



(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 I867066 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 21 日

(21)申請案號：109135527

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 14 日

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

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/15 美國

62/915,120

(71)申請人：美商蜻蜓醫療公司 (美國) DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：巴赫 席梅塔 BARUAH, HEMANTA (US)；張 葛雷哥里 P CHANG, GREGORY P. (US)；張 鶯娥 CHEUNG, ANN F. (US)；葛林柏格 埃斯雅 GRINBERG, ASYA (US)；卓 宗顯 JUO, ZONG SEAN (US)；麥奎德 湯瑪斯 J MCQUADE, THOMAS J. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 20110008355A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：41 項 圖式數：7 共 237 頁

(54)名稱

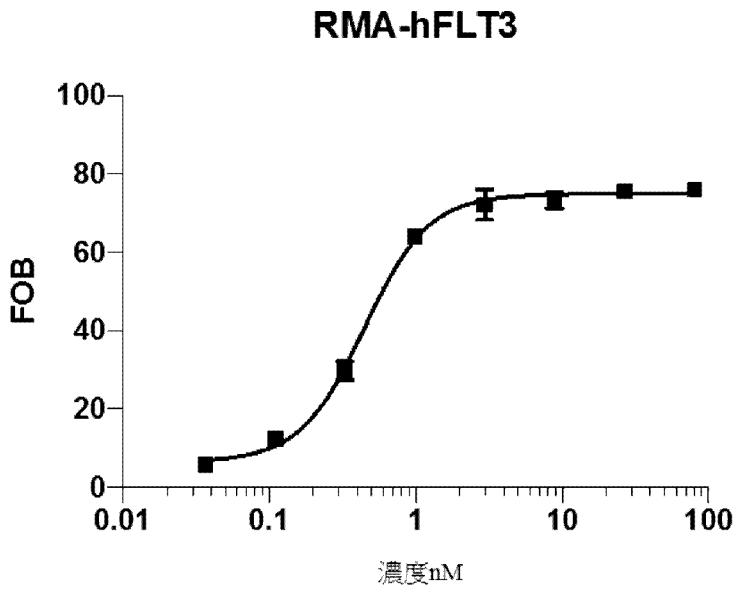
靶向 FLT3 之抗體及其用途

(57)摘要

本文揭示具有抗體重鏈及輕鏈可變結構域之蛋白質，該等可變結構域可配對以形成靶向細胞上的 FLT3 之抗原結合位點；包含此等蛋白質之醫藥組合物；及使用此等蛋白質及醫藥組合物之治療方法，包括用於治療癌症。

Disclosed are proteins with antibody heavy chain and light chain variable domains that can be paired to form an antigen-binding site targeting FLT3 on a cell, pharmaceutical compositions comprising such proteins, and therapeutic methods using such proteins and pharmaceutical compositions, including for the treatment of cancer.

指定代表圖：



【圖 4A】



I867066

【發明摘要】

【中文發明名稱】

靶向FLT3之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES TARGETING FLT3 AND USE THEREOF

【中文】

本文揭示具有抗體重鏈及輕鏈可變結構域之蛋白質，該等可變結構域可配對以形成靶向細胞上的FLT3之抗原結合位點；包含此等蛋白質之醫藥組合物；及使用此等蛋白質及醫藥組合物之治療方法，包括用於治療癌症。

【英文】

Disclosed are proteins with antibody heavy chain and light chain variable domains that can be paired to form an antigen-binding site targeting FLT3 on a cell, pharmaceutical compositions comprising such proteins, and therapeutic methods using such proteins and pharmaceutical compositions, including for the treatment of cancer.

【指定代表圖】

圖4A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

靶向FLT3之抗體及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODIES TARGETING FLT3 AND USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明提供具有抗體重鏈及輕鏈可變結構域之蛋白質，該等可變結構域可配對以形成靶向細胞上的FLT3之抗原結合位點；包含此等蛋白質之醫藥組合物；及使用此等蛋白質及醫藥組合物之治療方法，包括用於治療癌症。

【先前技術】

【0002】 儘管文獻中已報導大量的用於治療癌症之研究成果和科學進展，但此疾病仍係重大的健康問題。在成人中最常診斷出之一些癌症包括前列腺癌、乳癌及肺癌。血液惡性病雖然不如實體癌症常見，但其存活率較低。目前對該等癌症之治療選擇並非對所有患者均有效且/或可具有顯著不良副作用。使用現有治療選擇治療其他類型之癌症亦仍具有挑戰性。

【0003】 Fms相關之酪胺酸激酶3 (FLT3)亦稱為FLK2、STK1或CD135，其係III類受體酪胺酸激酶。FLT3係跨膜蛋白質，其在細胞外區中包括5個免疫球蛋白樣結構域。FLT3可藉由結合FLT3LG而活化，其誘導FLT3同二聚化及自磷酸化。經活化之FLT3隨後使諸如Akt、Erk及mTOR等多種細胞質效應分子磷酸化並活化，藉此促進細胞增殖且減少細胞凋亡。已在急性骨髓性白血病及急性淋巴母細胞性白血病中觀察到導致FLT3之組成型活化之突變。

【0004】 儘管結合FLT3之抗體正在開發中，但該領域中仍需要新的及可用的用於FLT3相關癌症之治療。

【發明內容】

【0005】 本發明提供結合人類FLT3且視情況結合食蟹猴FLT3之抗原結合位點。該等抗原結合位點結合FLT3之細胞外結構域中之各種抗原決定基，且其中一些不與FLT3配位體(FLT3L)競爭此結合。與此項技術中之一或多種已知抗FLT3抗體所靶向之抗原決定基相比，本文所揭示之一些抗原結合位點結合獨特的抗原決定基。含有此等抗原結合位點之蛋白質及蛋白質偶聯物如抗體、抗體-藥物偶聯物、雙特異性T細胞銜接體(BiTE)及免疫細胞介素以及表現含有此一抗原結合位點之蛋白質(例如嵌合抗原受體(CAR))之免疫效應細胞(例如T細胞)可用於治療FLT3相關之疾病，諸如癌症。

【0006】 因此，在一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) 重鏈可變結構域(VH)，其包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之互補決定區1 (CDR1)、互補決定區2 (CDR2)及互補決定區3 (CDR3)；及

(b) 輕鏈可變結構域(VL)，其包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0007】 在某些實施例中，該VH之CDR3包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH之CDR3包含SEQ ID NO:50之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含與SEQ ID NO:37至少90%一致之胺基酸序列，且該VL包含與SEQ ID NO:38至少90%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID

NO:42之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH及該VL分別包含SEQ ID NO: 9及10；13及10；17及10；9及22；9及26；9及30；9及34；37及38；41及42；45及42；或49及42之胺基酸序列。

【0008】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 59、63及54之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 86、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0009】 在某些實施例中，該VH分別包含SEQ ID NO: 78、63、79之CDR1、CDR2及CDR3，且該VL分別包含SEQ ID NO: 80、66、67之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VH分別包含SEQ ID NO: 62、63、64之CDR1、CDR2及CDR3，且該VL分別包含SEQ ID NO: 65、66、67之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VH包含與SEQ ID NO:76至少90%一致之胺基酸序列，且該VL包含與SEQ ID NO:77至少90%一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH及該VL分別包含SEQ ID NO: 68及69；72及73；或76及77之胺基酸序列。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之

CDR1、CDR2及CDR3。

【0011】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 97、99及100之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 101、102及103之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0012】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0013】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 109、110及111之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 112、113及114之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0014】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 117、118及119之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 120、121及122之胺基酸序

列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0015】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0016】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 62、33及127之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 128、129及130之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0017】 在另一態樣中，本發明提供結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含有分別包含SEQ ID NO: 132、133及134之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及46之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0018】 在另一態樣中，本發明提供與上文所揭示之抗原結合位點競爭之抗原結合位點。

【0019】 在前述態樣之某些實施例中，如藉由表面電漿子共振 (SPR) 所量測，抗原結合位點以小於或等於20 nM之解離常數(K_D)結合人類FLT3。在某些實施例中，如藉由SPR所量測，抗原結合位點以小於或

等於10 nM之 K_D 結合人類FLT3。在某些實施例中，抗原結合位點結合包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列之人類FLT3變異體。在某些實施例中，抗原結合位點結合包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列之人類FLT3變異體。在某些實施例中，抗原結合位點結合食蟹猴FLT3。在某些實施例中，抗原結合位點不與FLT3L競爭結合FLT3。

【0020】 在某些實施例中，抗原結合位點係以單鏈可變區片段(scFv)形式存在。在某些實施例中，該scFv包含選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供包含本文所揭示之抗原結合位點之蛋白質。在某些實施例中，該蛋白質進一步包含抗體重鏈恆定區。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區係人類IgG重鏈恆定區。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區係人類IgG1重鏈恆定區。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之每一多肽鏈包含與SEQ ID NO:21至少90%一致之胺基酸序列。

【0022】 在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之至少一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變，該等位置係根據EU編號系統進行編號。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之至少一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含一或多個選自Q347E、Q347R、Y349S、Y349K、Y349T、Y349D、Y349E、Y349C、L351K、L351D、L351Y、S354C、E356K、E357Q、E357L、E357W、K360E、K360W、Q362E、S364K、S364E、S364H、

S364D、T366V、T366I、T366L、T366M、T366K、T366W、T366S、L368E、L368A、L368D、K370S、N390D、N390E、K392L、K392M、K392V、K392F、K392D、K392E、T394F、D399R、D399K、D399V、S400K、S400R、D401K、F405A、F405T、Y407A、Y407I、Y407V、K409F、K409W、K409D、T411D、T411E、K439D及K439E之突變，該等突變係根據EU編號系統進行編號。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變；且抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變，該等位置係根據EU編號系統進行編號。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含K360E及K409W取代；且抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含Q347R、D399V及F405T取代，該等取代係根據EU編號系統進行編號。在某些實施例中，抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含Y349C取代；且抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含S354C取代，該等取代係根據EU編號系統進行編號。

【0023】 在另一態樣中，本發明提供抗體-藥物偶聯物，其包含本文所揭示之蛋白質及藥物部分。在某些實施例中，藥物部分係選自由以下組成之群：奧裡斯他汀(auristatin)、N-乙醯基- γ 卡奇黴素(N-acetyl- γ calicheamicin)、類美登素(maytansinoid)、吡咯并苯并二氮呋及SN-38。

【0024】 在另一態樣中，本發明提供免疫細胞介素，其包含本文所揭示之抗原結合位點及細胞介素。在某些實施例中，細胞介素係選自由以下組成之群：IL-2、IL-4、IL-10、IL-12、IL-15、TNF及IFN α 。

【0025】 在另一態樣中，本發明提供雙特異性T細胞銜接體，其包含本文所揭示之抗原結合位點及結合CD3之抗原結合位點。

【0026】 在另一態樣中，本發明提供嵌合抗原受體(CAR)，其包含：

- (a) 本文所揭示之抗原結合位點；
- (b) 跨膜結構域；及
- (c) 細胞內信號傳導結構域。

【0027】 在某些實施例中，跨膜結構域係選自T細胞受體CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、FLT3、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152及CD154之 α 、 β 或 ζ 鏈之跨膜區。在某些實施例中，細胞內信號傳導結構域包含初級信號傳導結構域，該初級信號傳導結構域包含CD3 ζ 、常見FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD79a、CD79b、DAP10及DAP12之功能性信號傳導結構域。在某些實施例中，細胞內信號傳導結構域進一步包含共刺激信號傳導結構域，該共刺激信號傳導結構域包含共刺激受體之功能性信號傳導結構域。在某些實施例中，共刺激受體係選自由以下組成之群：OX40、CD27、CD28、CD30、CD40、PD-1、CD2、CD7、CD258、NKG2C、B7-H3、結合至CD83之配位體、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS及4-1BB (CD137)或其任一組合。

【0028】 在另一態樣中，本發明提供編碼本文所揭示之CAR之經分

離核酸。

【0029】 在另一態樣中，本發明提供包含本文所揭示之經分離核酸之表現載體。

【0030】 在另一態樣中，本發明提供包含本文所揭示之核酸或表現載體之免疫效應細胞。

【0031】 在另一態樣中，本發明提供表現本文所揭示之CAR之免疫效應細胞。在某些實施例中，免疫效應細胞係T細胞。在某些實施例中，T細胞係CD8⁺ T細胞、CD4⁺ T細胞或NKT細胞。在某些實施例中，免疫效應細胞係NK細胞。

【0032】 在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本文所揭示之蛋白質、抗體-藥物偶聯物、免疫細胞介素、雙特異性T細胞銜接體或免疫效應細胞；及醫藥學上可接受之載劑。

【0033】 在另一態樣中，本發明提供治療癌症之方法，該方法包括向有需要之個體投與有效量之本文所揭示之蛋白質、抗體-藥物偶聯物、免疫細胞介素、雙特異性T細胞銜接體、免疫效應細胞或醫藥組合物。

【0034】 在某些實施例中，癌症係血液惡性病。在某些實施例中，血液惡性病係白血病。在某些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓發育不良、急性T淋巴母細胞性白血病及急性前骨髓細胞性白血病。在某些實施例中，癌症表現FLT3。

【0035】 本發明之該等及其他態樣及優點由以下各圖、詳細說明及申請專利範圍來闡明。

【圖式簡單說明】

【0036】 參考以下圖式可更全面地理解本發明。

【0037】

圖1係一組感測圖，其顯示自與hFLT3結合之鼠類雜交瘤上清液收集的抗體之SPR譜。

圖2係一組感測圖，其顯示自與hFLT3結合之鼠類mAb亞純系收集的抗體之SPR譜。

圖3係條形圖，其繪示飽和濃度之可溶性FLT3配位體降低候選抗體結合表現FLT3之EOL-1癌細胞之能力。

圖4A至圖4C係線形圖，其顯示抗FLT3抗體1158與表現FLT3之細胞株RMA-hFLT3 (**圖4A**)、RMA-cFLT3 (**圖4B**)及REH (**圖4C**)之結合。

圖5係線形圖，其顯示抗FLT3抗體1158與表現帶有T227M突變的FLT3之MOLM-13細胞之結合。

圖6A至圖6D係條形圖，其顯示在TriNKET F3'-1158及其親代單株抗體存在下，NK細胞介導的對表現FLT3之癌細胞株EOL-1 (**圖6A**)、REH (**圖6B**)、RS4-11 (**圖6C**)及MV4-11 (**圖6D**)之溶解。

圖7A至圖7B係條形圖，其顯示在FLT3配位體不存在(**圖7A**)或存在(**圖7B**)下，TriNKET F3'-1158及其親代單株抗體所引起之FLT3磷酸化。**圖7A**中之FLT3配位體樣品用作陽性對照。

【實施方式】

【0038】 本申請案主張於2019年10月15日提出申請之美國臨時申請案第62/915,120號之優先權，該臨時申請案之全部內容係以引用的方式併入本文中。

序列表

【0039】 本申請案以全文引用的方式併入呈ASCII文本格式之序列表之電腦可讀形式(CRF)。該序列表文本檔案之標題為「14247-473-

888_SEQ_LISTING」，其於2020年10月5日創建且大小為152,327個位元組。

【0040】 本發明提供結合人類FLT3且視情況結合食蟹猴FLT3之抗原結合位點。該等抗原結合位點結合FLT3細胞外結構域中之各種抗原決定基，且該等抗原結合位點中有一些不與FLT3配位體(FLT3L)競爭此結合。含有此等抗原結合位點之蛋白質及蛋白質偶聯物如抗體、抗體-藥物偶聯物、雙特異性T細胞銜接體(BiTE)及免疫細胞介素以及表現含有此一抗原結合位點之蛋白質(例如嵌合抗原受體(CAR))之免疫效應細胞(例如T細胞)可用於治療FLT3相關之疾病，諸如癌症。

【0041】 本發明提供結合癌細胞上之FLT3之抗原結合蛋白及包含此等蛋白質之醫藥組合物以及使用此等蛋白質及醫藥組合物之治療方法，包括用於治療癌症。下文部分中陳述本發明之各個態樣；然而，不應將在一個特定部分中所闡述的本發明之態樣限於任何特定部分。

【0042】 為有助於理解本發明，下文定義多條術語及片語。

【0043】 如本文所用之術語「一(a及an)」意指「一或多種」，且除非上下文不合適，否則包括複數。

【0044】 如本文所用，術語「抗原結合位點」係指免疫球蛋白分子中參與抗原結合之部分。在人類抗體中，抗原結合位點係由重(「H」)及輕(「L」)鏈之N末端可變(「V」)區之胺基酸殘基形成。重鏈及輕鏈之V區內的三個高度趨異區段(stretch)稱為「超變區」，其插入在稱為「框架區」或「FR」之更保守的側翼區段之間。因此，術語「FR」係指天然存在於免疫球蛋白中之超變區之間及其附近之胺基酸序列。在人類抗體分子中，輕鏈之三個超變區及重鏈之三個超變區相對於彼此佈置於三維空間中以形成抗原結合表面。抗原結合表面與所結合抗原之三維表面互補，且重

鏈及輕鏈中之每一者之三個超變區稱為「互補決定區」或「CDR」。在某些動物(諸如駱駝及軟骨魚類)中，抗原結合位點係由提供「單一結構域抗體」之單一抗體鏈形成。抗原結合位點可存在於完整抗體中、存在於抗體中保留抗原結合表面之抗原結合片段中或存在於使用肽連接體將重鏈可變結構域連結至單一多肽中之輕鏈可變結構域之重組多肽(諸如scFv)中。本文所揭示之重鏈或輕鏈可變區中之所有胺基酸位置均係根據Kabat編號進行編號。

【0045】 抗原結合位點之CDR可藉由Kabat等人，J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 及 Kabat 等人，Sequences of protein of immunological interest. (1991)、Chothia等人，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)及MacCallum等人，J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)中所闡述之方法來確定。根據該等定義確定之CDR在彼此進行比較時通常包括重疊胺基酸殘基或胺基酸殘基之子集。在某些實施例中，術語「CDR」係如由MacCallum等人，J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)及Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, Antibody Engineering, Kontermann及Dubel編輯，第31章，第422-439頁，Springer-Verlag, Berlin (2001)所定義之CDR。在某些實施例中，術語「CDR」係如由Kabat等人，J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人，Sequences of protein of immunological interest. (1991)所定義之CDR。在某些實施例中，使用不同慣例定義抗體之重鏈CDR及輕鏈CDR。舉例而言，在某些實施例中，重鏈CDR係根據MacCallum (上文文獻)來定義，且輕鏈CDR係根據Kabat (上文文獻)來定義。CDRH1、CDRH2及CDRH3表示重鏈CDR，且CDRL1、CDRL2及CDRL3表示輕鏈CDR。

【0046】如本文所用，術語「個體」及「患者」係指欲藉由本文所闡述之方法及組合物進行治療之生物體。此等生物體較佳包括(但不限於)哺乳動物(例如鼠類、猿猴、馬、牛、豬、犬、貓及諸如此類)，且更佳包括人類。

【0047】如本文所用，術語「有效量」係指化合物(例如本發明之化合物)足以產生有益或期望結果之量。有效量可以一或多次投與、施加或劑量來投與，且不意欲限於特定調配物或投與途徑。如本文所用，術語「治療」包括任何效應，例如減輕、減少、調節、改善或消除，其使得疾患、疾病、病症及諸如此類得以改良或其症狀得以改善。

【0048】如本文所用，術語「醫藥組合物」係指活性劑與惰性或活性載劑之組合，其使得組合物尤其適於活體內或離體之診斷或治療用途。

【0049】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之載劑」係指任何標準醫藥載劑，諸如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳液(例如油/水或水/油乳液)及各種類型之潤濕劑。組合物亦可包括穩定劑及防腐劑。關於載劑、穩定劑及佐劑之實例，參見(例如) Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]。

【0050】如本文所用，術語「醫藥學上可接受之鹽」係指本發明化合物之任何醫藥學上可接受之鹽(例如酸或鹼)，其在投與給個體後能夠提供本發明之化合物或其活性代謝物或殘餘物。如熟習此項技術者所已知，本發明化合物之「鹽」可源自無機或有機酸及鹼。例示性酸包括(但不限於)鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、過氯酸、富馬酸、馬來酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、柳酸、琥珀酸、甲苯對磺酸、酒石酸、乙酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸及諸如此類。其他酸(諸如草酸)雖然自身不係醫藥學上可接受的，但可用於製備可用作

獲得本發明化合物及其醫藥學上可接受之酸加成鹽之中間體之鹽。

【0051】 例示性鹼包括(但不限於)鹼金屬(例如鈉)氫氧化物、鹼土金屬(例如鎂)氫氧化物、氨及式 NW_4^+ 化合物(其中W係 C_{1-4} 烷基)及諸如此類。

【0052】 例示性鹽包括(但不限於)：乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡萄糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、富馬酸鹽、葡庚酸鹽(flucioheptanoate)、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、乳酸鹽、馬來酸鹽、甲磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、苯基丙酸鹽、苦味酸鹽、新戊酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽及諸如此類。鹽之其他實例包括本發明化合物之陰離子與諸如 Na^+ 、 NH_4^+ 及 NW_4^+ (其中W係 C_{1-4} 烷基)及諸如此類等適宜陽離子之複合物。

【0053】 對於治療用途，經審慎考慮，本發明化合物之鹽係醫藥學上可接受的。然而，非醫藥學上可接受之酸及鹼之鹽亦可用於(例如)醫藥學上可接受之化合物之製備或純化中。

【0054】 如本文所用，「FLT3」(亦稱為FLK2、STK1或CD135)係指Uniprot登錄號P36888之蛋白質及相關同種型。

【0055】 如本文所用，「FLT3L」(亦稱為FLT3配位體)係指Uniprot登錄號P49771之蛋白質及相關同種型。

【0056】 在整個本說明書中，倘若將組合物闡述為具有、包括或包含特定組分或倘若將製程及方法闡述為具有、包括或包含特定步驟，則經審慎考慮，另外存在基本上由所列舉之組分組成或由其組成的本發明組合

物且存在基本上由所列舉之處理步驟組成或由其組成的本發明製程及方法。

【0057】 一般而言，除非另外規定，否則指定百分比之組合物係以重量計。此外，若變數不伴有定義，則以該變數之先前定義為準。

【0058】 下文更詳細地論述本發明之各個特徵及態樣。

I. 抗原結合位點

【0059】 在一態樣中，本發明提供結合人類FLT3之抗原結合位點。例示性抗原結合位點之VH、VL、CDR及scFv序列列示於表1中。根據Chothia編號方案鑑別CDR序列。

表1：結合FLT3之例示性抗原結合位點之序列

純系	VH	VL
12H10.G7	EVQLQESGP ~~E~~ LVKPGASVKMSC KASGYTFTRYVMHWVKQRPGQ GLEWIGFINPYNDDTKYNEKFK GKATLTSDKSSSTAYMELSSLTS EDSAVYHCARWRQLGSLDSWG QGTTTLTVSS [SEQ ID NO:1] CDR1：GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2：NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3：WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASESVDITYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPARFSGSG SRSDFTLTIDPVEADDAATYYCQ QNNEEPWTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:2] CDR1：RASESVDITYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2：LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3：QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB87/GB95 (VH及VL中 之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITSDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYHCARWRQLGSLDSWG QGTTVTTVSS [SEQ ID NO:9] CDR1：GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2：NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3：WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR ASESVDITYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SRTDFTLTIS ~~S~~ LQAEDAA ~~T~~ YYCQ QNNEEPWTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10] CDR1：RASESVDITYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2：LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3：QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]

