R
73FIETKKFLLI82GK84SNIC88
89VKVGEKSLTCKK100IDLTT105
136QKKYVKVLMHDVAY149
181YEIKVRSIPDHYFKGF196
①
②
③

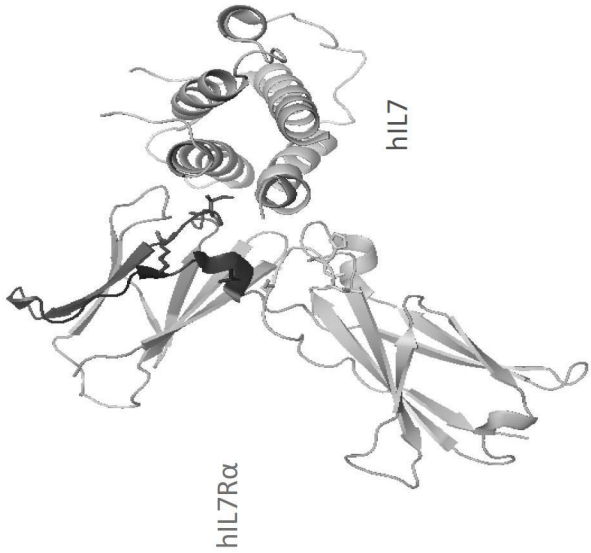
【圖28B】


差異(Da)
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
IL7R
24SQLEVNGSQHSLTCA38
52EICGALVEVKCLNF65
73FIETKKFLLIGK84SNIC88
109PEAPFDLSVIYRE121
136QKKYVKVLMHDVAY149
181YEIKVRSIPDH191Y192FK194GF196
169TLLQRKLQPAAM180
89VKVGEKSLTCKK100IDLTT105
104TT105IVKPEAPFDLSM117

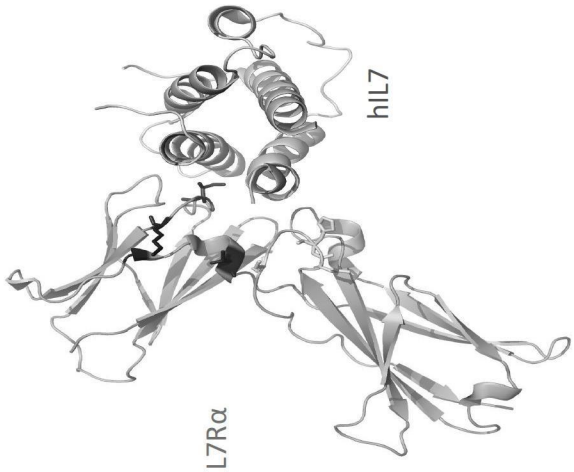
【圖28C】



【圖29A】



【圖29B】



【圖29C】