純系	VH	VL
人類化 12H10.G7 GB87/GB95 之scFv	GB87 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED TAVYH <u>C</u> ARWRQLGSLDSWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISLQAEDAATYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:3] GB95 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISLQAEDAATYYCQQNN EEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND DTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED <u>T</u> AVYH <u>C</u> ARWRQLG SLDSWGQGTTTVTVSS [SEQ ID NO:12]	
人類化 12H10.G7 GB88/GB96 (VH及VL中 之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYH <u>C</u> ARWRQLGSLDSWG QGTTTVTVSS [SEQ ID NO:13] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SRDFTLTISLQAEDA <u>A</u> ATYYCQ QNNEEPWTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB88/GB96 之scFv	GB88 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYH <u>C</u> ARWRQLGSLDSWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISLQAEDAATYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:15] GB96 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRDFTLTISLQAEDAATYYCQQNN EEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND DTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED <u>T</u> AVYH <u>C</u> ARWRQLG SLDSWGQGTTTVTVSS [SEQ ID NO:16]	
人類化	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR

純系	VH	VL
12H10.G7 GB89/GB97 (VH及VL中之回復突變 加下劃線)	KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITSDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARWRQLGSLDSWG QGTTVTVSS [SEQ ID NO:17] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQ QNNEEPWTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:10] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB89/GB97 之scFv	GB89 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTA VYYCARWRQLGSLDSWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:19] GB97 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQNN EEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGSGGGSGGGGSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND TKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRQLG SLDSWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:20]	
人類化 12H10.G7 GB90/GB98 (VH及VL中之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITSDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYH <u>C</u> ARWRQLGSLDSWG QGTTVTVSS [SEQ ID NO:9] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQ QNNEEPWTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:22] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB90/GB98 之scFv	GB90 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTA VYH <u>C</u> ARWRQLGSLDSWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQN	

純系	VH	VL
	NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:23] GB98 (VL-VH) : DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQNN EEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLVQSGAEV KKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND DTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED ~~T~~ AVYH ~~C~~ ARWRQLG SLDSWGQGT ~~T~~ TVTVSS [SEQ ID NO:24]	
人類化 12H10.G7 GB91/GB99 (VH及VL中 之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITSDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYH ~~C~~ ARWRQLGSLDSWG QGT ~~T~~ TVTVSS [SEQ ID NO:9] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDA ~~A~~ ATYYCQ QNNEEPWTFGGG ~~T~~ KVEIK [SEQ ID NO:26] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB91/GB99 之scFv	GB91 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED ~~T~~ A VYH ~~C~~ ARWRQLGSLDSWGQGT ~~T~~ TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:27] GB99 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDAATYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYN DDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED ~~T~~ AVYH ~~C~~ ARWRQL GSLDSWGQGT ~~T~~ TVTVSS [SEQ ID NO:28]	
人類化 12H10.G7 GB92/GB100 (VH及VL中 之回復突變)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITSDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYH ~~C~~ ARWRQLGSLDSWG QGT ~~T~~ TVTVSS	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SRTDFTLTISSLQAEDVATYYCQ QNNEEPWTFGGG ~~T~~ KVEIK [SEQ ID NO:30]

純系	VH	VL
加下劃線)	[SEQ ID NO:9] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB92/GB100 之scFv	GB92 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYHCARWRQLGSLDSWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVATYYCQQNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:31] GB100 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVATYYCQQNNEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYHCARWRQLGSLDSWGQGTTTVTV [SEQ ID NO:32]	
人類化 12H10.G7 GB93/GB101 (VH及VL中之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQRLLEWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYHCARWRQLGSLDSWGQGTTTVTVSS [SEQ ID NO:9] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDA ~~A~~ VYYCQQNNEEPWTFGGGKVEIK [SEQ ID NO:34] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB93/GB101 之scFv	GB93 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYHCARWRQLGSLDSWGQGTTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDA ~~A~~ VYYCQQNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:35] GB101 (VL-VH) : DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ	

純系	VH	VL
	PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTISLQAEDA AVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQC LEWMGFINPYN DDTKYNEKFKGRVTITSDTSASTAYMELSSLRSED TAVYH CARWRQL GSLDSWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:36]	
人類化 12H10.G7 GB94/GB102	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARWRQLGSLDSWG QGTTVTVSS [SEQ ID NO:37] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVD TYGSSFVHWYQQKPGQ PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:38] CDR1 : RASESVD TYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB94/GB102 之scFv	GB94 (VH-VL) : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRQLGSLDSWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVD TYGSSFVHWYQQKPGQ PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:39] GB102 (VL-VH) : DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVD TYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQC LEWMGFINPYN DDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARWRQL GSLDSWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:40]	
人類化 12H10.G7 GB102 D101E	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARWRQLGSLESWG QGTTVTVSS [SEQ ID NO:41] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVD TYGSSFVHWYQQKPGQ PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:42] CDR1 : RASESVD TYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]

純系	VH	VL
	NO:5]	
人類化 12H10.G7 GB102 D101E之 _{scFv}	VH-VL : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCL EWMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTA VYYCARWRQLGSLESWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SDIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:43] VL-VH : DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVMHWVRQAPGQCLEWMGFINPYN DDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRQL GSLESWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:44]	
人類化 12H10.G7 GB102 M34I	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVIHWVRQAPGQR LEWMGFINPYNDDTKYNEKFKG RVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARWRQLGSLDSWGQ GTTVTVSS [SEQ ID NO:45] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:42] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB102 M34I 之 _{scFv}	VH-VL : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVIHWVRQAPGQCLE WMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAV YYCARWRQLGSLDSWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:47] VL-VH : DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVIHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND DTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRQLG SLDSWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:48]	

純系	VH	VL
人類化 12H10.G7 GB102 M34I/D101E	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVIHWVRQAPGQR LEWMGFINPYNDDTKYNEKFKG RVTITRDTSASTAYMELSSLRSE DTAVYYCARWRQLGSLESWGQ GTTVTVSS [SEQ ID NO:49] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLES [SEQ ID NO:50]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:42] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7 GB102 M34I/D101E 之scFv	VH-VL : QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVIHWVRQAPGQCLE WMGFINPYNDDTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAV YYCARWRQLGSLESWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:51] VL-VH : DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQN NEEPWTFGCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAE VKKPGASVKVSCKASGYTFTRYVIHWVRQAPGQCLEWMGFINPYND DTKYNEKFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWRQLG SLESWGQGTTVTVSS [SEQ ID NO:52]	
人類化 12H10.G7— 致1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVX ₁ HWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITRDTSASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARWRQLGSLX ₂ SWG QGTTVTVSS 其中X ₁ 係M或I，且X ₂ 係E或D [SEQ ID NO:53] CDR1 : GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2 : NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3 : WRQLGSLXS，其中X係E 或D [SEQ ID NO:55]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:42] CDR1 : RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2 : LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3 : QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7— 致2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVMHWVRQAPGQ RLEWMGFINPYNDDTKYNEKFK GRVTITX ₁ DTSASTAYMELSSLRS	DIVMTQSPX ₁ SLAVSLGERATINC RASESVDTYGSSFVHWYQQKPG QPPKLLIYLASNLESGVPDRFSGS GSX ₂ TDFTLTISSLQAEDX ₃ AX ₄ YY

純系	VH	VL
	EDTAVYX ₂ CARWRQLGSLDSWG QGTTVTVSS 其中X ₁ 係S或R，且X ₂ 係Y或H [SEQ ID NO:56] CDR1：GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2：NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3：WRQLGSLDS [SEQ ID NO:5]	CQQNNEEPWTFGGGTKVEIK 其中X ₁ 係A或D, X ₂ 係R或G，且X ₃ 係A或V，且X ₄ 係T或V [SEQ ID NO:57] CDR1：RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2：LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3：QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
人類化 12H10.G7一 致3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYTFTRYVX ₁ HWVRQAPGQ CLEWMGFNPYNDDTKYNEKFK GRVTITRDTASTAYMELSSLRS EDTAVYYCARWRQLGSLX ₂ SWG QGTTVTVSS 其中X ₁ 係M或I，且X ₂ 係E或D [SEQ ID NO:58] CDR1：GYTFTRY [SEQ ID NO:11] CDR2：NPYNDD [SEQ ID NO:4] CDR3：WRQLGSLXS，其中X係E 或D [SEQ ID NO:55]	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCR ASESVDTYGSSFVHWYQQKPGQ PPKLLIYLASNLESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ QNNEEPWTFGCGTKVEIK [SEQ ID NO:42] CDR1：RASESVDTYGSSFVH [SEQ ID NO:6] CDR2：LASNLES [SEQ ID NO:7] CDR3：QQNNEEPWT [SEQ ID NO:8]
14A5.E8	EVQLQESGAELVQPGASVRLSC KASGYTFTSYWINWVKRPGQG LEWIGNIYPGSSIINYNENFKNRA TLTVDTSSTAYMQLSSLTSDDS AVYYCARRVVYLYFDYWGQGT TLTVSS [SEQ ID NO:60] CDR1：GYTFTSY [SEQ ID NO:62] CDR2：YPGSSI [SEQ ID NO:63] CDR3：RVVYLYFDY [SEQ ID NO:64]	QIVLTQSPA ~~I~~ MSASPGEKVTMTCS ASSSVSYMHWYQQKSGTSPKRW IYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSY SLTISSMEAEDAATYYCQQWTSK SPTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:61] CDR1：SASSSVSYM ~~H~~ [SEQ ID NO:65] CDR2：DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3：QQWTSKSPT [SEQ ID NO:67]
人類化 14A5.E8 1551/1552 (VH及VL中 之回復突變 加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTFTSYWINWVRQ ~~R~~ PGKG LEWMGNIYPGSSIINYNENFKNR VTMTVDTS ~~S~~ DTAYMELSSLRSE DTAVYYCARRVVYLYFDYWGQ GTLVTVSS [SEQ ID NO:68] CDR1：GYTFTSY [SEQ ID NO:62] CDR2：YPGSSI [SEQ ID NO:63]	EIVLTQSPATLSLSPGEK ~~A~~ TLSCS ASSSVSYMHWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGIPARFSGSGSGTS ~~S~~ FT LTISSLEPEDA ~~A~~ VYYCQQWTSKS PTFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:69] CDR1：SASSSVSYM ~~H~~ [SEQ ID NO:65] CDR2：DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3：QQWTSKSPT [SEQ ID NO:67]

純系	VH	VL
	CDR3：RVVYLYFDY [SEQ ID NO:64]	
人類化 14A5.E8 1551/1552之 scFv	1551 (VH-VL)： QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTFTSYWINWVRQRPgKCLE WMGNIYPGSSIINYNENFKNRVTMTVDTSSDTAYMELSSLRSEDtAV YYCARRVVYLYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPATLSLSPGEEKATLSCSASSSVSYMHwyQQKPGQAPRLLIY DTSKLASGIPARFSGSGSGTSFTLTISSELPEDAAYYYCQQWTSKSPTF GCGTKVEIK [SEQ ID NO:70] 1552 (VL-VH)： EIVLTQSPATLSLSPGEEKATLSCSASSSVSYMHwyQQKPGQAPRLLIY DTSKLASGIPARFSGSGSGTSFTLTISSELPEDAAYYYCQQWTSKSPTF GCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKVSGYTFTSYWINWVRQRPgKCLEWMGNIYPGSSIINYNENF KNRVTMTVDTSSDTAYMELSSLRSEDtAVYYCARRVVYLYFDYWG QGTLVTVSS [SEQ ID NO:71]	
人類化 14A5.E8 1553/1554	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTFTSYWINWVRQAPGKG LEWMGNIYPGSSIINYNENFKNR VTMTEDTSTDtAYMELSSLRSE DtAVYYCARRVVYLYFDYWGQ GTLVTVSS [SEQ ID NO:72] CDR1：GYTFTSY [SEQ ID NO:62] CDR2：YPGSSI [SEQ ID NO:63] CDR3：RVVYLYFDY [SEQ ID NO:64]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCS ASSSVSYMHwyQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFT LTISSELPEDFAVYYCQQWTSKSP TFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:73] CDR1：SASSSVSYMH [SEQ ID NO:65] CDR2：DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3：QQWTSKSPT [SEQ ID NO:67]
人類化 14A5.E8 1553/1554之 scFv	1553 (VH-VL)： QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTFTSYWINWVRQAPGKCLE WMGNIYPGSSIINYNENFKNRVTMTEDTSTDtAYMELSSLRSEDtAV YYCARRVVYLYFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHwyQQKPGQAPRLLIY DTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQWTSKSPTF GCGTKVEIK [SEQ ID NO:74] 1554 (VL-VH)： EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHwyQQKPGQAPRLLIY DTSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQWTSKSPTF GCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGAS VKVSCKVSGYTFTSYWINWVRQAPGKCLEWMGNIYPGSSIINYNENF KNRVTMTEDTSTDtAYMELSSLRSEDtAVYYCARRVVYLYFDYWG QGTLVTVSS	

純系	VH	VL
	[SEQ ID NO:75]	
人類化 14A5.E8 1689 (自1553親和 力成熟)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTFPYWVWRQAPGK GLEWMGNIYPGSSIINYNENFKN RVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSE DTAVYYCARRNVYLTFDYWGQ GTLVTVSS [SEQ ID NO:76] CDR1：GYTFPYY [SEQ ID NO:78] CDR2：YPGSSI [SEQ ID NO:63] CDR3：RNVYLTFDY [SEQ ID NO:79]	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCS ASSSVSYIHWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFT LTSSLEPEDFAVYYCQQWTSKSP TFGGGTKVEIK [SEQ ID NO:77] CDR1：SASSSVSYIH [SEQ ID NO:80] CDR2：DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3：QQWTSKSPT [SEQ ID NO:67]
人類化 14A5.E8 1689 (自1553親和 力成熟)之 scFv	VH-VL： QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKVSGYTFPYWVWRQAPGKCLE WMGNIYPGSSIINYNENFKNRVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAV YYCARRNVYLTFDYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYIHWYQQKPGQAPRLLIYD TSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQWTSKSPTFG CGTKVEIK [SEQ ID NO:81] VL-VH： EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYIHWYQQKPGQAPRLLIYD TSKLASGIPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQQWTSKSPTFG CGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVKKPGASV KVSCKVSGYTFPYWVWRQAPGKCLEWMGNIYPGSSIINYNENFK NRVTMTEDTSTDATAYMELSSLRSEDTAVYYCARRNVYLTFDYWGQG TLVTVSS [SEQ ID NO:82]	
人類化 14A5.E8一致	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KVSGYTFX ₁ X ₂ YWINWVRQX ₃ PG KX ₄ LEWMGNIYPGSSIINYNENF KNRVTMTX ₅ DTX ₆ DTAYMELSS LRSEDTAVYYCARRX ₇ VYX ₈ FD YWGQGTLVTVSS 其中X ₁ 係P或T，X ₂ 係S或Y，X ₃ 係 A或R，X ₄ 係C或G，X ₅ 係V或E， X ₆ 係S或T，X ₇ 係N或V，且X ₈ 係T 或Y [SEQ ID NO:29] CDR1：GYTFX ₁ X ₂ Y，其中X ₁ 係P 或T，且X ₂ 係S或Y [SEQ ID NO:59] CDR2：YPGSSI [SEQ ID NO:63] CDR3：RX ₁ VYX ₂ FDY，其中X ₁	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCS ASSSVSYXHWYQQKPGQAPRLLI YDTSKLASGIPARFSGSGSGTDFT LTSSLEPEDFAVYYCQQWTSKSP TFGGGTKVEIK 其中X係M或I [SEQ ID NO:84] CDR1：SASSSVSYXH，其中X係 M或I [SEQ ID NO:86] CDR2：DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3：QQWTSKSPT [SEQ ID NO:67]

純系	VH	VL
	係N或V，且X ₂ 係T或Y [SEQ ID NO:54]	
11F4.B9	EVQLQESGPELVKPGASVKISCK ASGYSFTGYYIHVVKQGPEKSL EWIGEIIPSTGSTIYNQKFKAKAT LTVDKSSSTAYLQLKSLTSEDSA VYYCERWGDYYGRDYWGQGT STVSS [SEQ ID NO:85] CDR1：GYSFTGY [SEQ ID NO:87] CDR2：IPSTGS [SEQ ID NO:88] CDR3：WGDYYGRDY [SEQ ID NO:89]	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASESVDIYGNSFMHWYQQKPGQ PPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGS RTDFTLTINPVEADDVATYYCQQ SNEDPRTFGGGGTKLEIK [SEQ ID NO:90] CDR1：RASESVDIYGNSFMH [SEQ ID NO:91] CDR2：RASNLES [SEQ ID NO:92] CDR3：QQSNEDPRT [SEQ ID NO:93]
人類化 11F4.B9 (回復突變加下劃線)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSC KASGYSFTGYYIHVVRQGPQG LEWMGEIIPSTGSTIYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCERWGDYYGRDYWGQ GTLTVSS [SEQ ID NO:14] CDR1：GYSFTGY [SEQ ID NO:87] CDR2：IPSTGS [SEQ ID NO:88] CDR3：WGDYYGRDY [SEQ ID NO:89]	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCR ASESVDIYGNSFMHWYQQKPGQ PPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSG SRTDFTLTINSLQAEDVATYYCQ QSNEDPRTFGGGGTKVEIK [SEQ ID NO:94] CDR1：RASESVDIYGNSFMH [SEQ ID NO:91] CDR2：RASNLES [SEQ ID NO:92] CDR3：QQSNEDPRT [SEQ ID NO:93]
4A4.A3	QVTCLKESGPGILQPSQTLSTCSF SGFSLTTYGMGVGWIRQPSGKG LEWLANIWFNDNKYYNSTLKSR LTISKDTSNNQVFLKISSVDTTDT ATYYCAQITTVVGTFDYWGQGS PLTVSP [SEQ ID NO:95] CDR1：GFSLTTYGM [SEQ ID NO:97] CDR2：WFNDN [SEQ ID NO:99] CDR3：ITTVVGTFDY [SEQ ID NO:100]	RIVMTQSPTTMAASPGKITITCS ASSISSIYLHWYQQKPGFSPKLLI FRTSDLASGVPPRFGGSGSGTSYS LTIGTMEAEDVATYYCQQGSSFP RTFGGGGTKLEIK [SEQ ID NO:96] CDR1：SASSISSIYLH [SEQ ID NO:101] CDR2：RTSDLAS [SEQ ID NO:102] CDR3：QQGSSFPRT [SEQ ID NO:103]
4A4.H7	EVQLQESGPELVKPGASVKISCK ASGYSFTGYYIHVVKQSPEESLE WIGEIYPNTGITTYNQKFTAKAT LTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDS AVYYCTRWGDYYGRDYWGQG TSVTSS	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASETVDTHGNSFMHWYQQKPGQ PPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGS RTDFTLTINPVEADDVATYYCQQ SNEDPRTFGGGGTKLEIK [SEQ ID NO:105]

純系	VH	VL
	[SEQ ID NO:104] CDR1 : GYSFTGY [SEQ ID NO:87] CDR2 : YPNTGI [SEQ ID NO:98] CDR3 : WGDYYGRDY [SEQ ID NO:89]	CDR1 : RASETVDTHGNSFMH [SEQ ID NO:106] CDR2 : RASNLES [SEQ ID NO:92] CDR3 : QQSNEPRT [SEQ ID NO:93]
15A11.C8	EVQLQESGGGLVKTGGSRLSC AASGFTFSDYGMHWVRHTPEKG LEWVVYISSGGNTIFYTDTVKGR FTISRDNKNTLFLQMTSLRSED TAVYFCVRQGYYYAMDYWGQ GASVTVSS [SEQ ID NO:107] CDR1 : GFTFSDY [SEQ ID NO:109] CDR2 : SSGGNT [SEQ ID NO:110] CDR3 : QGYYYAMDY [SEQ ID NO:111]	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTIRCR ASQDITNYLNWYQQKPDGAVKL LISYTSILQSGVPSRFSGSGSGTDY SLTISNLEQGDVATYFCQQGSSLP WTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:108] CDR1 : RASQDITNYLN [SEQ ID NO:112] CDR2 : YTSILQS [SEQ ID NO:113] CDR3 : QQGSSLPWT [SEQ ID NO:114]
12C9.E5	EVQLQESGAELVRPGASVKLSC KASGYIFTDYEIHWVKQTPVHG LEWIGAIDPETGITAYSQKFKGK ATLTDTSSSTAYMEFRSLTSED SAVYYCTRGGLLYWGQGTSTV VSS [SEQ ID NO:115] CDR1 : GYIFTDY [SEQ ID NO:117] CDR2 : DPETGI [SEQ ID NO:118] CDR3 : GGLLY [SEQ ID NO:119]	DVVMQTPLSLSVTIGQPASISCK SSQSLLYSDGETYLNWLQQRPGQ SPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGIYYCL QGTFYPHTFGGGGTKLEIK [SEQ ID NO:116] CDR1 : KSSQSLLYSDGETYLN [SEQ ID NO:120] CDR2 : QVSKLDP [SEQ ID NO:121] CDR3 : LQGTFYPHT [SEQ ID NO:122]
1A2.A3	EVQLQESGPPELVKPGASVKISCK ASGYSFTGYYIHWVKQSPEESLE WIGEIPNTGITTYNQKFTAKAT LTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDS AVYYCTRWGDYYGRDYWGQG TSVTVSS [SEQ ID NO:123] CDR1 : GYSFTGY [SEQ ID NO:87] CDR2 : YPNTGI [SEQ ID NO:98] CDR3 : WGDYYGRDY [SEQ ID NO:89]	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASETVDTHGNSFMHWYQQKPGQ PPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGS RTDFTLTINPVEADDAVATYYCQQ SNEDPRTFGGGGTKLEIK [SEQ ID NO:124] CDR1 : RASETVDTHGNSFMH [SEQ ID NO:106] CDR2 : RASNLES [SEQ ID NO:92] CDR3 : QQSNEPRT [SEQ ID NO:93]
4H2.E3	EVQLQESGPPELVKPGASVKMSC KASGYTFTSYLMHWMKQKPGQ GLEWIGYINPYSDGIKYNEKFRD	GIVMTQTTPSVPVTPGESVSISCR SSKSLLSHNGNTYLYWFLQRPQG SPQLLIYRMSNLASGVDPDRFSGSG

純系	VH	VL
	KATLTSDKSSNTAYMELSSLTSE DSAVYYCAHSSGYVGYAMDYW GQGTSTVTSS [SEQ ID NO:125] CDR1 : GYTFTSY [SEQ ID NO:62] CDR2 : NPYSDG [SEQ ID NO:33] CDR3 : SSGYVGYAMDY [SEQ ID NO:127]	SGTTFTLRISRVEAEDVGVYYCM QHLEYPFTFGSGTKLEIK [SEQ ID NO:126] CDR1 : RSSKSLLSNGNTYLY [SEQ ID NO:128] CDR2 : RMSNLAS [SEQ ID NO:129] CDR3 : MQHLEYPFT [SEQ ID NO:130]
14H8.E7	EVQLQESGAELVKPGASVKLSC KASGYTFTNYWINWLKQRPQGQ LEWIGNIYPGSTIINYNEKFKNKA TLTVDTSSTAYMQLSSLTSDDS AVYYCARRVVLYFDSWGQGT TLTVSS [SEQ ID NO:131] CDR1 : GYTFTNY [SEQ ID NO:132] CDR2 : YPGSTI [SEQ ID NO:133] CDR3 : RVVYLYFDS [SEQ ID NO:134]	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTCS ASSSVSYMHYQQKSGTSPKRW IFDTSKLASGVPVRFSGSGSGTSY SLTITNMETEDAATYYCQQWSSK SPTFGGGTKLEIK [SEQ ID NO:83] CDR1 : SASSSVSYMH [SEQ ID NO:65] CDR2 : DTSKLAS [SEQ ID NO:66] CDR3 : QQWSSKSPT [SEQ ID NO:46]

【0060】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含抗體重鏈可變結構域(VH)，該VH包含與表1中所揭示抗體之VH至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列；及抗體輕鏈可變結構域(VL)，該VL包含與表1中所揭示之同一抗體之VL至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該抗原結合位點包含表1中所揭示抗體之VH及VL序列之重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3，其係根據Kabat（參見Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest，NIH出版號91-3242，Bethesda）、Chothia（例如，參見Chothia C及Lesk A M, (1987)，J Mol Biol 196: 901-917）、MacCallum（參見MacCallum R M等

人(1996) J Mol Biol 262: 732-745)或此項技術中已知之任何其他CDR確定方法確定。在某些實施例中，該抗原結合位點包含表1中所揭示抗體之重鏈CDR1、CDR2及CDR3及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3。

【0061】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與12H10.G7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:1之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:2至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0062】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB87或GB95有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:10至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之

胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 3或12至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0063】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB88或GB96有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:13之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:10至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 15或16至少90% (例如至少91%、至少92%、至少

93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0064】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB89或GB97有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:17之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:10至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 19或20至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0065】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB90及GB98有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID

NO:22至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 23或24至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0066】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB91及GB99有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:26至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL

包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 27或28至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0067】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB92或GB100有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:30至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 31或32至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0068】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB93或GB101有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含

VH，該VH包含與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:34至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 35或36至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0069】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB94或GB102有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:37之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:38至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分

別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 39或40至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0070】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB102 D101E有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:41之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:42至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 43或44至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%

或100%)一致之胺基酸序列。

【0071】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB102 M34I有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:45之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:42至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 47或48至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0072】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與GB102 M34I/D101E有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:49之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:42至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少

94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及50之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及50之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 51或52至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0073】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與人類化12H10.G7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:53之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:42至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之

CDR1、CDR2及CDR3。

【0074】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與人類化12H10.G7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:56之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:57至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0075】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與人類化12H10.G7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:58之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:42至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該

VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0076】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與14A5.E8有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:60之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:61至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO:65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0077】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與mAb 1551或1552有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:68之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID

NO:69至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO:65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 70或71至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0078】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與mAb 1553或1554有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:72之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:73至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、63及64之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO:65、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 74或75至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0079】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與mAb 1689有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:76之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:77至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 78、63及79之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 80、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 78、63及79之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 80、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點係以scFv形式存在，其中該scFv包含與SEQ ID NO: 81或82至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0080】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與人類化14A5.E8有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含

VH，該VH包含與SEQ ID NO:29之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:84至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 59、63及54之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 86、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 59、63及54之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 86、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0081】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與11F4.B9有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:85之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:90至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該

VL包含有分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0082】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與人類化11F4.B9有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:14之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:94至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0083】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與4A4.A3有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:95之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:96至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 97、99及100之胺基酸序列之

CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 101、102及103之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 97、99及100之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 101、102及103之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0084】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與4A4.H7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:104之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:105至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0085】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與15A11.C8有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:107之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少

98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:108至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 109、110及111之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 112、113及114之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 109、110及111之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 112、113及114之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0086】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與12C9.E5有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:115之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:116至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 117、118及119之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 120、121及122之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 117、118及119之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 120、121及122之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0087】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與1A2.A3有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:123之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:124至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98、89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92、93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 87、98、89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 106、92、93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0088】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與4H2.E3有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:125之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:126至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、33及127之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 128、129及130之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在

某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 62、33及127之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 128、129及130之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0089】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與14H8.E7有關。舉例而言，在某些實施例中，本發明之抗原結合位點包含VH，該VH包含與SEQ ID NO:131之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列；及VL，該VL包含與SEQ ID NO:83至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 132、133及134之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及46之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。在某些實施例中，該抗原結合位點包含(a) VH，該VH包含有分別包含SEQ ID NO: 132、133及134之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及(b) VL，該VL包含有分別包含SEQ ID NO: 65、66及46之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【0090】 在前述實施例中之每一者中，經審慎考慮，一起結合FLT3之VH及/或VL序列可在VH及/或VL之框架區中含有胺基酸改變（例如至少1、2、3、4、5或10個胺基酸取代、缺失或增加），而不顯著地影響其結合至FLT3之能力。

【0091】 在某些實施例中，如藉由表面電漿子共振(SPR)（例如使用下文實例1中所闡述之方法）或藉由生物層干涉術(BLI)所量測，本發明之

抗原結合位點以1 nM或更低、5 nM或更低、或10 nM或更低、15 nM或更低或20 nM或更低之 K_D (亦即解離常數)結合FLT3 (例如人類FLT3)，及/或結合來自個體之體液、組織及/或細胞之FLT3。在某些實施例中，如藉由SPR (例如使用下文實例1中所闡述之方法)或藉由BLI所量測，前述經分離抗體中之任一者之 K_d (亦即解離速率，亦稱為 $K_{解離}$)等於或低於 1×10^{-5} 1/s、 1×10^{-4} 1/s、 1×10^{-3} 1/s、 5×10^{-3} 1/s、0.01 1/s、0.02 1/s或0.05 1/s。

【0092】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點(例如與上文所揭示之12H10.G7、GB87、GB88、GB89、GB90、GB91、GB92、GB93、GB94、GB95、GB96、GB97、GB98、GB99、GB100、GB101、GB102、GB102 M34I、GB102 D101E、GB102 M34I/D101E或人類化12H10.G7有關之抗原結合位點)結合具有T227M突變之人類FLT3變異體或其細胞外區。hFLT3-T227M之細胞外區之胺基酸序列係

NQDLPVIKCVLINHKNNDSSVGKSSSYPMVSESPEDLGALRPQSSGT
VYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHFDLQ
NRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTV SIRNTLLYTLR
RPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCKEESPAVVKK
EEKVLHELFGMDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLQPQLFLKV
GEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMI
RILFAFVSSVARNDTGYYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSD
YEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPCEQKGLDNGYSISKF
CNHKKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQASCF
SDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVFGQWVSSS
TLNMSEAIKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNIS (SEQ

ID NO:25)。

【0093】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點(例如與上文所揭示之12H10.G7、GB87、GB88、GB89、GB90、GB91、GB92、GB93、GB94、GB95、GB96、GB97、GB98、GB99、GB100、GB101、GB102、GB102 M34I、GB102 D101E、GB102 M34I/D101E或人類化12H10.G7有關之抗原結合位點)結合具有ITD突變之人類FLT3變異體或其細胞外區。hFLT3-ITD之細胞外區之胺基酸序列係NQDLPVIKCVLINHKNNNDSSVGKSSSYPMVSESPEDLGALRPQSSGT VYEAAAVEVDVSASITLQVLVDAPGNISCLWVFKHSSLNCQPHFDLQ NRGVVSMVILKMTETQAGEYLLFIQSEATNYTILFTV SIRNTLLYTLR RPYFRKMENQDALVCISESVPEPIVEWVLCDSQGESCCKEESPAVVKK EEKVLHELFGTDIRCCARNELGRECTRLFTIDLNQTPQTTLPLQLFLKV GEPLWIRCKAVHVNHGFGLTWELENKALEEGNYFEMSTYSTNRTMI RILFAFVSSVARNDTGYYTCSSSKHPSQSALVTIVEKGFINATNSSED YEIDQYEEFCFSVRFKAYPQIRCTWTF SRKSFPCEQKGLDNGYSISKF CNHKKHQPGEYIFHAENDDAQFTKMFTLNIRRKPVLAEASASQASCF SDGYPLPSWTWKKCSDKSPNCTEEITEGVWNRKANRKFVFGQWVSSS TLNMSEAIKGFLVKCCAYNSLGTSCETILLNSPGPFPIQDNIS (SEQ ID NO:18)。

【0094】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點(例如與上文所揭示之12H10.G7、GB87、GB88、GB89、GB90、GB91、GB92、GB93、GB94、GB95、GB96、GB97、GB98、GB99、GB100、GB101、GB102、GB102 M34I、GB102 D101E、GB102 M34I/D101E、人類化12H10.G7、14A5.E8、1551、1552、1553、1554、1689、人類化

14A5.E8、11F4.B9、4A4.A3、4A4.H7、15A11.C8、1A2.A3、4H2.E3或14H8.E7有關之抗原結合位點)結合食蟹猴FLT3。

【0095】 在某些實施例中，本發明之抗原結合位點(例如與上文所揭示之12H10.G7、GB87、GB88、GB89、GB90、GB91、GB92、GB93、GB94、GB95、GB96、GB97、GB98、GB99、GB100、GB101、GB102、GB102 M34I、GB102 D101E、GB102 M34I/D101E、人類化12H10.G7、14A5.E8、1551、1552、1553、1554、1689、人類化14A5.E8、11F4.B9、4A4.A3、4A4.H7、12C9.E5、1A2.A3、4H2.E3或14H8.E7有關之抗原結合位點)不與FLT3L競爭結合FLT3。

【0096】 在另一態樣中，本發明提供與上文所闡述之抗原結合位點競爭結合至FLT3 (例如人類FLT3、食蟹猴FLT3)之抗原結合位點。在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與上文所揭示之與1A2.A3有關之抗原結合位點競爭結合至FLT3。在一個實施例中，該抗原結合位點與1A2.A3競爭結合至FLT3。在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與上文所揭示之與4A4.A3有關之抗原結合位點競爭結合至FLT3。在一個實施例中，該抗原結合位點與4A4.A3競爭結合至FLT3。在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與上文所揭示之與4H2.E3有關之抗原結合位點競爭結合至FLT3。在一個實施例中，該抗原結合位點與4H2.E3競爭結合至FLT3。在某些實施例中，本發明之抗原結合位點與上文所揭示之與11F4.B9有關之抗原結合位點競爭結合至FLT3。在一個實施例中，該抗原結合位點與11F4.B9競爭結合至FLT3。

具有抗原結合位點之蛋白質

【0097】 本文所揭示之抗原結合位點可存在於抗體或其抗原結合片段中。抗體可為單株抗體、嵌合抗體、雙價抗體、Fab片段、Fab'片段或

F(ab')₂片段、Fv、雙特異性抗體、雙特異性Fab2、雙特異性(mab)₂、人類化抗體、人工產生之人類抗體、雙特異性T細胞銜接體、雙特異性NK細胞銜接體、單鏈抗體(例如單鏈Fv片段或scFv)、triomab、具有常見輕鏈之杵臼結構(kih) IgG、crossmab、正交Fab IgG、DVD-Ig、2合1-IgG、IgG-scFv、sdFv2-Fc、雙特異性奈米抗體(bi-nanobody)、tandAb、雙親和力重靶向抗體(DART)、DART-Fc、scFv-HSA-scFv (其中HSA =人類血清白蛋白)或對接及鎖定(dock-and-lock, DNL)-Fab3。

【0098】 在某些實施例中，本文所揭示之抗原結合位點連接至與抗體恆定區(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE之重鏈恆定區；特定而言，選自例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之(例如人類)重鏈恆定區)至少90% (例如90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在另一實施例中，本文所揭示之抗原結合位點可連接至選自例如κ或λ之(例如人類)輕鏈恆定區之輕鏈恆定區。恆定區可經改變(例如經突變)以修改抗體之性質(例如增加或減少以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體糖基化、半胱胺酸殘基數、效應細胞功能及/或補體功能)。在一個實施例中，抗體具有效應功能且可固定補體。在其他實施例中，抗體不募集效應細胞或固定補體。在另一實施例中，抗體具有降低的或不具有結合Fc受體之能力。舉例而言，抗體為同型或亞型、片段或其他突變體，其並不支持與Fc受體之結合，例如其具有誘變或缺失之Fc受體結合區。

【0099】 在某些實施例中，抗原結合位點連接至包括鉸鏈、CH2及CH3結構域、具有或不具有CH1結構域之IgG恆定區。在一些實施例中，恆定區之胺基酸序列與諸如人類IgG1恆定區、人類IgG2恆定區、人類IgG3恆定區或人類IgG4恆定區等人類抗體恆定區至少90% (例如90%、

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致。

在一個實施例中，抗體Fc結構域或其足以結合CD16之部分包含與野生型人類 IgG1 Fc 序列 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO:21)至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在一些其他實施例中，恆定區之胺基酸序列與來自諸如兔、狗、貓、小鼠或馬等另一哺乳動物之抗體恆定區至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致。與人類IgG1恆定區相比，可將一或多個突變併入至恆定區中，例如在Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及/或K439處。例示性取代包括(例如) Q347E、Q347R、Y349S、Y349K、Y349T、Y349D、Y349E、Y349C、T350V、L351K、L351D、L351Y、S354C、E356K、E357Q、E357L、E357W、K360E、K360W、Q362E、S364K、S364E、S364H、S364D、T366V、T366I、T366L、T366M、T366K、T366W、T366S、L368E、L368A、L368D、K370S、N390D、N390E、K392L、K392M、K392V、K392F、K392D、K392E、T394F、T394W、D399R、D399K、D399V、S400K、S400R、D401K、F405A、F405T、Y407A、Y407I、Y407V、K409F、

K409W、K409D、T411D、T411E、K439D及K439E。

【0100】 在某些實施例中，抗原結合位點連接至抗體Fc結構域中足以結合CD16之部分。在Fc結構域內，藉由鉸鏈區及CH2結構域調介CD16結合。舉例而言，在人類IgG1內，與CD16之相互作用主要集中在CH2結構域中之胺基酸殘基Asp 265 - Glu 269、Asn 297 - Thr 299、Ala 327 - Ile 332、Leu 234 - Ser 239及碳水化合物殘基N-乙醯基-D-葡萄糖胺上(參見，Sondermann等人，Nature, 406 (6793):267-273)。基於已知結構域，可選擇突變以增強或降低與CD16之結合親和力，諸如藉由使用噬菌體展示文庫或酵母表面展示cDNA文庫，或可基於相互作用之已知三維結構設計突變。

【0101】 在某些實施例中，可併入至人類IgG1恆定區之CH1中之突變可在胺基酸V125、F126、P127、T135、T139、A140、F170、P171及/或V173處。在某些實施例中，可併入至人類IgG1恆定區之C κ 中之突變可在胺基酸E123、F116、S176、V163、S174及/或T164處。

【0102】 在一些實施例中，抗體恆定結構域包含IgG抗體(例如人類IgG1抗體)之CH2結構域及CH3結構域。在一些實施例中，在抗體恆定結構域中引入突變以使得能夠與另一抗體恆定結構域異二聚化。舉例而言，若抗體恆定結構域源自人類IgG1之恆定結構域，則該抗體恆定結構域可包含與人類IgG1抗體之胺基酸234-332至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列，且在一或多個選自由Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及K439組成之群之位置處有所不同。本文所揭示之

Fc結構域或鉸鏈區中之所有胺基酸位置均係根據EU編號進行編號。

【0103】 為有助於不對稱蛋白質之形成，審慎考慮Fc結構域異二聚化。Fc結構域中促進異二聚化之突變(例如胺基酸取代)闡述於(例如)國際申請公開案第WO2019157366號中，該公開案未以引用的方式併入本文中。

【0104】 上文所闡述之蛋白質可使用熟習此項技術者所熟知之重組DNA技術來製得。舉例而言，可將編碼第一免疫球蛋白重鏈之第一核酸序列選殖至第一表現載體中；可將編碼第二免疫球蛋白重鏈之第二核酸序列選殖至第二表現載體中；可將編碼第一免疫球蛋白輕鏈之第三核酸序列選殖至第三表現載體中；可將編碼第二免疫球蛋白輕鏈之第四核酸序列選殖至第四表現載體中；可將該等第一、第二、第三及第四表現載體一起穩定地轉染至宿主細胞中以產生多聚蛋白質。

【0105】 為達成蛋白質之最高產率，可探索不同比率之第一、第二、第三及第四表現載體以確定用於轉染至宿主細胞中之最佳比率。轉染後，可使用此項技術中已知之方法(諸如有限稀釋、ELISA、FACS、顯微鏡術或Clonepix)分離出單一純系以供產生細胞庫。

【0106】 純系可在適於生物反應器放大且維持包含本文所揭示之抗原結合位點的蛋白質之表現之條件下培養。可使用此項技術中已知之方法分離並純化蛋白質，該等方法包括離心、深層過濾、細胞溶解、均質化、冷凍-解凍、親和純化、凝膠過濾、離子交換層析、疏水相互作用交換層析及混合模式層析。

【0107】 因此，在另一態樣中，本發明提供一或多種經分離核酸，其包含編碼前述抗體中之任一者之免疫球蛋白重鏈及/或免疫球蛋白輕鏈可變區之序列。本發明提供一或多種表現載體，其表現前述抗體中之任一

者之免疫球蛋白重鏈及/或免疫球蛋白輕鏈可變區。類似地，本發明提供宿主細胞，其包含前述表現載體及/或經分離核酸中之一或多者。

【0108】 在某些實施例中，如使用標準結合分析(例如表面電漿子共振或生物層干涉術)所量測，抗體以20 nM、15 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM、1 nM或更低之 K_D 結合FLT3。在某些實施例中，抗體結合來自個體體液、組織及/或細胞之EBI3。

【0109】 確定一種抗體是否與所揭示抗體結合至相同抗原決定基或是否與所揭示抗體競爭結合之競爭分析為此項技術中所已知。例示性競爭分析包括免疫分析(例如ELISA分析、RIA分析)、表面電漿子共振(例如BIAcore分析)、生物層干涉術及流式細胞術。

【0110】 通常，競爭分析涉及使用結合至固體表面或在細胞表面上表現之抗原(例如人類FLT3蛋白或其片段)、測試FLT3結合抗體及參考抗體。參考抗體經標記且測試抗體未經標記。藉由測定在測試抗體存在下結合至固體表面或細胞的經標記之參考抗體之量來量測競爭性抑制。通常，測試抗體過量存在(例如1×、5×、10×、20×或100×)。藉由競爭分析所鑑別之抗體(例如競爭性抗體)包括與參考抗體結合至相同抗原決定基或相似(例如重疊)抗原決定基之抗體，及因出現立體阻礙而結合至足夠靠近參考抗體所結合的抗原決定基之毗鄰抗原決定基之抗體。

【0111】 可在兩個方向上進行競爭分析以確保標記之存在不會干擾或以其他方式抑制結合。舉例而言，在第一方向上，參考抗體經標記且測試抗體未經標記，且在第二方向上，測試抗體經標記且參考抗體未經標記。

【0112】 若過量之一種抗體(例如1×、5×、10×、20×或100×)抑制

另一抗體之結合(例如，如在競爭性結合分析中所量測抑制至少50%、75%、90%、95%或99%)，則測試抗體與參考抗體競爭特異性結合至抗原。

【0113】 若抗原中降低或消除一種抗體之結合的基本上所有之胺基酸突變降低或消除另一抗體之結合，則可確定該兩種抗體結合至相同的抗原決定基。若降低或消除一種抗體之結合的胺基酸突變中僅有一個子集降低或消除另一抗體之結合，則可確定該兩種抗體結合至重疊抗原決定基。

【0114】 本文所揭示之抗體可經進一步最佳化(例如親和力成熟)以改良生物化學特徵(包括親和力及/或特異性)、改良生物物理性質(包括聚集、穩定性、沈澱及/或非特異性相互作用)及/或降低免疫原性。親和力成熟程序為熟習此項技術者所已知。舉例而言，可藉由DNA改組、鏈改組、CDR改組、隨機誘變及/或位點特異性誘變將多樣性引入至免疫球蛋白重鏈及/或免疫球蛋白輕鏈中。

【0115】 在某些實施例中，經分離之人類抗體含有一或多種體細胞突變。在該等情形中，可將抗體修飾成人類生殖系序列以使抗體最佳化(例如藉由稱為生殖系化之過程)。

【0116】 通常，最佳化抗體與其所源自之非最佳化(或親代)抗體對抗原具有至少相同或實質上相同之親和力。較佳地，當與親代抗體相比時，最佳化抗體對抗原具有更高之親和力。

【0117】 若抗體用作治療劑，則可使用標準活體外結合化學使其結合至諸如小分子毒素或放射性核種等效應劑。若效應劑係多肽，則可使抗體化學偶聯至效應物或與效應物連接為融合蛋白。融合蛋白之構築為熟習此項技術者所已知。

【0118】 可使用標準活體外結合化學使抗體結合至諸如小分子毒素

或放射性核種等效應部分。若效應部分係多肽，則可使抗體化學偶聯至效應物或與效應物連接為融合蛋白。融合蛋白之構築為熟習此項技術者所已知。

【0119】 在某些實施例中，本揭示案之蛋白質(例如抗體)並未實質上由FLT3表現細胞內化。低水準之內化可改良蛋白質之藥物動力學，藉此降低使表現FLT3之靶細胞與效應細胞(例如NK細胞)接合所需之劑量。可藉由此項技術中已知之任何方法來量測內化，例如本揭示案之實例7中所闡述之方法。舉例而言，在某些實施例中，如藉由本文所揭示之方法所評價，在2小時培育後，ROH或EOL-1細胞對蛋白質之內化低於10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

CAR T細胞、FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體、免疫細胞介素、抗體-藥物偶聯物及免疫毒素

【0120】 本發明之另一態樣提供包含如本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點之分子或複合物。例示性分子或複合物包括(但不限於)嵌合抗原受體(CAR)、T細胞銜接體(例如FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體)、免疫細胞介素、抗體-藥物偶聯物及免疫毒素。

【0121】 可使用如本文所揭示之結合FLT3之任何抗原結合位點。在某些實施例中，結合FLT3之抗原結合位點之VH、VL及/或CDR序列提供於表1中。在某些實施例中，結合FLT3之抗原結合位點係scFv。在某些實施例中，該scFv包含與選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該scFv包

含選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列。

【0122】在某些實施例中，結合FLT3之抗原結合位點包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含分別由SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列表示之CDR1、CDR2及CDR3序列；及輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含分別由SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列表示之CDR1、CDR2及CDR3序列。在某些實施例中，抗原結合位點包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:37之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列；及輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:38之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗原結合位點包含scFv，該scFv包含與SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:39至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。

嵌合抗原受體(CAR)

【0123】在某些實施例中，本發明提供FLT3靶向CAR，其包含如本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點（例如，參見表1）。該FLT3靶向CAR可包含Fab片段或scFv。

【0124】術語「嵌合抗原受體」或替代地「CAR」係指至少包含細胞外抗原結合結構域、跨膜結構域及細胞內信號傳導結構域之重組多肽構

築體，該細胞內信號傳導結構域包含源自刺激分子之功能性信號傳導結構域(在本文中亦稱為「初級信號傳導結構域」)。

【0125】 因此，在某些實施例中，CAR包含如本文所揭示之結合FLT3之細胞外抗原結合位點、跨膜結構域及包含初級信號傳導結構域之細胞內信號傳導結構域。在某些實施例中，CAR進一步包含一或多個源自至少一種共刺激分子之功能性信號傳導結構域(亦稱為「共刺激信號傳導結構域」)。

【0126】 在一個實施例中，CAR包含有包含以下之嵌合融合蛋白：作為細胞外抗原結合結構域之FLT3結合結構域(例如結合FLT3之scFv結構域)，其包含表1中所列示之重鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3以及輕鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3；跨膜結構域；及細胞內信號傳導結構域，其包含初級信號傳導結構域。在一個實施例中，CAR包含有包含以下之嵌合融合蛋白：作為細胞外抗原結合結構域之FLT3結合結構域(例如結合FLT3之scFv結構域)，其包含表1中所列示之重鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3以及輕鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3；跨膜結構域；及細胞內信號傳導結構域，其包含共刺激信號傳導結構域及初級信號傳導結構域。在一態樣中，CAR包含有包含以下之嵌合融合蛋白：作為細胞外抗原結合結構域之FLT3結合結構域(例如結合FLT3之scFv結構域)，其包含表1中所列示之重鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3以及輕鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3；跨膜結構域；及細胞內信號傳導結構域，其包含兩個共刺激信號傳導結構域及一個初級信號傳導結構域。在一個實施例中，CAR包含有包含以下之嵌合融合蛋白：作為細胞外抗原結合結構域之FLT3結合結構域，其包含表1中所列示之重鏈可變結構域之CDR1、CDR2及CDR3以及輕鏈可變結構域之CDR1、

CDR2及CDR3；跨膜結構域；及細胞內信號傳導結構域，其包含至少兩個共刺激信號傳導結構域及一個初級信號傳導結構域。

【0127】舉例而言，在某些實施例中，細胞外抗原結合結構域構成包含以下之抗原結合位點(例如scFv)：重鏈可變結構域，其包含分別由SEQ ID NO: 11、4及5之胺基酸序列表示之CDR1、CDR2及CDR3序列；及輕鏈可變結構域，其包含分別由SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列表示之CDR1、CDR2及CDR3序列。在某些實施例中，抗原結合位點包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:37之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列；及輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:38之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，抗原結合位點包含scFv，該scFv包含與SEQ ID NO:40或SEQ ID NO:39至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。

【0128】關於跨膜結構域，在各個實施例中，CAR經設計以包含與CAR之細胞外結構域融合之跨膜結構域。在一個實施例中，跨膜結構域係天然地與CAR中之該等結構域中之一者締合的結構域。在一些情況下，可藉由胺基酸取代來選擇或修飾跨膜結構域，以避免此等結構域與相同或不同表面膜蛋白質之跨膜結構域結合，從而使與受體複合物之其他成員的相互作用最小化。在另一實施例中，跨膜結構域能夠與CAR T細胞表面上之另一CAR同二聚化。在另一實施例中，跨膜結構域之胺基酸序列可經修飾

或取代，以使與存在於同一CAR T細胞中的天然結合搭配物之結合結構域的相互作用最小化。

【0129】 跨膜結構域可源自任何天然膜結合蛋白質或跨膜蛋白質。在一個實施例中，每當CAR已結合至靶標，跨膜區即能夠信號傳導至細胞內結構域。在一些實施例中，跨膜結構域包含選自由以下組成之群的一或多種蛋白質之跨膜區：TCR α 鏈、TCR β 鏈、TCR ζ 鏈、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、FLT3、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137及CD154。在一些實施例中，跨膜結構域包含選自由以下組成之群的一或多種蛋白質之跨膜區：KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD11a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D及NKG2C。

【0130】 細胞外FLT3結合結構域(例如結合FLT3之scFv結構域)結構域可藉由鉸鏈區連結至跨膜結構域。可採用多種鉸鏈，包括(但不限於)人類Ig (免疫球蛋白)鉸鏈(例如IgG4鉸鏈、IgD鉸鏈)、Gly-Ser連接體、

(G₄S)₄連接體、KIR2DS2鉸鏈及CD8 α 鉸鏈。

【0131】 本發明CAR之細胞內信號傳導結構域負責CAR所置於其中的免疫細胞之專門功能中之至少一者的活化(例如T細胞之細胞溶解活性或輔助活性，包括細胞介素之分泌)。因此，如本文所用，術語「細胞內信號傳導結構域」係指轉導效應功能信號且引導細胞實施專門功能之蛋白質部分。儘管通常可採用整個細胞內信號傳導結構域，但在許多情形下無需使用整條鏈。就使用細胞內信號傳導結構域之截短部分而言，可使用此截短部分來替代完整鏈，只要其轉導效應功能信號即可。因此，術語細胞內信號傳導結構域意欲包括細胞內信號傳導結構域中足以轉導效應功能信號之任何截短部分。

【0132】 CAR之細胞內信號傳導結構域包含初級信號傳導結構域(亦即源自刺激分子之功能性信號傳導結構域)及一或多個共刺激信號傳導結構域(亦即源自至少一種共刺激分子之功能性信號傳導結構域)。

【0133】 如本文所用，術語「刺激分子」係指由提供細胞質信號傳導序列之免疫細胞(例如T細胞、NK細胞或B細胞)表現之分子，該(等)細胞質信號傳導序列以刺激免疫細胞信號傳導路徑之至少一些態樣的方式來調控免疫細胞之活化。在一個實施例中，信號係藉由例如TCR/CD3複合物與負載有肽之MHC分子結合起始之初級信號，且此可調介T細胞反應，包括(但不限於)增殖、活化、分化及諸如此類。

【0134】 以刺激方式起作用之初級信號傳導結構域可含有信號傳導基元，該等信號傳導基元稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM。在本發明中具有特定用途之含有ITAM之細胞質信號傳導序列之實例包括源自以下之彼等序列：CD3 ζ 、共有Fc γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD79a、CD79b、DAP10及

DAP12。在一個實施例中，本發明之任一或多個CAR中之初級信號傳導結構域包含源自CD3- ζ 之細胞質信號傳導序列。

【0135】 在一些實施例中，初級信號傳導結構域係TCR ζ 、FcR γ 、FcR β 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD5、CD22、CD79a、CD79b、CD66d、4-1BB及/或CD3- ζ 之功能性信號傳導結構域。在一實施例中，細胞內信號傳導結構域包含CD3 ζ 、共有FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc ϵ R1b)、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD79a、CD79b、DAP10及/或DAP12之功能性信號傳導結構域。在特定實施例中，初級信號傳導結構域係與T細胞受體複合物締合之 ζ 鏈之功能性信號傳導結構域。

【0136】 如本文所用，術語「共刺激分子」係指在T細胞上與共刺激配位體特異性結合，藉此調介T細胞之共刺激反應(諸如(但不限於)增殖)之同源結合搭配物。共刺激分子係淋巴球對抗原之有效反應所需的除抗原受體或其配位體以外之細胞表面分子。此等分子之實例包括CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1、CD11a/CD18)、CD2、CD7、CD258 (LIGHT)、NKG2C、B7-H3及與CD83特異性結合之配位體及諸如此類。此等共刺激分子之其他實例包括CD5、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD160、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、NKG2C、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、

CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp 及與 CD83 特異性結合之配位體。在一些實施例中，CAR 之共刺激信號傳導結構域係本文所闡述之共刺激分子之功能性信號傳導結構域，例如 OX40、CD27、CD28、CD30、CD40、PD-1、CD2、CD7、CD258、NKG2C、B7-H3、結合至 CD83 之配位體、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS 及 4-1BB (CD137) 或其任一組合。

【0137】如本文所用，術語「信號傳導結構域」係指蛋白質之功能部分，其藉由在細胞內傳送資訊以經由所定義之信號傳導路徑藉由產生第二信使或藉由因應此等信使發揮效應作用調控細胞活性而起作用。

【0138】在本發明之 CAR 之細胞質信號傳導部分內的細胞質信號傳導序列可以隨機或指定之次序彼此連接。視情況，長度例如介於 2 個與 10 個胺基酸之間的短寡肽或多肽連接體可形成鍵聯。

【0139】本發明之另一態樣提供編碼本文所揭示之 FLT3 靶向 CAR 之核酸。藉由將核酸引入至細胞，該核酸可用於在效應細胞(例如 T 細胞)中表現該 CAR。

【0140】可在序列中進行修飾以產生本發明之等效或經改良之變異體，例如藉由根據密碼子簡併性表改變該等密碼子中之一或多者來實施。DNA 密碼子簡併性表提供於表 2 中。

表2. 胺基酸密碼子			
胺基酸	單字母代碼	三字母代碼	密碼子
丙胺酸	A	Ala	GCA GCC GCG GCU

半胱胺酸	C	Cys	UGC UGU
天冬胺酸	D	Asp	GAC GAU
麩胺酸	E	Glu	GAA GAG
苯丙胺酸	F	Phe	UUC UUU
甘胺酸	G	Gly	GGA GGC GGG GGU
組胺酸	H	His	CAC CAU
異白胺酸	I	Iso	AUA AUC AUU
離胺酸	K	Lys	AAA AAG
白胺酸	L	Leu	UUA UUG CUA CUC CUG CUU
甲硫胺酸	M	Met	AUG
天冬醯胺	N	Asn	AAC AAU
脯胺酸	P	Pro	CCA CCC CCG CCU
麩醯胺酸	Q	Gln	CAA CAG
精胺酸	R	Arg	AGA AGG CGA CGC CGG CGU
絲胺酸	S	Ser	AGC AGU UCA UCC UCG UCU
蘇胺酸	T	Thr	ACA ACC ACG ACU
纈胺酸	V	Val	GUA GUC GUG GUU
色胺酸	W	Trp	UGG
酪胺酸	Y	Tyr	UAC UAU

【0141】 在某些實施例中，該核酸係DNA分子(例如cDNA分子)。

在某些實施例中，該核酸進一步包含可操作地連接至CAR編碼序列之表現控制序列(例如啟動子及/或增強子)。在某些實施例中，本發明提供包含該核酸之載體。該載體可為病毒載體(例如AAV載體、慢病毒載體或腺病毒載體)或非病毒載體(例如質體)。

【0142】 在某些實施例中，該核酸係RNA分子(例如mRNA分子)。

產生用於轉染的mRNA之方法可涉及利用專門設計之引子在活體外轉錄模板，之後添加聚A，以產生長度通常為50-2000個鹼基的含有以下各項之RNA構築體：3'及5'未轉譯序列、5'帽及/或內部核糖體進入位點(IRES)、欲表現之核酸及聚A尾。可進一步修飾RNA分子以提高轉譯效率及/或穩

定性，例如如美國專利第8,278,036號、第8,883,506號及第8,716,465號中所揭示。如此產生之RNA分子可有效地轉染不同種類之細胞。

【0143】 在一個實施例中，該核酸編碼在CAR之胺基末端處包含信號肽之胺基酸序列。此信號肽在效應細胞中表現時可有助於CAR之細胞表面定位，且其在細胞處理期間自CAR裂解。在一個實施例中，該核酸編碼在細胞外FLT3結合結構域(例如結合FLT3之scFv結構域)之N末端處包含信號肽之胺基酸序列。

【0144】 可使用多種不同方法(例如市售方法)中之任一者將RNA或DNA引入至靶細胞中，該等方法包括(但不限於)電穿孔、使用脂轉染之陽離子脂質體介導之轉染、聚合物囊封、肽介導之轉染或生物彈射粒子遞送系統(諸如「基因槍」)(例如，參見Nishikawa等人，Hum Gene Ther., 12(8):861-70 (2001))。

【0145】 本發明之另一態樣提供表現FLT3靶向CAR之免疫效應細胞。亦提供包含編碼該FLT3靶向CAR之核酸之免疫效應細胞。該等免疫效應細胞包括(但不限於) T細胞及NK細胞。在某些實施例中，T細胞係選自CD8⁺ T細胞、CD4⁺ T細胞及NKT細胞。T細胞或NK細胞可為原代細胞或細胞株。

【0146】 藉由此項技術中已知之方法，可自多種來源獲得免疫效應細胞，該等來源包括外周血單核細胞、骨髓、淋巴結組織、臍帶血、胸腺組織、來自感染部位之組織、腹水、胸膜滲出液、脾組織及腫瘤。免疫效應細胞亦可在活體外自多潛能或多能細胞(例如造血幹細胞)分化。在一些實施例中，本發明提供表現FLT3靶向CAR (例如在質膜上表現CAR)或包含本文所揭示核酸之多潛能或多能細胞(例如造血幹細胞)。

【0147】 在某些實施例中，免疫效應細胞經分離及/或純化。舉例而

言，可使用CD25結合配位體自T細胞群體中去除調控性T細胞。可藉由類似方法去除表現檢查點蛋白(例如PD-1、LAG-3或TIM-3)之效應細胞。在某些實施例中，藉由正向選擇步驟分離效應細胞。舉例而言，藉由與抗CD3/抗CD28結合珠粒一起培育來分離T細胞群體。諸如IFN- γ 、TNF- α 、IL-17A、IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、IL-10、IL-13、顆粒酶B及穿孔蛋白等其他細胞表面標記物亦可用於正向選擇。

【0148】通常可使用此項技術中已知之方法使免疫效應細胞活化並擴增，該等方法例如如美國專利第6,352,694號；第6,534,055號；第6,905,680號；第6,692,964號；第5,858,358號；第6,887,466號；第6,905,681號；第7,144,575號；第7,067,318號；第7,172,869號；第7,232,566號；第7,175,843號；第5,883,223號；第6,905,874號；第6,797,514號；第6,867,041號；及美國專利申請公開案第2006/0121005號及第2016/0340406號中所闡述。舉例而言，在某些實施例中，可在適於刺激T細胞增殖之條件下，藉由與抗CD3抗體及抗CD28抗體接觸使T細胞擴增及/或活化。可使細胞在培養物中擴增若干小時(例如約2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、15小時、18小時、21小時)至約14天(例如1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天或14天)之時段。在一個實施例中，使細胞擴增4天至9天之時段。對於延長之細胞培養(例如培養60天或更長時段)，多個刺激週期可為合意的。在某些實施例中，細胞培養物包含血清(例如胎牛或人類血清)、介白素-2 (IL-2)、胰島素、IFN- γ 、IL-4、IL-7、GM-CSF、IL-10、IL-12、IL-15、TGF β 、TNF- α 或其組合。熟習此項技術者已知之用於細胞生長之其他添加劑(例如表面活性劑、人血漿蛋白粉及諸如N-乙醯基-半胱胺酸及2-巰基乙醇等還原劑)亦可包括在細胞培

養物中。在某些實施例中，本發明之免疫效應細胞係自活體外擴增獲得之細胞。

【0149】 FLT3靶向CAR (例如可調控CAR)、編碼該CAR之核酸及表現該CAR或包含該核酸之效應細胞之其他實施例提供於美國專利第7,446,190號及第9,181,527號、美國專利申請公開案第2016/0340406號及第2017/0049819號以及國際專利申請公開案第WO2018/140725號中。

FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體

【0150】 在某些實施例中，本發明提供FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體，其包含本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點。在某些實施例中，該FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體包含與選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，細胞介素直接地或經由連接體連結至Fc結構域。

【0151】 在某些實施例中，該FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體進一步包含結合CD3之抗原結合位點。結合CD3之例示性抗原結合位點揭示於國際專利申請公開案第WO2014/051433號及第WO2017/097723號中。

【0152】 本發明之另一態樣提供編碼FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體之至少一種多肽之核酸，其中該多肽包含結合FLT3之抗原結合位點。在某些實施例中，該核酸進一步包含編碼信號肽之核苷酸序列，該信號肽在表現時係在該FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體之一或多種多肽之N末端處。亦提供包含該核酸之載體(例如病毒載體)、包含該核

酸或載體之生產細胞及表現該FLT3/CD3定向之雙特異性T細胞銜接體之生產細胞。

免疫細胞介素

【0153】 在某些實施例中，本發明提供免疫細胞介素，其包含本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點及細胞介素。可使用此項技術中已知之任何細胞介素(例如促發炎細胞介素)，包括(但不限於) IL-2、IL-4、IL-10、IL-12、IL-15、TNF、IFN α 、IFN γ 及GM-CSF。更多的例示性細胞介素揭示於美國專利第9,567,399號中。在某些實施例中，抗原結合位點藉由化學偶聯(例如共價或非共價化學偶聯)連結至細胞介素。在某些實施例中，抗原結合位點藉由多肽之融合連結至細胞介素。該免疫細胞介素可進一步包含連結至結合FLT3之抗原結合位點之Fc結構域。在某些實施例中，該免疫細胞介素包含與選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，細胞介素直接地或經由連接體連結至Fc結構域。

【0154】 本發明之另一態樣提供編碼免疫細胞介素之至少一種多肽之核酸，其中該多肽包含結合FLT3之抗原結合位點。在某些實施例中，該核酸進一步包含編碼信號肽之核苷酸序列，該信號肽在表現時係在該免疫細胞介素之一或多種多肽之N末端處。亦提供包含該核酸之載體(例如病毒載體)、包含該核酸或載體之生產細胞及表現該免疫細胞介素之生產細胞。

抗體-藥物偶聯物

【0155】 在某些實施例中，本發明提供抗體-藥物偶聯物，其包含本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點及細胞毒性藥物部分。例示性細胞毒性藥物部分揭示於國際專利申請公開案第WO2014/160160號及第WO2015/143382號中。在某些實施例中，細胞毒性藥物部分係選自奧裡斯他汀、N-乙醯基- γ 卡奇黴素、類美登素、吡咯并苯并二氮呋及SN-38。抗原結合位點可藉由化學偶聯(例如共價或非共價化學偶聯)連結至細胞毒性藥物部分。在某些實施例中，該抗體-藥物偶聯物進一步包含連結至結合FLT3之抗原結合位點之Fc結構域。在某些實施例中，該抗體-藥物偶聯物包含與選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列至少90% (例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，細胞毒性藥物部分直接地或經由連接體連結至Fc結構域。

免疫毒素

【0156】 在某些實施例中，本發明提供免疫毒素，其包含本文所揭示之結合FLT3之抗原結合位點及細胞毒性肽部分。可使用此項技術中已知之任何細胞毒性肽部分，包括(但不限於)蓖麻毒蛋白、白喉毒素(*Diphtheria toxin*)及假單胞菌外毒素A (*Pseudomonas exotoxin A*)。更多的例示性細胞毒性肽揭示於國際專利申請公開案第WO2012/154530號及第WO2014/164680號中。在某些實施例中，細胞毒性肽部分藉由化學偶聯(例如共價或非共價化學偶聯)連結至蛋白質。在某些實施例中，細胞毒性肽部分藉由多肽之融合連結至蛋白質。該免疫毒素可進一步包含連結至結合FLT3之抗原結合位點之Fc結構域。在某些實施例中，該免疫毒素包

含與選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列至少90%（例如至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或100%）一致之胺基酸序列。在某些實施例中，細胞毒性肽部分直接地或經由連接體連結至Fc結構域。

【0157】 本發明之另一態樣提供編碼免疫毒素之至少一種多肽之核酸，其中該多肽包含結合FLT3之抗原結合位點。在某些實施例中，該核酸進一步包含編碼信號肽之核苷酸序列，該信號肽在表現時係在該免疫毒素之一或多種多肽之N末端處。亦提供包含該核酸之載體（例如病毒載體）、包含該核酸或載體之生產細胞及表現該免疫毒素之生產細胞。

II. 治療性組合物及其用途

【0158】 本發明提供使用包含本文所揭示之抗原結合位點之蛋白質、偶聯物或細胞及/或本文所闡述之醫藥組合物治療癌症之方法。該等方法可用於治療表現FLT3之多種癌症，其係藉由向有需要之患者投與治療有效量之包含本文所揭示之抗原結合位點之蛋白質、偶聯物或細胞來實施。

【0159】 治療方法可根據欲治療之癌症來表徵。舉例而言，在某些實施例中，癌症係血液惡性病或白血病。在某些實施例中，癌症係急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓發育不良、骨髓發育不良症候群、急性T淋巴母細胞性白血病或急性前骨髓細胞性白血病、慢性骨髓單核球性白血病或慢性骨髓性白血病之骨髓樣原始細胞危象。

【0160】 在某些實施例中，AML係微量殘存疾病(MRD)。在某些實

施例中，MRD之特徵在於存在或不存在選自以下之突變：FLT3-ITD ((Fms樣酪胺酸激酶3)-內部串聯重複(ITD))、NPM1 (核仁磷酸蛋白1)、DNMT3A (DNA甲基轉移酶基因DNMT3A)及IDH (異檸檬酸去氫酶1及2 (IDH1及IDH2))。在某些實施例中，MDS係選自MDS伴多系發育不良(MDS-MLD)、MDS伴單系發育不良(MDS-SLD)、MDS伴環形鐵粒幼紅血球(MDS-RS)、MDS伴原始細胞增多(MDS-EB)、MDS伴孤立之del(5q)及不可歸類之MDS (MDS-U)。在某些實施例中，MDS係原發性MDS或繼發性MDS。

【0161】 在某些實施例中，ALL係選自B細胞急性淋巴母細胞性白血病(B-ALL)及T細胞急性淋巴母細胞性白血病(T-ALL)。在某些實施例中，MPN係選自真性紅血球增多症、原發性血小板過多症(ET)及骨髓纖維化。在某些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)係選自B細胞淋巴瘤及T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，淋巴瘤係選自慢性淋巴球性白血病(CLL)、淋巴母細胞性淋巴瘤(LPL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、柏基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma, BL)、原發性縱膈大B細胞淋巴瘤(PMBL)、濾泡性淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、毛細胞白血病、漿細胞骨髓瘤(PCM)或多發性骨髓瘤(MM)、成熟T/NK贅瘤及組織細胞性贅瘤。

【0162】 在某些實施例中，癌症係實體腫瘤。在某些其他實施例中，癌症係腦癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌、食管癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、胃癌、睪丸癌或子宮癌。在其他實施例中，癌症係血管化腫瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、黑色素瘤、膠質瘤、神經胚細胞瘤、肉瘤(例如血管肉瘤或軟骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、膽道癌、甲

狀腺癌、肢端著色斑性黑色素瘤、光化性角化病、急性淋巴球性白血病、
 急性骨髓性白血病、腺樣囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鱗狀癌、肛管癌、肛
 門癌、肛門直腸癌、星形細胞瘤、前庭大腺癌、基底細胞癌、膽管癌、骨
 癌、骨髓癌、支氣管癌、支氣管腺癌、類癌、膽道癌、軟骨肉瘤、脈絡叢
 乳頭狀瘤/癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、透明細胞癌、
 結締組織癌、囊腺瘤、消化系統癌症、十二指腸癌、內分泌系統癌症、內
 胚竇瘤、子宮內膜增生、子宮內膜間質肉瘤、子宮內膜樣腺癌、內皮細胞
 癌、室管膜癌、上皮細胞癌、尤恩氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼及眼眶
 癌、女性生殖器癌症、局灶性結節性增生、膽囊癌、胃竇癌、胃底癌、胃
 泌素瘤、神經膠母細胞瘤、升糖素瘤、心臟癌、血管母細胞瘤、血管內皮
 瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝膽管癌、肝細胞癌、霍奇金氏病、迴
 腸癌、胰島素瘤、上皮內贅瘤形成、上皮間鱗狀細胞贅瘤形成、肝內膽管
 癌、侵襲性鱗狀細胞癌、空腸癌、關節癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's
 sarcoma)、盆腔癌、大細胞癌、大腸癌、平滑肌肉瘤、惡性雀斑樣黑色素
 瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌症、惡性黑色素瘤、惡性間皮瘤、髓母細胞
 瘤、髓上皮瘤、腦膜癌、間皮癌、轉移性癌、口癌、黏液表皮樣癌、多發
 性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神經系統癌症、神經上皮腺癌結節性黑色素
 瘤、非上皮皮膚癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麥細胞癌、寡樹突膠質細胞
 癌、口腔癌、骨肉瘤、乳頭狀漿液性腺癌、陰莖癌、咽癌、垂體瘤、漿細
 胞瘤、假肉瘤、肺母細胞瘤、直腸癌、腎細胞癌、呼吸系統癌症、視網膜
 母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、漿液性癌、竇癌、皮膚癌、小細胞癌、小
 腸癌、平滑肌癌、軟組織癌、體抑素分泌性腫瘤、脊柱癌、鱗狀細胞癌、
 橫紋肌癌、間皮下癌、表淺性擴散性黑色素瘤、T細胞白血病、舌癌、未
 分化癌、輸尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系統癌症、子宮頸癌、子宮體

癌、眼色素層黑色素瘤、陰道癌、疣狀癌、血管活性腸肽瘤(VIPoma)、外陰癌、高度分化癌或威爾姆氏瘤(Wilms tumor)。

【0163】 在某些其他實施例中，癌症係非霍奇金氏淋巴瘤，諸如B細胞淋巴瘤或T細胞淋巴瘤。在某些實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤係B細胞淋巴瘤，諸如瀰漫性大B細胞淋巴瘤、原發性縱膈B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小淋巴球性淋巴瘤、外套細胞淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結外邊緣區B細胞淋巴瘤、淋巴結邊緣區B細胞淋巴瘤、脾邊緣區B細胞淋巴瘤、柏基特淋巴瘤、淋巴漿細胞淋巴瘤、毛細胞白血病或原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤。在某些其他實施例中，非霍奇金氏淋巴瘤係T細胞淋巴瘤，諸如前體T淋巴母細胞性淋巴瘤、外周T細胞淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、血管免疫母細胞T細胞淋巴瘤、淋巴結外天然殺手/T細胞淋巴瘤、腸病變型T細胞淋巴瘤、皮下脂膜炎樣T細胞淋巴瘤、間變性大細胞淋巴瘤或外周T細胞淋巴瘤。

【0164】 欲治療之癌症可根據在癌細胞表面上表現的特定抗原之存在來表徵。在某些實施例中，除FLT3以外，癌細胞亦可表現以下中之一或多者：CD2、CD19、CD20、CD30、CD38、CD40、CD52、CD70、EGFR/ERBB1、IGF1R、HER3/ERBB3、HER4/ERBB4、MUC1、TROP2、cMET、SLAMF7、PSCA、MICA、MICB、TRAILR1、TRAILR2、MAGE-A3、B7.1、B7.2、CTLA4及PD1。

【0165】 在本發明之實施例中，欲治療之癌症係選自急性骨髓性白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(MDS)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓增殖性贅瘤(MPN)、淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤及經典型霍奇金氏淋巴瘤。

【0166】 在本發明之一些實施例中，欲治療之癌症係AML。在本發

明之一些實施例中，AML係選自未分化型急性骨髓母細胞性白血病、急性骨髓母細胞性白血病伴微量成熟、急性骨髓母細胞性白血病伴成熟、急性前骨髓細胞性白血病(APL)、急性骨髓單核球性白血病、急性骨髓單核球性白血病伴嗜酸性球增多症、急性單核球性白血病、急性紅白血病、急性巨核母細胞性白血病(AMKL)、急性嗜鹼性球性白血病、急性全骨髓增生伴纖維化及母細胞性漿細胞樣樹突細胞贅瘤(BPDCN)。在本發明之一些實施例中，AML之特徵在於在AML白血病幹細胞(LSC)上表現CLL-1。在本發明之一些實施例中，AML個體中之LSC進一步表現選自CD34、CD38、CD123、TIM3、CD25、CD32及CD96之膜標記物。在本發明之一些實施例中，AML之特徵為微量殘存疾病(MRD)。在本發明之一些實施例中，AML之MRD之特徵在於存在或不存在選自以下之突變：*FLT3-ITD* ((Fms樣酪胺酸激酶3)-內部串聯重複(ITD))、*NPM1* (核仁磷酸蛋白1)、*DNMT3A* (DNA甲基轉移酶基因*DNMT3A*)及*IDH* (異檸檬酸去氫酶1及2 (IDH1及IDH2))。

【0167】 在本發明之某些實施例中，癌症係選自以下之MDS：MDS伴多系發育不良(MDS-MLD)、MDS伴單系發育不良(MDS-SLD)、MDS伴環形鐵粒幼紅血球(MDS-RS)、MDS伴原始細胞增多(MDS-EB)、MDS伴孤立之del(5q)及不可歸類之MDS (MDS-U)。

【0168】 經審慎考慮，本揭示案之蛋白質、偶聯物、細胞及/或醫藥組合物可用於治療多種癌症，而不限於其中癌細胞表現FLT3之癌症。舉例而言，在某些實施例中，本文所揭示之蛋白質、偶聯物、細胞及/或醫藥組合物可用於治療與表現FLT3之免疫細胞相關之癌症。FLT3在多種髓系上表現，且腫瘤浸潤性骨髓樣細胞(例如腫瘤相關巨噬細胞)可有助於癌症進展及轉移。因此，本文所揭示之方法可用於治療多種其中表現FLT3

之癌症，無論是在癌細胞上還是在免疫細胞上表現。

III. 組合療法

【0169】 本發明之另一態樣提供組合療法。包含本文所闡述之抗原結合位點之蛋白質、偶聯物及細胞可與額外治療劑組合使用以治療癌症。

【0170】 可用作治療癌症之組合療法的一部分之例示性治療劑包括(例如)輻射、絲裂黴素、維A酸(tretinoin)、瑞博姆汀(ribomustin)、吉西他濱(gemcitabine)、長春新鹼(vincristine)、依託泊苷(etoposide)、克拉屈濱(cladribine)、二溴甘露醇、胺甲喋呤(methotrexate)、多柔比星(doxorubicin)、卡波醌(carboquone)、噴司他汀(pentostatin)、二胺硝吡啶(nitracrine)、淨司他汀(zinostatin)、西曲瑞克(cetorelix)、來曲唑(letrozole)、雷替曲塞(raltitrexed)、道諾黴素(daunorubicin)、法曲唑(fadrozole)、福莫司汀(fotemustine)、胸腺法新(thymalfasin)、索布佐生(sobuzoxane)、奈達鉑(nedaplatin)、阿糖胞苷(cytarabine)、比卡魯胺(bicalutamide)、長春瑞濱(vinorelbine)、維納琳酮(vesnarinone)、胺魯米特(aminogluthethimide)、安吡啶(amsacrine)、丙麩胺(proglumide)、依利醋鉍(elliptinium acetate)、酮色林(ketanserin)、去氧氟尿苷、依曲替酯(etretinate)、異維A酸(isotretinoin)、鏈脲黴素(streptozocin)、尼莫司汀(nimustine)、長春地辛(vindesine)、氟他胺(flutamide)、佐吉能(drogenil)、布縮宮素(butocin)、卡莫氟(carmofur)、雷佐生(razoxane)、裂襖多糖(sizofilan)、卡鉑(carboplatin)、二溴衛矛醇、替加氟(tegafur)、異環磷醯胺、潑尼莫司汀(prednimustine)、溶鏈菌素(picibanil)、左旋咪唑(levamisole)、替尼泊苷(teniposide)、英丙舒凡(improsulfan)、依諾他濱(enocitabine)、麥角乙脲(lisuride)、羥甲烯龍(oxymetholone)、他莫昔芬(tamoxifen)、助孕酮(progesterone)、美雄烷(mepitiostane)、環硫雄醇

(epitiostanol)、福美坦(formestane)、干擾素- α 、干擾素- 2α 、干擾素- β 、干擾素- γ 、群落刺激因子-1、群落刺激因子-2、地尼白介素(denileukin diftitox)、介白素-2、黃體促素釋放因子及可能展現與其同源受體之差異結合以及延長或縮短的血清半衰期之上文所提及劑之變化形式。

【0171】 可用作治療癌症之組合療法的一部分之另一類劑係免疫檢查點抑制劑。例示性免疫檢查點抑制劑包括抑制以下中之一或多者之劑：(i)細胞毒性T淋巴球相關抗原4 (CTLA4)、(ii)程式性細胞死亡蛋白1 (PD1)、(iii) PDL1、(iv) LAG3、(v) B7-H3、(vi) B7-H4及(vii) TIM3。CTLA4抑制劑伊匹單抗(ipilimumab)已經美國食品藥品管理局(United States Food and Drug Administration)批准用於治療黑色素瘤。

【0172】 可用作治療癌症之組合療法的一部分之其他劑係靶向非檢查點靶標之單株抗體劑(例如賀癌平(herceptin))及非細胞毒性劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)。

【0173】 抗癌劑之其他類別包括(例如)：(i)選自ALK抑制劑、ATR抑制劑、A2A拮抗劑、鹼基切除修復抑制劑、Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑、布魯頓氏酪胺酸激酶抑制劑(Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor)、CDC7抑制劑、CHK1抑制劑、週期蛋白依賴性激酶抑制劑、DNA-PK抑制劑、DNA-PK及mTOR二者之抑制劑、DNMT1抑制劑、DNMT1抑制劑加2-氯-去氧腺苷、HDAC抑制劑、Hedgehog信號傳導路徑抑制劑、IDO抑制劑、JAK抑制劑、mTOR抑制劑、MEK抑制劑、MELK抑制劑、MTH1抑制劑、PARP抑制劑、磷酸肌醇3-激酶抑制劑、PARP1及DHODH二者之抑制劑、蛋白酶體抑制劑、拓撲異構酶-II抑制劑、酪胺酸激酶抑制劑、VEGFR抑制劑及WEE1抑制劑之抑制劑；(ii) OX40、CD137、CD40、GITR、CD27、HVEM、TNFRSF25或ICOS之促效劑；

及(iii)選自IL-12、IL-15、GM-CSF及G-CSF之細胞介素。

【0174】 本發明之蛋白質亦可用作手術去除原發性病灶之輔助。

【0175】 可選擇本文所揭示之蛋白質、偶聯物或細胞及額外治療劑之量以及相對投與時間以達成期望之組合治療效應。舉例而言，在向需要此投與之患者投與組合療法時，組合中之治療劑或包含該等治療劑之一或多種醫藥組合物可以任何次序來投與，諸如依序、並行、一起、同時及諸如此類。此外，舉例而言，本文所揭示之蛋白質、偶聯物或細胞可在額外治療劑發揮其預防性或治療效應之時期期間投與，或反之亦然。

IV. 醫藥組合物

【0176】 本揭示案亦係關於含有治療有效量之本文所闡述蛋白質之醫藥組合物。該組合物可經調配以用於多種藥物遞送系統中。該組合物中亦可包括一或多種生理學上可接受之賦形劑或載劑用於適當調配。用於本揭示案中之適宜調配物參見Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版, 1985。關於藥物遞送方法之簡短綜述，參見(例如) Langer (Science 249:1527-1533, 1990)。

【0177】 在一態樣中，本揭示案提供蛋白質之調配物，其含有本文所闡述之FLT3結合位點及醫藥學上可接受之載劑。

【0178】 在某些實施例中，該醫藥組合物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:1之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:2之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結

合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:13之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:17之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:10之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:22之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，

該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:26之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:30之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:9之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:34之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:37之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:38之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致

之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:41之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:42之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:45之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:42之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:49之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:42之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:60之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:61之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:68之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:69之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:72之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:73之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:76之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:77之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:85之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:90之胺基酸序列至少90% (例

如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:14之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:94之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:95之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:96之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:104之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:105之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:107之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ

ID NO:108之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:115之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:116之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:123之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:124之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:125之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:126之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列。在某些實施例中，該調配物包括有包括抗原結合位點之蛋白質，該抗原結合位點含有重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:131之胺基酸序列至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列，且含有輕鏈

可變結構域，該輕鏈可變結構域具有與SEQ ID NO:83之胺基酸序列至少90%（例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列。

【0179】 該組合物可經調配以用於多種藥物遞送系統中。該組合物中可包括一或多種生理學上可接受之賦形劑或載劑用於適當調配。用於本揭示案中之適宜調配物參見Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa.，第17版，1985。關於藥物遞送方法之簡短綜述，參見(例如) Langer (Science 249:1527-1533, 1990)。

【0180】 舉例而言，本揭示案可以水性醫藥調配物存在，該水性醫藥調配物在形成調配物之緩衝溶液中包括治療有效量之蛋白質。水性載劑可包括注射用無菌水(SWFI)、注射用抑菌水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。在某些實施例中，製備在pH緩衝溶液中包括本文所揭示蛋白質之水性調配物。製劑之pH通常將介於3與11之間，更佳介於5與9之間或介於6與8之間，且最佳介於7與8之間，諸如7至7.5。在以上所列舉pH中間之範圍亦意欲為本揭示案之一部分。舉例而言，意欲包括使用以上所列舉值中之任一者之組合作為上限及/或下限之值的範圍。將pH控制在此範圍內之緩衝液之實例包括乙酸鹽(例如乙酸钠)、琥珀酸鹽(諸如琥珀酸钠)、葡萄糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽及其他有機酸緩衝液。在某些實施例中，緩衝系統包括檸檬酸一水合物、檸檬酸钠、磷酸氫二鈉二水合物及/或磷酸二氫鈉二水合物。在某些實施例中，緩衝系統包括約1.3 mg/mL檸檬酸(例如1.305 mg/mL)、約0.3 mg/mL檸檬酸钠(例如0.305 mg/mL)、約1.5 mg/mL磷酸氫二鈉二水合物(例如1.53 mg/mL)、約0.9 mg/mL磷酸二氫鈉二水合物(例如0.86)及約6.2 mg/mL氯化鈉(例如6.165 mg/mL)。在某些實

施例中，緩衝系統包括1-1.5 mg/mL檸檬酸、0.25至0.5 mg/mL檸檬酸鈉、1.25至1.75 mg/mL磷酸氫二鈉二水合物、0.7至1.1 mg/mL磷酸二氫鈉二水合物及6.0至6.4 mg/mL氯化鈉。可藉由添加醫藥學上可接受之酸及/或鹼來設定液體調配物之pH。在某些實施例中，醫藥學上可接受之酸可為鹽酸。在某些實施例中，鹼可為氫氧化鈉。

【0181】 在一些實施例中，該調配物包括水性載劑，其在醫藥學上可接受(對於投與給人類而言安全且無毒)且可用於製備液體調配物。說明性載劑包括注射用無菌水(SWFI)、注射用抑菌水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

【0182】 調配物中亦可包括用作張力調節劑(tonicifier)且可穩定抗體之多元醇。將多元醇添加至調配物，其量可相對於調配物之期望等滲性而變化。在某些實施例中，水性調配物可為等滲的。所添加多元醇之量亦可相對於多元醇之分子量而改變。舉例而言，與二糖(諸如海藻糖)相比，可添加較低量之單糖(例如甘露醇)。在某些實施例中，可作為張力劑用於調配物中之多元醇係甘露醇。在某些實施例中，甘露醇濃度可為約5 mg/mL至約20 mg/mL。在某些實施例中，甘露醇之濃度可為約7.5 mg/mL至約15 mg/mL。在某些實施例中，甘露醇之濃度可為約10 mg/mL至約14 mg/mL。在某些實施例中，甘露醇之濃度可為約12 mg/mL。在某些實施例中，多元醇山梨醇可包括在調配物中。

【0183】 亦可將清潔劑或表面活性劑添加至調配物中。例示性清潔劑包括非離子性清潔劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、80等)或泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆188)。所添加清潔劑之量使得所調配抗體之聚集降低及/或使調配物中微粒之形成最小化及/或降低吸附。在某些實施例中，調配物可包括表面活性劑，其係聚山梨醇酯。在某些實施例

中，調配物可含有清潔劑聚山梨醇酯80或Tween 80。Tween 80係用以描述聚氧乙烯(20)去水山梨醇單油酸酯之術語(參見Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 第4版, 1996)。在某些實施例中，調配物可含有介於約0.1 mg/mL與約10 mg/mL之間或介於約0.5 mg/mL與約5 mg/mL之間的聚山梨醇酯80。在某些實施例中，可將約0.1%聚山梨醇酯80添加於調配物中。

【0184】 在某些實施例中，可將本揭示案之液體調配物製備為與穩定水準之糖組合的10 mg/mL濃度溶液。在某些實施例中，可在水性載劑中製備液體調配物。在某些實施例中，可以不大於可能造成黏度不期望或不適於靜脈內投與之量添加穩定劑。在某些實施例中，糖可為二糖，例如蔗糖。在某些實施例中，液體調配物亦可包括緩衝劑、表面活性劑及防腐劑中之一或多者，其添加至本文調配物中以減少細菌作用。添加防腐劑可(例如)有助於產生多用途(多劑量)調配物。

【0185】 在一些實施例中，本揭示案提供具有延長儲放壽命之調配物，其包括本揭示案之蛋白質與甘露醇、檸檬酸一水合物、檸檬酸鈉、磷酸氫二鈉二水合物、磷酸二氫鈉二水合物、氯化鈉、聚山梨醇酯80、水及氫氧化鈉之組合。

【0186】 去醯胺係肽及蛋白質之常見產物變異體，其可在發酵、收穫/細胞澄清、純化、原料藥/藥物產品儲存期間及樣品分析期間發生。去醯胺係自蛋白質損失NH₃，從而形成琥珀醯亞胺中間體，其可經歷水解。琥珀醯亞胺中間體使得母體肽之質量減少17道耳頓。隨後之水解使得質量增加18道耳頓。由於在水性條件下不穩定，故難以分離琥珀醯亞胺中間體。因此，去醯胺通常可根據1道耳頓質量增加而偵測到。天冬醯胺之去醯胺產生天冬胺酸或異天冬胺酸。影響去醯胺速率之參數包括pH、溫

度、溶劑介電常數、離子強度、一級序列、局部多肽構形及三級結構。肽鏈中毗鄰Asn之胺基酸殘基影響去醯胺速率。蛋白質序列中Asn後之Gly及Ser使得更易於發生去醯胺。在某些實施例中，本揭示案之液體調配物可在防止蛋白質產品去醯胺之pH及濕度條件下保藏。

【0187】 在一些實施例中，調配物係凍乾調配物。在某些實施例中，調配物經冷凍乾燥(凍乾)且含於約12至60個小瓶中。在某些實施例中，調配物經冷凍乾燥，且45 mg之冷凍乾燥調配物可含於一個小瓶中。在某些實施例中，約40 mg至約100 mg之冷凍乾燥調配物含於一個小瓶中。在某些實施例中，將來自12個、27個或45個小瓶之冷凍乾燥調配物合併以在靜脈內藥物調配物中獲得治療劑量之蛋白質。調配物可為液體調配物。在一些實施例中，液體調配物以約250 mg/小瓶至約1000 mg/小瓶儲存。在某些實施例中，液體調配物以約600 mg/小瓶儲存。在某些實施例中，液體調配物以約250 mg/小瓶儲存。

【0188】 在一些實施例中，凍乾調配物包括本文所闡述之蛋白質及凍乾保護劑。凍乾保護劑可為糖，例如二糖。在某些實施例中，凍乾保護劑可為蔗糖或麥芽糖。凍乾調配物亦可包括緩衝劑、表面活性劑、增積劑及/或防腐劑中之一或多者。可用於穩定凍乾藥物產品之蔗糖或麥芽糖的量可為至少1:2之蛋白質對蔗糖或麥芽糖之重量比。在某些實施例中，蛋白質對蔗糖或麥芽糖之重量比可為1:2至1:5。

【0189】 在某些實施例中，在凍乾之前，可藉由添加醫藥學上可接受之酸及/或鹼來設定調配物之pH。在某些實施例中，醫藥學上可接受之酸可為鹽酸。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹼可為氫氧化鈉。在凍乾之前，可將含有本揭示案之蛋白質之溶液pH調整為介於6至8之間。在某些實施例中，凍乾藥物產品之pH範圍可為7至約8。

【0190】 在某些實施例中，可添加「增積劑」。「增積劑」係增加凍乾混合物之質量且促成凍乾餅之物理結構(例如有助於產生維持開孔結構的基本上均勻之凍乾餅)之化合物。說明性增積劑包括甘露醇、甘胺酸、聚乙二醇及山梨醇。本發明之凍乾調配物可含有此等增積劑。

【0191】 在某些實施例中，利用水性載劑組構凍乾之蛋白質產品。本文之相關水性載劑係在醫藥學上可接受(例如對於投與給人類而言安全且無毒)且在凍乾後可用於製備液體調配物者。說明性稀釋劑包括注射用無菌水(SWFI)、注射用抑菌水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。在某些實施例中，利用注射用無菌水USP (SWFI)或0.9%氯化鈉注射液USP重構本揭示案之凍乾藥物產品。在重構期間，將凍乾粉末溶解至溶液中。在某些實施例中，將本揭示案之凍乾蛋白質產品組構至約4.5 mL注射用水中且用0.9%鹽水溶液(氯化鈉溶液)稀釋。

【0192】 蛋白質組合物可藉由習用滅菌技術來滅菌，或可經無菌過濾。所得水溶液可經包裝以按原樣使用或凍乾，在投與之前將凍乾製劑與無菌水性載劑合併。可將呈固體形式之所得組合物包裝於多個單一劑量單元中，每一單元含有固定量之上文所提及之一或多種劑。亦可將呈固體形式之組合物包裝於容器中以獲得靈活量。

【0193】 可改變本發明之醫藥組合物中活性成分之實際劑量水準，以獲得對於特定患者、組合物及投與模式有效達成期望治療反應而對患者無毒性之活性分量。

【0194】 具體劑量可為用於每一患者之統一劑量，例如50-5000 mg蛋白質。或者，可針對患者之近似體重或表面積調整患者之劑量。確定適當劑量之其他因素可包括欲治療或預防之疾病或疾患、疾病之嚴重程度、

投與途徑以及患者之年齡、性別及醫學狀況。熟習此項技術者以常規方式、尤其根據本文所揭示之劑量資訊及分析對為確定用於治療之適當劑量所必需的計算進行進一步精緻化(refinement)。亦可經由使用與適當劑量-反應資料結合使用的確定劑量之已知分析來確定劑量。可在監測疾病之進展時調整個別患者之劑量。可量測患者中可靶向構築體或複合物之血液水準，以瞭解是否需要調整劑量以達到或維持有效濃度。可使用藥物基因體學來確定哪些可靶向構築體及/或複合物及其劑量最有可能對給定個體有效(Schmitz等人，*Clinica. Chimica. Acta.*308: 43-53, 2001；Steimer等人，*Clinica. Chimica. Acta.* 308: 33-41, 2001)。

【0195】一般而言，基於體重之劑量為約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 mg/kg 體重，諸如約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 mg/kg 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 mg/kg 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 mg/kg 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 mg/kg 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.01 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 mg/kg 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 mg/kg 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 mg/kg 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 mg/kg 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 mg/kg 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 mg/kg 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 mg/kg 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1 mg/kg 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約1 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重、約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約100 mg/kg 體重、約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約50 mg/kg 體重、約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約10 mg/kg 體重、約10 $\mu\text{g/kg}$ 體重至約1

mg/kg體重、約10 µg/kg體重至約100 µg/kg體重、約10 µg/kg體重至約50 µg/kg體重、約50 µg/kg體重至約100 mg/kg體重、約50 µg/kg體重至約50 mg/kg體重、約50 µg/kg體重至約10 mg/kg體重、約50 µg/kg體重至約1 mg/kg體重、約50 µg/kg體重至約100 µg/kg體重、約100 µg/kg體重至約100 mg/kg體重、約100 µg/kg體重至約50 mg/kg體重、約100 µg/kg體重至約10 mg/kg體重、約100 µg/kg體重至約1 mg/kg體重、約1 mg/kg體重至約100 mg/kg體重、約1 mg/kg體重至約50 mg/kg體重、約1 mg/kg體重至約10 mg/kg體重、約10 mg/kg體重至約100 mg/kg體重、約10 mg/kg體重至約50 mg/kg體重、約50 mg/kg體重至約100 mg/kg體重。劑量可每天、每週、每月或每年給予一次或多次，或甚至每2至20年給予一次。熟習此項技術者基於所量測之可靶向構築體或複合物在體液或組織中之滯留時間及濃度可容易地估計投藥之重複率。本發明之投與可為靜脈內、動脈內、腹膜內、肌內、皮下、胸膜內、鞘內、腔內、藉由經由導管灌注或藉由直接病灶內注射。此可每天投與一次或多次、每週投與一次或多次、每月投與一次或多次且每年投與一次或多次。

【0196】 上述說明闡述本發明之多個態樣及實施例。本專利申請案明確地審慎考慮該等態樣及實施例之所有組合及排列。

【0197】 在整個本說明書中，倘若將組合物闡述為具有、包括或包含特定組分或倘若將製程及方法闡述為具有、包括或包含特定步驟，則經審慎考慮，另外存在基本上由所列舉之組分組成或由其組成的本發明組合物且存在基本上由所列舉之處理步驟組成或由其組成的本發明製程及方法。

【0198】 在本申請案中，倘若稱要素或組分包括在所列舉之要素或組分之列表中及/或選自其中，則應理解，該要素或組分可為所列舉要素

或組分中之任一者，或該要素或組分可選自由所列舉之要素或組分中之兩者或更多者組成之群。

【0199】 此外，應理解，在不背離本發明之精神及範圍的情形下，本文所闡述之組合物或方法之要素及/或特徵可以多種方式組合，無論其在本文中係明確的還是隱含的。舉例而言，在提及特定化合物之情形下，除非自上下文中另有理解，否則該化合物可用於本發明之組合物之各個實施例及/或本發明之方法中。換言之，在本申請案內，已以能夠寫出並繪製清晰且簡明申請案之方式闡述並繪示實施例，但意欲且應瞭解的是，可在不脫離本教示及一或多個發明之情形下對實施例進行各種組合或分離。舉例而言，應瞭解，本文所闡述並繪示之所有特徵均可適用於本文所闡述並繪示之該(等)發明之所有態樣。

【0200】 應理解，除非自上下文及使用中另有理解，否則表述「.....中之至少一者」個別地包括在該表述之後的所列舉對象中之每一者及所列舉對象中之兩者或更多者之各種組合。除非自上下文中另有理解，否則連接三種或更多種所列舉對象之表述「及/或」應理解為具有相同含義。

【0201】 除非自上下文中另有明確說明或理解，否則使用術語「包括(include、includes、including)」、「具有(have、has、having)」、「含有(contain、contains或containing)」、包括其文法等效形式應通常理解為開放式的及非限制性的，例如不排除其他未列舉之要素或步驟。

【0202】 除非另有明確說明，否則倘若在定量值前面使用術語「約」，則本發明亦包括該具體定量值自身。除非另有指示或推斷，否則如本文所用，術語「約」係指自標稱值之 $\pm 10\%$ 變化。

【0203】 應理解，只要本發明保持可操作，則各步驟之次序或執行

某些動作之次序並不重要。此外，可同時進行兩個或更多個步驟或動作。

【0204】本文中使用的任何及所有實例或例示性語言(例如「諸如」或「包括」)僅意欲更佳地闡明本發明，且除非主張，否則不對本發明之範圍加以限制。本說明書中之語言均不應解釋為指示任何未主張之要素對於本發明之實踐係必不可少的。

實例

【0205】以下實例僅為說明性的且不意欲以任何方式限制本發明之範圍或內容。

實例1. 對所選雜交瘤純系上清液之表徵

【0206】藉由利用hFLT3-His融合蛋白對小鼠實施免疫來產生FLT3特異性抗體。藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)評價228種雜交瘤之上清液的FLT3結合，且96種雜交瘤非共價地結合至hFLT3-His蛋白質。基於初步生物層干涉術(BLI)結合親和力估計、與表現FLT3之人類及食蟹猴細胞之結合及抗原決定基之多樣性選擇11種純系。藉由高解析度表面電漿子共振(SPR)進一步分析該11種純系結合hFLT3-His之能力。使用Biacore 8K儀器在37°C下實施實驗以模擬生理溫度。Biacore感測圖及動力學參數呈現於表4中且原始資料及擬合示於圖1中。11種雜交瘤中有7種以小於10 nM之 K_D 結合，且5種展示緩慢解離速率常數($k_d < 5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$)。

【0207】由BLI使用OctetRed384 (ForteBio)實施雜交瘤融合物與參考mAb之分倉。簡言之，將雜交瘤上清液裝載至抗小鼠IgG捕獲感測器尖端上達15分鐘且於PBSF中平衡5分鐘。將感測器浸入200 nM hFLT3-His中且使其締合180秒，之後浸入100 nM對照IgG或200 nM FTL3配位體溶液中。反應單位之增加指示雜交瘤不為參考mAb之競爭者，而信號不增加則指示雜交瘤確實與參考mAb競爭。FL23 (Amgen)及FL39 (Amgen)結合

至結構域1。EB10 (ImClone)係已知之FLT3配位體阻斷劑，其結合至結構域3。FL61 (Amgen)亦結合至結構域3，但不為FLT3配位體阻斷劑。4G8 (Synimmune)結合至結構域4。NC7 (Imclone)結合至結構域5。該等參考抗體之VH及VL序列提供於表3中。

表3. 參考抗體

α-FLT3 mAb	VH	VL
4G8 (Synimmune)， 揭示於美國申請公開案第2015/0119555A1號中	QVQLQQPGAELVKPGASLKLS CKSSGYTFTSYWMHWVRQRP GHGLEWIGEIDPSDSYKDYNQ KFKDKATLTVDRSSNTAYMHL SSLTSDDSAVYYCARAITTPF DFWGQGTTTLTVSS (SEQ ID NO:135)	DIVLTQSPATLSVTPGDSVSL CRASQSISSNNLHWYQQKSHES PRLLIKYASQSIGIPSRFSGSG SGTDFTLSINSVETEDFGVYFC QQSNTWPYTFGGGGTKLEIK (SEQ ID NO:136)
EB10 (ImClone/Lilly)，揭示於美國申請公開案第2011/0008355A1號中	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVS CKASGYTFTSYWMHWVRQAP GQGLEWMGIINPSGGSTSYAQ KFQGRVTMTRDTSTSTVYMEL SSLRSEDNAVYYCARGVGAHD AFDIWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:137)	DVVMTQSPSLPVPVTPGEPASIS CRSSQSLHLSNGNNYLDWYL QKPGQSPQLLIYLGSNRASGV PDRFSGSGSDTDFTLQISRVEA EDVGVYYCMQGTHPAISFGQ GTRLEIK (SEQ ID NO:138)
NC7 (Imclone/Lilly)，揭示於美國申請公開案第2011/0008355A1號中	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGTFSSYAISWVRQAPG QGLEWMGGIPIFGTANYAQKF QGRVTITADKSTSTAYMELSSL RSEDNAVYYCATFALGFREQ AFDIWGQGTITVTVSS (SEQ ID NO:139)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFS SGSGTDFTLTISSLQPEDLATY YCQQSYSTPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO:140)
FL23 (Amgen)，揭示於美國申請公開案第2017/0037149A1號中	QVTLKESGPALVKPTETLTLC TVSGFSFRNARMGVSWIRQPP GKALEWLAHIFSNDEKSYSTSL KSRLTISKDTSKSQVVLTLTNM DPVDTATYFCARMPEYSSGWS GAFDIWGQGTMTVTVSS (SEQ ID NO:141)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQDIGYDLGWYQQKPGK APKRLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTEFTLISSLQPEDFAT YYCLQHNSFPWTFGQGTKVEI K (SEQ ID NO:142)
FL39 (Amgen)，揭示於美國申請公開案第2017/0037149A1號中	QVTLKESGPTLVKPTETLTLC TLSGFSLNARMGVSWIRQPP GKCLEWLAHIFSNDEKSYSTSL KNRLTISKDSSKTQVVLTMNTN VDPVDTATYYCARIVGYGSG WYGFFDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:143)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNDLGWYQQKPGK APKRLIYAASLTQSGVPSRFS GSGSGTEFTLISSLQPEDFAT YYCLQHNSYPLTFGCGTKVEI K (SEQ ID NO:144)
FL61 (Amgen)，揭示於美國申請公開案第2017/0037149A1號中	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLS	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT

示於美國申請公開案 第2017/0037149A1號 中	CAASGFTFSSYGMHWVRQAP GKGLEWVAVISYDGSNEFYAD SVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARGGEITM VRGVIGYYYYGMDVWGQGT VTVSS (SEQ ID NO:145)	CRASQSISSYLNWYQQKPGK APKLLIYAASSLQSGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPEDFATY YCLQHNSYPLTFGGG TKVEIK (SEQ ID NO:146)
------------------------------------	--	--

【0208】 據觀察，自五種雜交瘤(亦即4A4、11F4、1A2、4H2及13C9)產生之抗體不與任一參考抗體競爭結合至hFLT3-His。藉由量測抗體與表現cFLT3之同基因型RMA細胞之結合評估與食蟹猴FLT3 (cFLT3)之交叉反應性。

【0209】 簡言之，利用編碼cFLT3或人類FLT3 (hFLT3)之反轉錄病毒載體轉導RMA細胞。如下實施來自粗製雜交瘤收穫物之 α -FLT3 mAb與hFLT3或cFLT3同基因型細胞株以及FLT3+癌細胞株之結合。在96孔圓底板之每孔中添加100,000個RMA、REH或SEM細胞。使細胞旋轉沈降且藉由渦旋使團粒輕輕解離。在每孔中添加50 μ L Zombie活/死染料(PBS + 1:2000染料)且在室溫下於黑暗中培育20分鐘。用200 μ L FACS緩衝液(PBS + 2% FBS)洗滌細胞。將50 μ L雜交瘤上清液添加至經洗滌細胞中，且使混合物在冰上於黑暗中培育30分鐘。將細胞洗滌一次，且接著添加50 μ L抗小鼠Fc-PE二級試劑(1:200稀釋)並在冰上於黑暗中培育20分鐘。洗滌細胞並用50 μ L之4%多聚甲醛在冰上固定15分鐘。再次洗滌細胞，且接著重新懸浮於200 μ L FACS緩衝液中並在4°C下儲存直至準備採集。在裝配有HTS (高通量進樣器)之BD FACSCelesta上運行樣品。

【0210】 亦量測雜交瘤上清液與REH癌細胞(ATCC目錄號CRL-8286，一種據報導表現FLT3之人類ALL細胞株)之結合親和力。如表4中所示，大多數純系展示與表現hFLT3之癌細胞之結合親和力及與cFLT3之交叉反應性。未收集14A5及15A11之食蟹猴FLT3結合資料。

表4. FLT3-His與自候選雜交瘤所產生抗體之結合動力學參數及親和力

檢品	分倉特性	在37°C下之SPR			細胞結合MFI		
		k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (nM)	RMA-hFLT3	RMA-cFLT3	REH
4A4	獨特	3.38×10^5	3.35×10^{-4}	1.0	1493	2002	2002
11F4	獨特	1.73×10^5	1.88×10^{-4}	1.1	305	495	495
12H10	4G8	1.74×10^5	3.43×10^{-4}	2.0	544	696	696
15A11	EB10	4.99×10^5	1.17×10^{-4}	2.3	332	n/a	n/a
12C9	FL23	5.67×10^4	3.11×10^{-4}	5.4	1020	3937	664
1A2	獨特	1.14×10^5	7.49×10^{-4}	6.5	238	461	461
14A5	FL23	1.70×10^5	1.49×10^{-3}	8.7	1005	n/a	2071
4H2	獨特	8.05×10^4	9.18×10^{-4}	11	570	1017	1017
13C9	獨特	2.12×10^5	3.02×10^{-3}	14	546	834	834
8F02	FL23	1.67×10^5	2.80×10^{-3}	17	829	2729	2271
14H08	FL23	1.29×10^5	2.40×10^{-3}	19	959	3074	1776

實例2. 對經純化之抗FLT3鼠類抗體之分析

【0211】 基於上文所呈現之分析，選擇8種雜交瘤(4A4、11F4、12H10、15A11、12C09、1A2、14A5、4H2)用於亞選殖及測序。自每一親代雜交瘤產生兩種亞純系並對其進行分析。確定來自每一雜交瘤之序列係唯一的。自雜交瘤培養物純化每一亞純系，且如圖2中所示藉由SPR確認與hFLT3-His之結合。hFLT3與經純化之鼠類亞選殖mAb之動力學常數及結合親和力示於表5中。使用實例1中所闡述之方法進行與參考抗體之分倉，且四種抗體(亦即4A4.A3、11F4.B9、1A2.A3及4H2.E3)不與任一參考抗體競爭結合至hFLT3-His。

表5：hFLT3與經純化之鼠類亞純系之結合動力學參數及親和力

檢品	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D , (nM)
1A2.A3	1.1×10^5	8.9×10^{-4}	8.5
4A4.A3	1.1×10^5	8.2×10^{-4}	7.3
4H2.E3	5.7×10^4	1.0×10^{-3}	17.6
11F4.B9	1.5×10^5	2.5×10^{-4}	1.7
12C9.E5	3.4×10^4	6.3×10^{-4}	18.7

12H10.G7	1.0×10^5	5.5×10^{-4}	5.4
14A5.E8	1.3×10^5	1.9×10^{-3}	15.1
15A11.C8	4.5×10^4	4.8×10^{-4}	10.5

【0212】 利用表現人類及食蟹猴FLT3之同基因型RMA細胞株確認經純化之亞選殖mAb之細胞結合。除12C9.E5外，所有純系均結合至細胞表面表現之人類及食蟹猴FLT3（表6）。類似地，所有亞純系均以高親和力結合至SEM (DSMZ目錄號ACC 546，一種據報導表現FLT3之人類ALL細胞株)。

表6：經純化之小鼠mAb與人類及食蟹猴FLT3 RMA細胞株之細胞結合確認

檢品	RMA-hFLT3 EC50 (nM)	RMA-hFLT3 最大MFI	RMA-cFLT3 EC50 (nM)	RMA- cFLT3 最大MFI	SEM EC50 (nM)	SEM 最大 MFI
1A2.A3	0.80	499	1.82	2834	5.47	1361
4A4.A3	0.72	1021	1.07	5566	3.29	2352
4H2.E3	0.66	696	1.56	3454	7.57	1510
11F4.B9	0.53	493	1.23	2589	2.43	1141
12C9.E5	NB*	NB	NB	NB	NB	NB
12H10.G7	0.36	1136	0.94	5262	3.20	2831
14A5.E8	約2.07	415	1.25	1779	約1.07	1956
15A11.C8	0.41	1406	0.82	6512	約1.13	3861

實例3. 所選抗FLT3鼠類抗體之配位體阻斷性質

【0213】 此實例經設計以表徵所選抗FLT3鼠類抗體阻斷FLT3與FLT3配位體之相互作用之能力。在添加飽和濃度之可溶性FLT3配位體之前及之後測試α-FLT3 mAb結合表現FLT3之EOL-1癌細胞(DSMZ目錄號ACC 386)之能力。對於每一抗體，將其配位體阻斷值百分比計算為相對於在不存在所指示FLT3配位體之情形下所獲得的mAb結合信號，在存在FLT3配位體之情形下所獲得的mAb結合信號之降低。使用已知FLT3配位

體阻斷劑EB10 mAb作為陽性對照。如圖3中所示，12H10.G7、11F4.B9及4A4.A3、14A5.E8抗體不干擾FLT3與FLT3配位體之結合，而15A11.C8抗體則阻斷FLT3配位體與FLT3之結合。

實例4. 假定序列不利因素分析

【0214】 檢查12H10.G7、11F4.B9及4A4.A3、14A5.E8抗體之CDR (根據Chothia鑑別)中之潛在序列不利因素。考慮以下潛在不利因素：M (潛在氧化位點)；NG、NS及NT序列基元(潛在去醯胺位點)；DG、DS及DT序列基元(潛在異構化位點)；DP序列基元(化學水解之潛在位點)。結果彙總於表7中。

表7. 所選鼠類mAb之CDR中之假定序列不利因素

純系ID	潛在序列不利因素基元	序列不利因素基元之位置
12H10.G7	DS (異構化位點)	CDRH3
14A5.E8	M (氧化位點)	CDRL1
11F4.B9	M (氧化位點)、NS (去醯胺)	CDRL1
	DP (化學水解)	CDRL3
4A4.A3	無	

【0215】 另外，亦鑑別出根據Kabat屬於12H10.G7之CDRH1內的M34處之假定序列不利因素。設計該等抗體之變異體以去除假定序列不利因素基元。

實例5. 人類化及親和力成熟

【0216】 基於所收集的關於重組hFLT3蛋白之動力學及親和力、與表現人類及食蟹猴FLT3之細胞株之結合、與不同AML及ALL癌細胞之結合、分倉特性以及不抑制人類FLT3配位體結合之資料，選擇四種小鼠雜交瘤亞純系(亦即12H10.G7、11F4.B9、4A4.A3及14A5.E8)進行人類化。儘管4A4.A3及14A5.E8顯示對hFLT3之親和力略低於12H10.G7及

11F4.B9，但該等抗體似乎分別結合至獨特抗原決定基(不與參考抗體交叉阻斷)及FLT3之結構域1，且因此對其進一步分析以探索抗原決定基多樣性。

【0217】使12H10.G7抗體人類化以產生如上文所闡述之GB94及GB102，其共有相同之VH及VL序列。將回復突變引入框架區中以產生變異體GB87至GB93及GB95至GB101。

【0218】使11F4.B9抗體人類化以產生如上文所闡述之1153及1154，其共有相同之VH及VL序列。將回復突變引入框架區中以產生變異體1151及1152。亦使1153抗體經受親和力成熟。簡言之，設計針對1553 FLT3 scFv之CDR之文庫且在酵母表面上展示。藉由使酵母與生物素化之人類FLT3-His抗原一起培育實施兩次FACS選擇。將FACS富集之輸出樣品與其他CDR突變體合併以得到第二文庫。藉由利用生物素化之人類FLT3-His自100 nM滴定至1 nM再實施兩輪FACS選擇。在10 nM下實施分選，其中與親代相比，觀察到文庫之信號明顯增加。將經分選之酵母純系平鋪並進行篩選。

實例6. 抗體與表現人類癌症抗原之細胞的結合之評價

【0219】使用異位表現人類及食蟹猴FLT3之同基因型細胞株評價人類與食蟹猴FLT3之間的交叉反應性。使用表現hFLT3或cFLT3之人類癌細胞株RMA評價FLT3結合抗體之腫瘤抗原結合。使用人類AML細胞株MOLM-13及MV4-11以及人類ALL細胞株REH評價抗體之結合能力。特定而言，使用表現FLT3-T227M之MOLM-13細胞評價抗FLT3抗體結合突變FLT3之能力。

【0220】將1158 mAb (呈人類IgG1形式的自12H10.G7人類化之單株抗體)稀釋且與各別細胞一起培育。接著使細胞與螢光團結合之抗人類

IgG二級抗體一起培育且藉由流式細胞術進行分析。針對僅二級抗體對照對平均螢光強度(MFI)值進行正規化，以獲得背景倍數(FOB)值。

【0221】如圖4A及圖4B中所示，1158 mAb以等效功效結合異位表現人類及食蟹猴FLT3之RMA細胞。如圖4C中所示，1158 mAb結合REH細胞，該等細胞係人類ALL細胞。如圖5中所示，1158 mAb結合MOLM-13細胞，該等細胞表現FLT3-T227M。

【0222】亦使用類似方法，使用表現FLT3-ITD之MV4-11細胞評價抗FLT3抗體結合突變FLT3之能力。據觀察，源自1158 mAb之含有呈scFv形式的抗原結合位點之雙特異性抗體結合MV4-11細胞。

實例7. 抗體內化之評價

【0223】使用源自嗜酸性球形白血病之EOL-1人類癌細胞株評價在與1158 mAb一起培育後對FLT3之內化。使一式兩份板中之EOL-1細胞與1158 mAb或hIgG1同型對照抗體一起在37°C下培育2小時。培育後，洗滌細胞且使用非競爭性抗FLT3抗體對總FLT3進行染色。如下計算FLT3之內化：

$$\text{內化}\% = (1 - (2\text{小時樣品MFI} / 2\text{小時hIgG1同型MFI})) \times 100\%$$

【0224】如使用上述方法所量測，在與1158 mAb一起培育後，REH細胞對FLT3之內化為約8.27%。如使用上述方法所量測，在與1158 mAb一起培育後，EOL-1細胞對FLT3之內化為約8.30%。

實例8. 原代人類NK細胞細胞毒性分析

【0225】藉由DELFIAC細胞毒性分析量測靶細胞之溶解。簡言之，自培養物中收穫表現FLT3之人類癌細胞株，用HBS洗滌，且以 10^6 /mL重新懸浮於生長培養基中以用BATDA試劑(Perkin Elmer C136-100)進行標記。遵循製造商說明書來標記靶細胞。標記後，將細胞用HBS洗滌三次，

且以 $0.5-1.0 \times 10^5/\text{mL}$ 重新懸浮於培養基中。將 $100 \mu\text{l}$ BATDA標記之細胞添加至96孔板之每一孔中。於培養基中稀釋1158 mAb，且將 $50 \mu\text{l}$ 經稀釋之mAb添加至每一孔中。

【0226】為製備NK細胞，使用密度梯度離心自人類外周血膚色血球層中分離PBMC，洗滌且準備用於NK細胞分離。利用磁珠使用負向選擇技術分離NK細胞。所分離之NK細胞之純度通常 $>90\%$ CD3-CD56+。使經分離之NK細胞靜置隔夜且自培養物中收穫。接著將該等細胞洗滌且以 $10^5-2.0 \times 10^6/\text{mL}$ 之濃度重新懸浮於培養基中以達到5:1之效應物對靶標(E:T)比率。將 $50 \mu\text{l}$ NK細胞添加至板之每一孔中以達到總計 $200 \mu\text{l}$ 之培養體積。使板在 37°C 及 5% CO_2 下培育2-3小時。

【0227】培育後，將板自培育器中移除且藉由在 $200 \times g$ 下離心5分鐘使細胞團粒化。將 $20 \mu\text{l}$ 培養上清液轉移至清潔微量板中，且將 $200 \mu\text{l}$ 室溫鎔溶液(Perkin Elmer C135-100)添加至每一孔中。使板避光且在板振盪器上以250 rpm培育15分鐘，接著使用SpectraMax i3X儀器讀取。

【0228】在不存在NK細胞之情形下培育的靶細胞中量測與鎔形成螢光螯合物之物質之自發釋放。在經 1% Triton-X溶解之靶細胞中量測此物質之最大釋放。如下計算特異性溶解%：

特異性溶解% = ((實驗釋放 - 自發釋放) /

(最大釋放 - 自發釋放)) * 100%。

【0229】圖6A至圖6D顯示1158 mAb增強原代NK細胞介導之殺死人類AML或ALL細胞株EOL-1 (圖6A)、Reh (圖6B)、RS4-11 (圖6C)及MV4-11 (圖6D)之活性。1158 mAb以劑量依賴性方式提高NK細胞殺死靶細胞之能力。

實例9. TriNKET或mAb與全人類血之結合之評價

【0230】 評價1158 mAb結合不同類型的血球之能力。簡言之，使人類全血與1158 mAb或人類IgG1同型對照抗體一起培育。藉由流式細胞術分析血球且使用螢光團結合之抗人類IgG二級抗體偵測1158 mAb或同型對照抗體之結合。

【0231】 未觀察到1158 mAb 與血液中之顆粒球、單核球、B細胞、NK細胞、CD8+ T細胞及CD4+ T細胞之顯著結合。

實例10. FLT3信號傳導之活化

【0232】 藉由pFLT3 ELISA (R&D Systems DYC368)量測FLT3之磷酸化，其為FLT3信號傳導之標誌。將EOL-1細胞平鋪於96孔圓底板中。添加1158 mAb及/或FLT3L。使樣品在室溫下培育5分鐘且立即在300 ×g下團粒化5分鐘。將細胞用PBS洗滌兩次。使細胞團粒重新懸浮於200 μL 9號溶解緩衝液中且在冰上培育15分鐘。使樣品在2000 ×g下團粒化5分鐘，且將上清液轉移至清潔試管中。使用BCA總蛋白質分析對蛋白質濃度進行量化。若適當，將樣品稀釋於12號IC稀釋劑中。根據製造商之說明書量測溶解物。藉由自所導出之標準曲線中內插值確定每一樣品中之pFLT3濃度。將已知標準品之光學密度值對其各別濃度進行作圖且將數據擬合至線性回歸模型。

【0233】 如圖7A中所示，FLT3L使pFLT3水準增加至3倍，而1158 mAb不誘導顯著之FLT3磷酸化。圖7B顯示，當使細胞同1158 mAb與FLT3L之組合一起培育時，1158 mAb不抑制FLT3L誘導之FLT3磷酸化。該等結果與1158 mAb不與FLT3L競爭結合FLT3之觀察結果一致。

以引用方式併入

【0234】 除非說明相反情形，否則本文所提及之每一專利文件及科學論文之全部揭示內容出於所有目的均係以引用的方式併入。

等效內容

【0235】 在不背離本發明之精神或基本特徵之情形下，本發明可以其他具體形式體現。因此，應在所有方面將前述實施例視為說明性而非限制本文所闡述之本發明。本發明之範圍由此由隨附申請專利範圍而非由前述說明來指示，且本發明意欲囊括歸屬於申請專利範圍之等效內容的含義及範圍內之所有變化。

【序列表】

<110> 美商蜻蜓醫療公司(DRAGONFLY THERAPEUTICS, INC.)

<120> 靶向FLT3之抗體及其用途

<150> 62/915,120

<151> 2019-10-15

<160> 146

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 12H10.G7-VH

<400> 1

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VL

<400> 2

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 3
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類化12H10.G7 GB87(VH-VL)之scFv

<400> 3

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VH CDR2

<400> 4

Asn Pro Tyr Asn Asp Asp
1 5

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VH CDR3

<400> 5

Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser
1 5

<210> 6
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VL CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
1 5 10 15

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VL CDR2

<400> 7

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12H10.G7-VL CDR3

<400> 8

Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr
1 5

<210> 9
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7-VH

<400> 9

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 10
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7-VL

<400> 10

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB87/GB95-VH CDR1

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
1 5

<210> 12
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB95(VL-VH)之scFv

<400> 12

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 13
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB88/GB96-VH

<400> 13

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 118

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化11F4.B9

<400> 14

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

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

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

Gly Glu Ile Ile Pro Ser Thr Gly Ser Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Glu Arg Trp Gly Asp Tyr Tyr Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB88(VH-VL)之scFv

<400> 15

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

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 16
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB96(VL-VH)之scFv

<400> 16

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr His Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

- <210> 17
- <211> 118
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> 人類化12H10.G7 GB89/GB97-VH

- <400> 17

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 517
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> hFLT3-ITD之細胞外區

<400> 18

Asn Gln Asp Leu Pro Val Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn
1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Val Gly Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu
20 25 30

Ser Pro Glu Asp Leu Gly Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Val Tyr Glu Ala Ala Ala Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr
50 55 60

Leu Gln Val Leu Val Asp Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val
65 70 75 80

Phe Lys His Ser Ser Leu Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn
85 90 95

Arg Gly Val Val Ser Met Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala
100 105 110

Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile
115 120 125

Leu Phe Thr Val Ser Ile Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg
130 135 140

Pro Tyr Phe Arg Lys Met Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser
145 150 155 160

Glu Ser Val Pro Glu Pro Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln
165 170 175

Gly Glu Ser Cys Lys Glu Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu
180 185 190

Lys Val Leu His Glu Leu Phe Gly Thr Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg
195 200 205

Asn Glu Leu Gly Arg Glu Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn
210 215 220

Gln Thr Pro Gln Thr Thr Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu
225 230 235 240

Pro Leu Trp Ile Arg Cys Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly
245 250 255

Leu Thr Trp Glu Leu Glu Asn Lys Ala Leu Glu Glu Gly Asn Tyr Phe
260 265 270

Glu Met Ser Thr Tyr Ser Thr Asn Arg Thr Met Ile Arg Ile Leu Phe
275 280 285

Ala Phe Val Ser Ser Val Ala Arg Asn Asp Thr Gly Tyr Tyr Thr Cys
290 295 300

Ser Ser Ser Lys His Pro Ser Gln Ser Ala Leu Val Thr Ile Val Glu
305 310 315 320

Lys Gly Phe Ile Asn Ala Thr Asn Ser Ser Glu Asp Tyr Glu Ile Asp
325 330 335

Gln Tyr Glu Glu Phe Cys Phe Ser Val Arg Phe Lys Ala Tyr Pro Gln
340 345 350

Ile Arg Cys Thr Trp Thr Phe Ser Arg Lys Ser Phe Pro Cys Glu Gln
355 360 365

Lys Gly Leu Asp Asn Gly Tyr Ser Ile Ser Lys Phe Cys Asn His Lys
370 375 380

His Gln Pro Gly Glu Tyr Ile Phe His Ala Glu Asn Asp Asp Ala Gln
385 390 395 400

Phe Thr Lys Met Phe Thr Leu Asn Ile Arg Arg Lys Pro Gln Val Leu
405 410 415

Ala Glu Ala Ser Ala Ser Gln Ala Ser Cys Phe Ser Asp Gly Tyr Pro
420 425 430

Leu Pro Ser Trp Thr Trp Lys Lys Cys Ser Asp Lys Ser Pro Asn Cys
435 440 445

Thr Glu Glu Ile Thr Glu Gly Val Trp Asn Arg Lys Ala Asn Arg Lys
450 455 460

Val Phe Gly Gln Trp Val Ser Ser Ser Thr Leu Asn Met Ser Glu Ala
465 470 475 480

Ile Lys Gly Phe Leu Val Lys Cys Cys Ala Tyr Asn Ser Leu Gly Thr
485 490 495

Ser Cys Glu Thr Ile Leu Leu Asn Ser Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile
500 505 510

Gln Asp Asn Ile Ser
515

<210> 19
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB89(VH-VL)之scFv

<400> 19

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

- <210> 20
- <211> 249
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB97(VL-VH)之scFv

<400> 20

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 21
<211> 226
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapien)

<220>
<223> 野生型人類IgG1 Fc序列

<400> 21

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

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

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

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

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

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

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 22
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB90/GB98-VL

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 23
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB90(VH-VL)之scFv

<400> 23

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

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

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

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

<210> 24
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB98(VL-VH)之scFv

<400> 24

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr His Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 25
<211> 517
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> hFLT3-T227M之細胞外區

<400> 25

Asn Gln Asp Leu Pro Val Ile Lys Cys Val Leu Ile Asn His Lys Asn
1 5 10 15

Asn Asp Ser Ser Val Gly Lys Ser Ser Ser Tyr Pro Met Val Ser Glu
20 25 30

Ser Pro Glu Asp Leu Gly Cys Ala Leu Arg Pro Gln Ser Ser Gly Thr
35 40 45

Val Tyr Glu Ala Ala Ala Val Glu Val Asp Val Ser Ala Ser Ile Thr
50 55 60

Leu Gln Val Leu Val Asp Ala Pro Gly Asn Ile Ser Cys Leu Trp Val
65 70 75 80

Phe Lys His Ser Ser Leu Asn Cys Gln Pro His Phe Asp Leu Gln Asn
85 90 95

Arg Gly Val Val Ser Met Val Ile Leu Lys Met Thr Glu Thr Gln Ala
100 105 110

Gly Glu Tyr Leu Leu Phe Ile Gln Ser Glu Ala Thr Asn Tyr Thr Ile
115 120 125

Leu Phe Thr Val Ser Ile Arg Asn Thr Leu Leu Tyr Thr Leu Arg Arg
130 135 140

Pro Tyr Phe Arg Lys Met Glu Asn Gln Asp Ala Leu Val Cys Ile Ser
145 150 155 160

Glu Ser Val Pro Glu Pro Ile Val Glu Trp Val Leu Cys Asp Ser Gln
165 170 175

Gly Glu Ser Cys Lys Glu Glu Ser Pro Ala Val Val Lys Lys Glu Glu
180 185 190

Lys Val Leu His Glu Leu Phe Gly Met Asp Ile Arg Cys Cys Ala Arg
195 200 205

Asn Glu Leu Gly Arg Glu Cys Thr Arg Leu Phe Thr Ile Asp Leu Asn
210 215 220

Gln Thr Pro Gln Thr Thr Leu Pro Gln Leu Phe Leu Lys Val Gly Glu
225 230 235 240

Pro Leu Trp Ile Arg Cys Lys Ala Val His Val Asn His Gly Phe Gly
245 250 255

Leu	Thr	Trp	Glu	Leu	Glu	Asn	Lys	Ala	Leu	Glu	Glu	Gly	Asn	Tyr	Phe
260					265					270					
Glu	Met	Ser	Thr	Tyr	Ser	Thr	Asn	Arg	Thr	Met	Ile	Arg	Ile	Leu	Phe
275					280					285					
Ala	Phe	Val	Ser	Ser	Val	Ala	Arg	Asn	Asp	Thr	Gly	Tyr	Tyr	Thr	Cys
290					295					300					
Ser	Ser	Ser	Lys	His	Pro	Ser	Gln	Ser	Ala	Leu	Val	Thr	Ile	Val	Glu
305					310					315					320
Lys	Gly	Phe	Ile	Asn	Ala	Thr	Asn	Ser	Ser	Glu	Asp	Tyr	Glu	Ile	Asp
325					330					335					
Gln	Tyr	Glu	Glu	Phe	Cys	Phe	Ser	Val	Arg	Phe	Lys	Ala	Tyr	Pro	Gln
340					345					350					
Ile	Arg	Cys	Thr	Trp	Thr	Phe	Ser	Arg	Lys	Ser	Phe	Pro	Cys	Glu	Gln
355					360					365					
Lys	Gly	Leu	Asp	Asn	Gly	Tyr	Ser	Ile	Ser	Lys	Phe	Cys	Asn	His	Lys
370					375					380					
His	Gln	Pro	Gly	Glu	Tyr	Ile	Phe	His	Ala	Glu	Asn	Asp	Asp	Ala	Gln
385					390					395					400
Phe	Thr	Lys	Met	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	Arg	Arg	Lys	Pro	Gln	Val	Leu
405					410					415					
Ala	Glu	Ala	Ser	Ala	Ser	Gln	Ala	Ser	Cys	Phe	Ser	Asp	Gly	Tyr	Pro
420					425					430					
Leu	Pro	Ser	Trp	Thr	Trp	Lys	Lys	Cys	Ser	Asp	Lys	Ser	Pro	Asn	Cys
435					440					445					
Thr	Glu	Glu	Ile	Thr	Glu	Gly	Val	Trp	Asn	Arg	Lys	Ala	Asn	Arg	Lys
450					455					460					

Val Phe Gly Gln Trp Val Ser Ser Ser Thr Leu Asn Met Ser Glu Ala
465 470 475 480

Ile Lys Gly Phe Leu Val Lys Cys Cys Ala Tyr Asn Ser Leu Gly Thr
485 490 495

Ser Cys Glu Thr Ile Leu Leu Asn Ser Pro Gly Pro Phe Pro Phe Ile
500 505 510

Gln Asp Asn Ile Ser
515

<210> 26
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7-VL之scFv

<400> 26

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 27
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB91(VH-VL)之scFv

<400> 27

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 28
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB99(VL-VH)之scFv

<400> 28

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr His Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 29
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8一致-VH

<220>
<221> misc_feature
<222> (30)..(30)
<223> Xaa = Phe或Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (31)..(31)
<223> Xaa = Ser或Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Ala或Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (44)..(44)
<223> Xaa = Cys或Gly

<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa = Val或Glu

<220>
<221> misc_feature
<222> (76)..(76)
<223> Xaa = Ser或Tyr

<220>
<221> misc_feature
<222> (100)..(100)
<223> Xaa = Asn或Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (104)..(104)

<223> Xaa = Thr或Tyr

<400> 29

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr
20 25 30

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Xaa Asp Thr Ser Xaa Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類化12H10.G7 GB92/GB100-VL

<400> 30

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 31
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB92(VH-VL)之scFv

<400> 31

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 32
<211> 247

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類化12H10.G7 GB100(VL-VH)之scFv

<400> 32

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr

20 25 30

Gly Ser Ser Phe Val His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys

130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe

145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu

165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr His Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245

<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VH CDR2

<400> 33

Asn Pro Tyr Ser Asp Gly
1 5

<210> 34
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB93/GB101-VL

<400> 34

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 35
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB93(VH-VL)之scFv

<400> 35

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Glu Arg Ala Thr Ile Asn
145 150 155 160

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 36
<211> 249

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB101(VL-VH)之scFv

<400> 36

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr His Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 37
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB94/GB102-VH

<400> 37

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB94/GB102-VL

<400> 38

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB94(VH-VL)之scFv

<400> 39

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 40
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102(VL-VH)之scFv

<400> 40

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 D101E-VH

<400> 41

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 -VL

<400> 42

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 43

<211> 249

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類化12H10.G7 GB102 D101E (VH-VL)之scFv

<400> 43

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 44
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 D101E (VL-VH)之scFv

<400> 44

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 45
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I-VH

<400> 45

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14H8.E7-VL CDR3

<400> 46

Gln Gln Trp Ser Ser Lys Ser Pro Thr
1 5

<210> 47
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I (VH-VL)之scFv

<400> 47

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 48
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I (VL-VH)之scFv

<400> 48

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 49
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I/D101E-VH

<400> 49

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 50
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I/D101E -CDR3

<400> 50

Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser
1 5

<210> 51
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I/D101E (VH-VL)之scFv

<400> 51

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln
130 135 140

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

Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr Gly Ser Ser Phe Val His
165 170 175

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Leu
180 185 190

Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp
210 215 220

Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Glu Glu Pro Trp Thr Phe
225 230 235 240

Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 52
<211> 249
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7 GB102 M34I/D101E (VL-VH)之scFv

<400> 52

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
130 135 140

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
145 150 155 160

Thr Arg Tyr Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu
165 170 175

Glu Trp Met Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn
180 185 190

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser
195 200 205

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Glu Ser Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 53
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7一致1-VH

<220>
<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = Met或Ile

<220>

<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> Xaa = Glu或Asp

<400> 53

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Xaa Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8一致VH CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa = Asn或Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Thr或Tyr

<400> 54

Arg Xaa Val Tyr Leu Xaa Phe Asp Tyr
1 5

<210> 55
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7一致1-VH CDR3

<220>
<221> misc_feature
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Glu或Asp

<400> 55

Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Xaa Ser
1 5

<210> 56
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7一致2 -VH

<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa = Ser或Arg

<220>
<221> misc_feature
<222> (95)..(95)
<223> Xaa = Tyr或His

<400> 56

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Xaa Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 57
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7一致2 -VL

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Ala或Asp

<220>
<221> misc_feature
<222> (72)..(72)
<223> Xaa = Arg或Gly

<220>
<221> misc_feature
<222> (87)..(87)
<223> Xaa = Ala或Val

<220>
<221> misc_feature
<222> (89)..(89)
<223> Xaa = Thr或Val

<400> 57

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Xaa Ala Xaa Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn
85 90 95

Glu Glu Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 58
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化12H10.G7一致3-VH

<220>

<221> misc_feature
<222> (34)..(34)
<223> Xaa = Met或Ile

<220>
<221> misc_feature
<222> (106)..(106)
<223> Xaa = Glu或Asp

<400> 58

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

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

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

Gly Phe Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Trp Arg Gln Leu Gly Ser Leu Xaa Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8一致VH CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Pro或Thr

<220>
<221> misc_feature
<222> (6)..(6)
<223> Xaa = Ser或Tyr

<400> 59

Gly Tyr Thr Phe Xaa Xaa Tyr
1 5

<210> 60
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14A5.E8-VH

<400> 60

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

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

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

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

Lys Asn Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14A5.E8-VL

<400> 61

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 62
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14A5.E8-VH CDR1

<400> 62

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14A5.E8-VH或人類化14A5.E8一致VH CDR2

<400> 63

Tyr Pro Gly Ser Ser Ile
1 5

<210> 64

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14A5.E8-VH CDR3

<400> 64

Arg Val Val Tyr Leu Tyr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14A5.E8-VL CDR1

<400> 65

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His

1 5 10

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14A5.E8-VL或人類化14A5.E8一致VL CDR2

<400> 66

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 67
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14A5.E8-VL或人類化14A5.E8一致VL CDR3

<400> 67

Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
1 5

<210> 68
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1551/1552-VH

<400> 68

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

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

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35

40

45

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ser Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1551/1552-VL

<400> 69

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

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65 70 75 80

Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 70
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1551(VH-VL)之scFv

<400> 70

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

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

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ser Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Lys Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 71
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1552(VL-VH)之scFv

<400> 71

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

Glu Lys Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20					25					30						
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	
35					40					45						
Asp	Thr	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	
50					55					60						
Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	
65					70					75					80	
Asp	Ala	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Trp	Thr	Ser	Lys	Ser	Pro	Thr	
85					90					95						
Phe	Gly	Cys	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	
100					105					110						
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	
115					120					125						
Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val	
130					135					140						
Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Val	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr	Trp	Ile	
145					150					155					160	
Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Lys	Cys	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Asn	
165					170					175						
Ile	Tyr	Pro	Gly	Ser	Ser	Ile	Ile	Asn	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe	Lys	Asn	
180					185					190						
Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ser	Asp	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	
195					200					205						
Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	
210					215					220						

Arg Val Val Tyr Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 72
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1553/1554-VH

<400> 72

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

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

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 73
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1553/1554-VL

<400> 73

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 74
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1553(VH-VL)之scFv

<400> 74

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

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

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 75
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1554(VL-VH)之scFv

<400> 75

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
115 120 125

Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val
130 135 140

Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Ile
145 150 155 160

Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Met Gly Asn
165 170 175

Ile Tyr Pro Gly Ser Ser Ile Ile Asn Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Asn
180 185 190

Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr Met Glu
195 200 205

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
210 215 220

Arg Val Val Tyr Leu Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
225 230 235 240

Thr Val Ser Ser

<210> 76
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689-VH

<400> 76

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Tyr Tyr
20 25 30

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 77
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689-VL

<400> 77

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 78
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689-VH CDR1

<400> 78

Gly Tyr Thr Phe Pro Tyr Tyr
1 5

<210> 79
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689-VH CDR3

<400> 79

Arg Asn Val Tyr Leu Thr Phe Asp Tyr
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689-VL CDR1

<400> 80

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His
1 5 10

<210> 81
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689 (VH-VL)之scFv

<400> 81

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Tyr Tyr
20 25 30

Trp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Glu Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
130 135 140

Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Leu Ala
180 185 190

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys

<210> 82
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8 1689 (VL-VH)之scFv

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

225230235240

Thr Val Ser Ser

<210> 83
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14H8.E7-VL

<400> 83

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
151015

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
202530

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Phe
354045

Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
505560

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Thr Asn Met Glu Thr Glu
65707580

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Lys Ser Pro Thr
859095

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100105

<210> 84
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8一致VL

<220>
<221> misc_feature
<222> (32)..(32)
<223> Xaa = Met或Ile

<400> 84

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Xaa
20 25 30

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

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

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

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Ser Lys Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 85
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 11F4.B9-VH

<400> 85

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

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

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

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

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

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

Glu Arg Trp Gly Asp Tyr Tyr Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類化14A5.E8一致VL CDR1

<220>
<221> misc_feature
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Met或Ile

<400> 86

Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Xaa His
1 5 10

<210> 87
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 11F4.B9-VH CDR1

<400> 87

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 11F4.B9-VH CDR2

<400> 88

Ile Pro Ser Thr Gly Ser
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 11F4.B9-VH CDR3

<400> 89

Trp Gly Asp Tyr Tyr Gly Arg Asp Tyr
1 5

<210> 90
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 11F4.B9-VL

<400> 90

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

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

<210> 91

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 11F4.B9-VL CDR1

<400> 91

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

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 11F4.B9-VL CDR2

<400> 92

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 11F4.B9-VL CDR3

<400> 93

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 94

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類化11F4.B9-VL

<400> 94

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ile Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 95
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VH

<400> 95

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

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

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

Trp Leu Ala Asn Ile Trp Phe Asn Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

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

Phe Leu Lys Ile Ser Ser Val Asp Thr Thr Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

Gly Ser Pro Leu Thr Val Ser Pro
115 120

<210> 96
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VL

<400> 96

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

Glu Lys Ile Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Gly Thr Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ser Ser Phe Pro
85 90 95

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

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VH CDR1

<400> 97

Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr Gly Met
1 5

<210> 98
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.H7-VH CDR2

<400> 98

Tyr Pro Asn Thr Gly Ile
1 5

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VH CDR2

<400> 99

Trp Phe Asn Asp Asn
1 5

<210> 100
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VH CDR3

<400> 100

Ile Thr Thr Val Val Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 101
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VL CDR1

<400> 101

Ser Ala Ser Ser Ser Ile Ser Ser Ile Tyr Leu His
1 5 10

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VL CDR2

<400> 102

Arg Thr Ser Asp Leu Ala Ser
1 5

<210> 103
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.A3-VL CDR3

<400> 103

Gln Gln Gly Ser Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 104
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.H7-VH

<400> 104

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Thr Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Gly Asp Tyr Tyr Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 105
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.H7-VL

<400> 105

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

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

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

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

<210> 106
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4A4.H7-VL CDR1

<400> 106

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

<210> 107
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VH

<400> 107

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

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

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

Val Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Asn Thr Ile Phe Tyr Thr Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Val Arg Gln Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VL

<400> 108

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Gly Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 109
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VH CDR1

<400> 109

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
1 5

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VH CDR2

<400> 110

Ser Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VH CDR3

<400> 111

Gln Gly Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 112
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VL CDR1

<400> 112

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Thr Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VL CDR2

<400> 113

Tyr Thr Ser Ile Leu Gln Ser
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 15A11.C8-VL CDR3

<400> 114

Gln Gln Gly Ser Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 115
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VH

<400> 115

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

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

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

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Ile Thr Ala Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Gly Leu Leu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 116
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VL

<400> 116

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Glu Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

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

<210> 117
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VH CDR1

<400> 117

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 118
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VH CDR2

<400> 118

Asp Pro Glu Thr Gly Ile
1 5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VH CDR3

<400> 119

Gly Gly Leu Leu Tyr
1 5

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VL CDR1

<400> 120

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

<210> 121
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 12C9.E5-VL CDR2

<400> 121

Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro
1 5

<210> 122
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 12C9.E5-VL CDR3

<400> 122

Leu Gln Gly Thr Phe Tyr Pro His Thr
1 5

<210> 123

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 1A2.A3 VH

<400> 123

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

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

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Glu Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Asn Thr Gly Ile Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Thr Ala Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Trp Gly Asp Tyr Tyr Gly Arg Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 1A2.A3-VL

<400> 124

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Thr Val Asp Thr His

20 25 30

Gly Asn Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 125

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 4H2.E3-VH

<400> 125

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

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Ser Asp Gly Ile Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala His Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VL

<400> 126

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

Glu Ser Val Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln His
85 90 95

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

<210> 127
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VH CDR3

<400> 127

Ser Ser Gly Tyr Val Gly Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 128
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VL CDR1

<400> 128

Arg Ser Ser Lys Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Tyr
1 5 10 15

<210> 129
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VL CDR2

<400> 129

Arg Met Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 130
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 4H2.E3-VL CDR3

<400> 130

Met Gln His Leu Glu Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 131
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14H8.E7-VH

<400> 131

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

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

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

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

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14H8.E7-VH CDR1

<400> 132

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1 5

<210> 133
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 14H8.E7-VH CDR2

<400> 133

Tyr Pro Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 14H8.E7-VH CDR3

<400> 134

Arg Val Val Tyr Leu Tyr Phe Asp Ser
1 5

<210> 135

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> α -FLT3 mAb 4G8-Synimmune VH

<400> 135

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

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Lys Asp Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb 4G8-Synimmune VL

<400> 136

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

Asp Ser Val Ser Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 137
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb EB10-ImClone&Lilly VH

<400> 137

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

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

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

Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Val Gly Ala His Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb EB10-ImClone&Lilly VL

<400> 138

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95

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

<210> 139
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb NC7 ImClone&Lilly VH

<400> 139

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

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

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb NC7 ImClone&Lilly VL

<400> 140

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb FL23(Amgen) VH

<400> 141

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Leu Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
85 90 95

Cys Ala Arg Met Pro Glu Tyr Ser Ser Gly Trp Ser Gly Ala Phe Asp
100 105 110

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

<210> 142
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb FL23(Amgen) VL

<400> 142

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 143

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> α -FLT3 mAb FL39(Amgen) VH

<400> 143

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

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

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb FL39(Amgen) VL

<400> 144

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 129
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb FL61(Amgen) VH

<400> 145

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

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

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Glu Ile Thr Met Val Arg Gly Val Ile Gly Tyr Tyr
100 105 110

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125

Ser

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> α -FLT3 mAb FL61(Amgen) VL

<400> 146

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

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

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

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

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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) 重鏈可變結構域(VH)，其包含：分別包含SEQ ID NO: 11、4及55之胺基酸序列之互補決定區1 (CDR1)、互補決定區2 (CDR2)及互補決定區3 (CDR3)；及

(b) 輕鏈可變結構域(VL)，其包含：分別包含SEQ ID NO: 6、7及8之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【請求項2】

如請求項1之抗原結合位點，其中該VH之該CDR3包含SEQ ID NO:5或SEQ ID NO:50之胺基酸序列。

【請求項3】

如請求項1之抗原結合位點，其中：

- (i) 該VH包含與SEQ ID NO:37至少90%一致之胺基酸序列，且該VL包含與SEQ ID NO:38至少90%一致之胺基酸序列；或
- (ii) 該VH包含SEQ ID NO:53之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO:42之胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項3之抗原結合位點，其中該VH及該VL分別包含SEQ ID NO: 9及10；13及10；17及10；9及22；9及26；9及30；9及34；37及38；41及42；45及42；或49及42之胺基酸序列。

【請求項5】

一種結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

(a) VH，其包含：分別包含SEQ ID NO: 59、63及54之胺基酸序

列之CDR1、CDR2及CDR3；及

(b) VL，其包含：分別包含SEQ ID NO: 86、66及67之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【請求項6】

如請求項5之抗原結合位點，其中

- (i) 該VH分別包含SEQ ID NO: 78、63、79之CDR1、CDR2及CDR3，且該VL分別包含SEQ ID NO: 80、66、67之CDR1、CDR2及CDR3；
- (ii) 該VH分別包含SEQ ID NO: 62、63、64之CDR1、CDR2及CDR3，且該VL分別包含SEQ ID NO: 65、66、67之CDR1、CDR2及CDR3；或
- (iii) 該VH包含與SEQ ID NO:76至少90%一致之胺基酸序列，且該VL包含與SEQ ID NO:77至少90%一致之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項5之抗原結合位點，其中該VH包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列，且該VL包含SEQ ID NO:84之胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項7之抗原結合位點，其中該VH及該VL分別包含SEQ ID NO: 68及69；72及73；或76及77之胺基酸序列。

【請求項9】

一種結合FLT3之抗原結合位點，其包含：

- (i) VH，其包含：分別包含SEQ ID NO: 87、88及89之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及VL，其包含：分別包含SEQ ID NO: 91、92及93之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；或

(ii) VH，其包含：分別包含SEQ ID NO: 97、99及100之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3；及VL，其包含：分別包含SEQ ID NO: 101、102及103之胺基酸序列之CDR1、CDR2及CDR3。

【請求項10】

一種抗原結合位點，其與如請求項9之抗原結合位點競爭。

【請求項11】

如請求項1之抗原結合位點，其中如藉由表面電漿子共振(SPR)所量測，該抗原結合位點以小於或等於20 nM之解離常數(K_D)結合人類FLT3。

【請求項12】

如請求項1之抗原結合位點，其中藉由SPR所量測，該抗原結合位點以小於或等於10 nM之 K_D 結合人類FLT3。

【請求項13】

如請求項1之抗原結合位點，其中該抗原結合位點結合包含SEQ ID NO:18或SEQ ID NO:25之胺基酸序列之人類FLT3變異體。

【請求項14】

如請求項1之抗原結合位點，其中該抗原結合位點結合食蟹猴FLT3。

【請求項15】

如請求項1之抗原結合位點，其中該抗原結合位點係以單鏈可變區片段(scFv)形式存在。

【請求項16】

如請求項15之抗原結合位點，其中該scFv包含選自SEQ ID NO: 3、12、15、16、19、20、23、24、27、28、31、32、35、36、39、40、43、44、47、48、51、52、70、71、74、75、81及82之胺基酸序列。

【請求項17】

一種蛋白質，其包含如請求項1-16中任一項之抗原結合位點。

【請求項18】

如請求項17之蛋白質，其進一步包含抗體重鏈恆定區。

【請求項19】

如請求項18之蛋白質，其中該抗體重鏈恆定區係人類IgG重鏈恆定區。

【請求項20】

如請求項19之蛋白質，其中

(i) 該抗體重鏈恆定區之每一多肽鏈包含與SEQ ID NO:21至少90%一致之胺基酸序列；

(ii) 該抗體重鏈恆定區之至少一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變，該等位置係根據EU編號系統進行編號；

(iii) 該抗體重鏈恆定區之至少一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含一或多個選自Q347E、Q347R、Y349S、Y349K、Y349T、Y349D、Y349E、Y349C、L351K、L351D、L351Y、S354C、E356K、E357Q、E357L、E357W、K360E、K360W、Q362E、S364K、S364E、S364H、S364D、T366V、T366I、T366L、T366M、T366K、T366W、T366S、L368E、L368A、L368D、K370S、N390D、N390E、K392L、K392M、K392V、K392F、K392D、K392E、T394F、D399R、D399K、D399V、S400K、S400R、D401K、F405A、F405T、Y407A、Y407I、Y407V、

K409F、K409W、K409D、T411D、T411E、K439D及K439E之突變，該等突變係根據EU編號系統進行編號；或

(iv) 該抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自 Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、K360、Q362、S364、T366、L368、K370、K392、T394、D399、S400、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變；且該抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21在一或多個選自 Q347、Y349、L351、S354、E356、E357、S364、T366、L368、K370、N390、K392、T394、D399、D401、F405、Y407、K409、T411及K439之位置處包含一或多個突變，該等位置係根據EU編號系統進行編號。

【請求項21】

如請求項20之蛋白質，其中該抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含K360E及K409W取代；且該抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含Q347R、D399V及F405T取代，該等取代係根據EU編號系統進行編號。

【請求項22】

如請求項20之蛋白質，其中該抗體重鏈恆定區之一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含Y349C取代；且該抗體重鏈恆定區之另一條多肽鏈相對於SEQ ID NO:21包含S354C取代，該等取代係根據EU編號系統進行編號。

【請求項23】

一種抗體-藥物偶聯物，其包含如請求項17之蛋白質及藥物部分。

【請求項24】

如請求項23之抗體-藥物偶聯物，其中該藥物部分係選自由以下組成之群：奧裡斯他汀(auristatin)、N-乙醯基- γ 卡奇黴素(N-acetyl- γ calicheamicin)、類美登素(maytansinoid)、吡咯并苯并二氮呋及SN-38。

【請求項25】

一種免疫細胞介素，其包含如請求項1至16中任一項之抗原結合位點及細胞介素。

【請求項26】

如請求項25之免疫細胞介素，其中該細胞介素係選自由以下組成之群：IL-2、IL-4、IL-10、IL-12、IL-15、TNF及IFN α 。

【請求項27】

一種雙特異性T細胞銜接體，其包含如請求項1至16中任一項之抗原結合位點及結合CD3之抗原結合位點。

【請求項28】

一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含：

- (a) 如請求項1至16中任一項之抗原結合位點；
- (b) 跨膜結構域；及
- (c) 細胞內信號傳導結構域。

【請求項29】

如請求項28之CAR，其中

- (i) 該跨膜結構域係選自T細胞受體CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、FLT3、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD152及CD154之 α 、 β 或 ζ 鏈之跨膜區；
- (ii) 該細胞內信號傳導結構域包含初級信號傳導結構域，該初級信號傳導結構域包含CD3 ζ 、常見FcR γ (FCER1G)、Fc γ RIIa、FcR β (Fc

ϵ R1b)、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD79a、CD79b、DAP10及DAP12之功能性信號傳導結構域；或

(iii) 該細胞內信號傳導結構域進一步包含共刺激信號傳導結構域，該共刺激信號傳導結構域包含共刺激受體之功能性信號傳導結構域。

【請求項30】

如請求項29之CAR，其中該共刺激受體係選自由以下組成之群：OX40、CD27、CD28、CD30、CD40、PD-1、CD2、CD7、CD258、NKG2C、B7-H3、結合至CD83之配位體、ICAM-1、LFA-1 (CD11a/CD18)、ICOS及4-1BB (CD137)或其任一組合。

【請求項31】

一種經分離核酸，其編碼如請求項28之CAR。

【請求項32】

一種表現載體，其包含如請求項31之經分離核酸。

【請求項33】

一種免疫效應細胞，

(i) 其包含如請求項31之經分離核酸或如請求項32之表現載體；或

(ii) 其表現如請求項28之CAR。

【請求項34】

如請求項33之免疫效應細胞，其中該免疫效應細胞係T細胞或NK細胞。

【請求項35】

一種醫藥組合物，其包含如請求項17之蛋白質、如請求項23之抗體-藥物偶聯物、如請求項25之免疫細胞介素、如請求項27之雙特異性T細胞銜接體或如請求項33之免疫效應細胞及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項36】

一種如請求項17之蛋白質、如請求項23之抗體-藥物偶聯物、如請求項25之免疫細胞介素、如請求項27之雙特異性T細胞銜接體、如請求項33之免疫效應細胞或如請求項35之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑。

【請求項37】

如請求項36之用途，其中該癌症係血液惡性病。

【請求項38】

如請求項37之用途，其中該血液惡性病係白血病。

【請求項39】

如請求項37之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群：急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、骨髓發育不良、急性T淋巴母細胞性白血病及急性前骨髓細胞性白血病。

【請求項40】

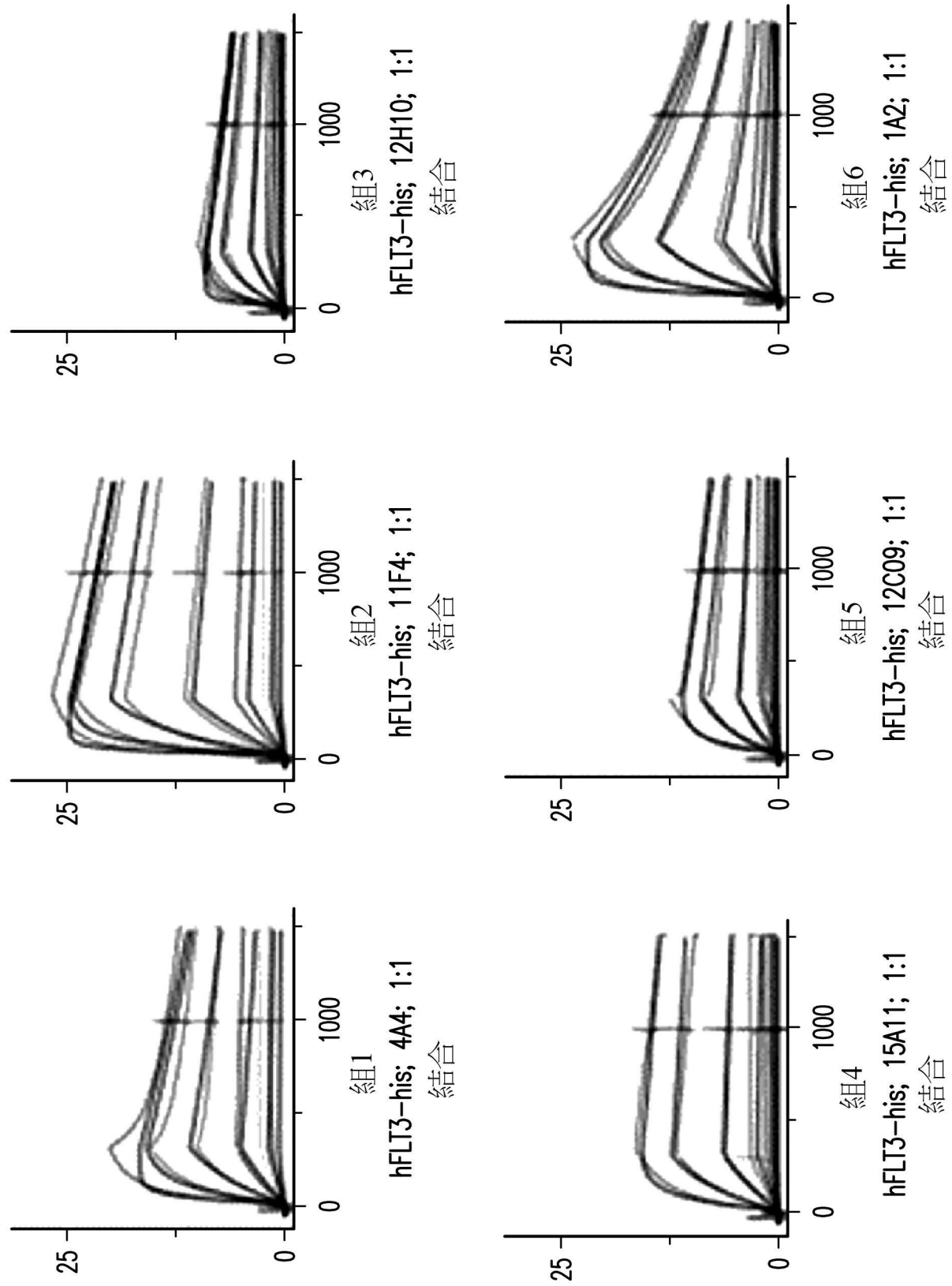
如請求項36之用途，其中該癌症表現FLT3。

【請求項41】

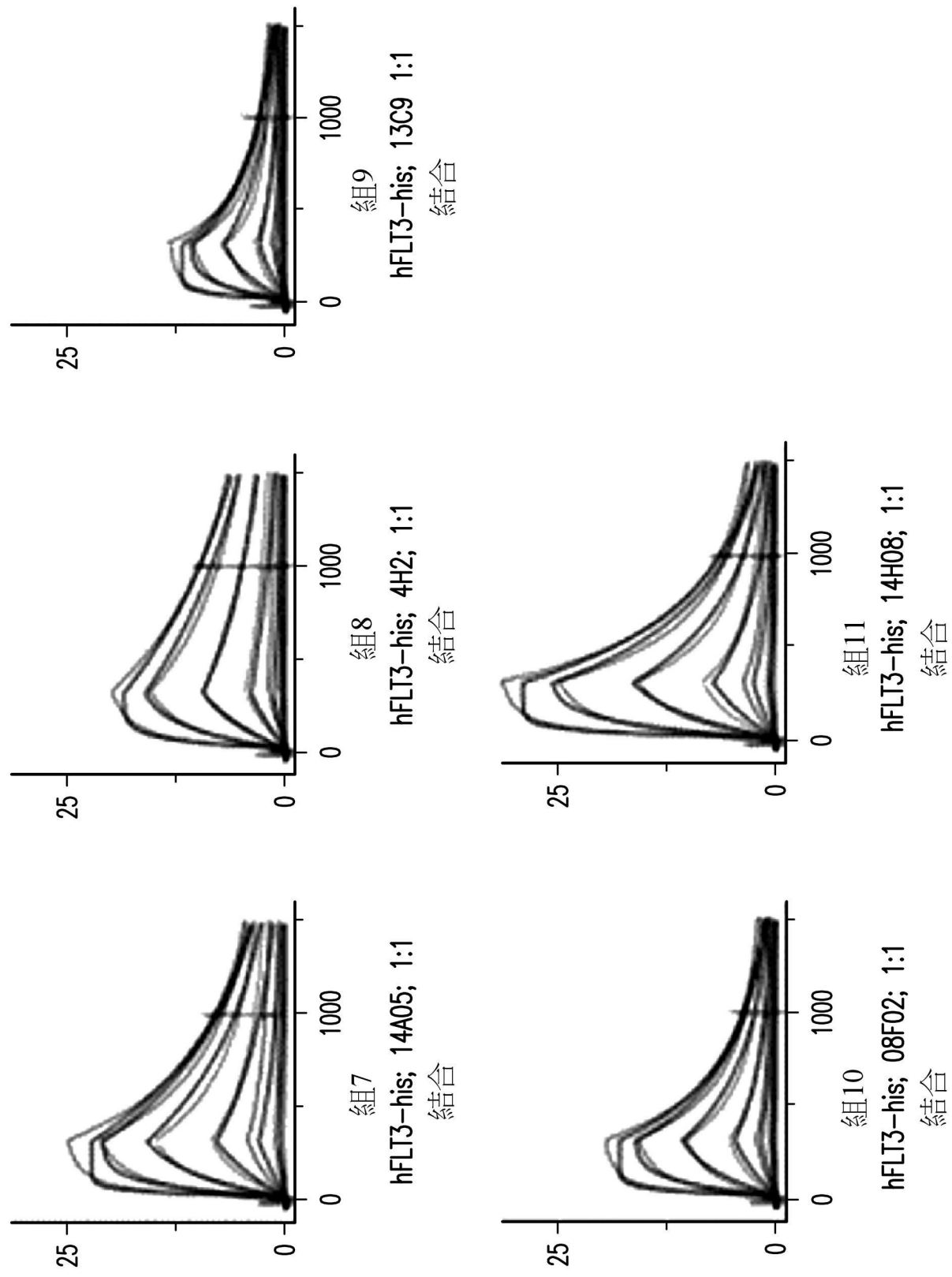
一種生產如請求項17之蛋白質或如請求項35之醫藥組合物之體外(*in vitro*)或離體(*ex vivo*)方法，該方法包括：

- (a) 引入編碼如請求項17之蛋白質之聚核苷酸；及
- (b) 培養細胞足夠的時間以表現該蛋白質。

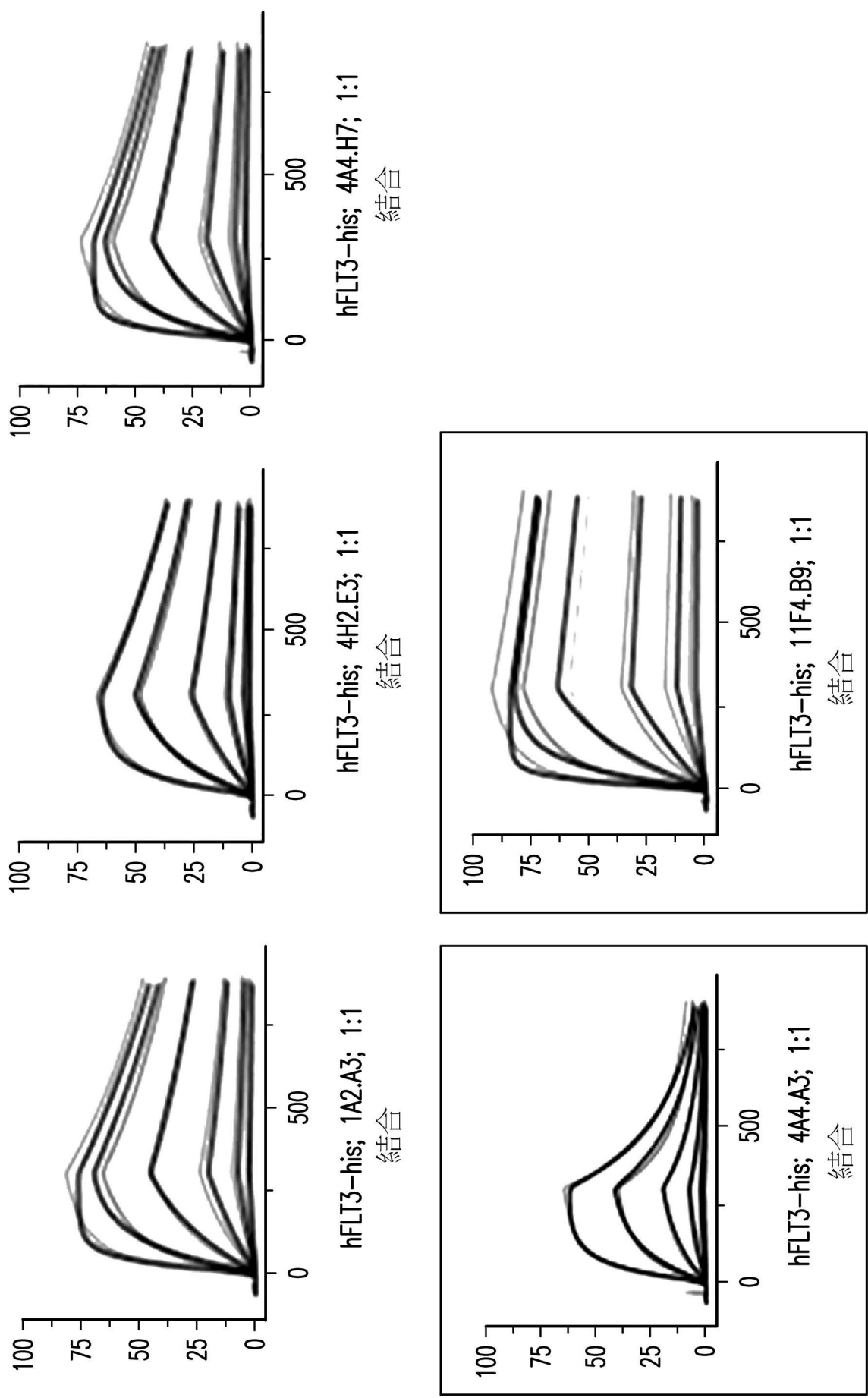
【發明圖式】



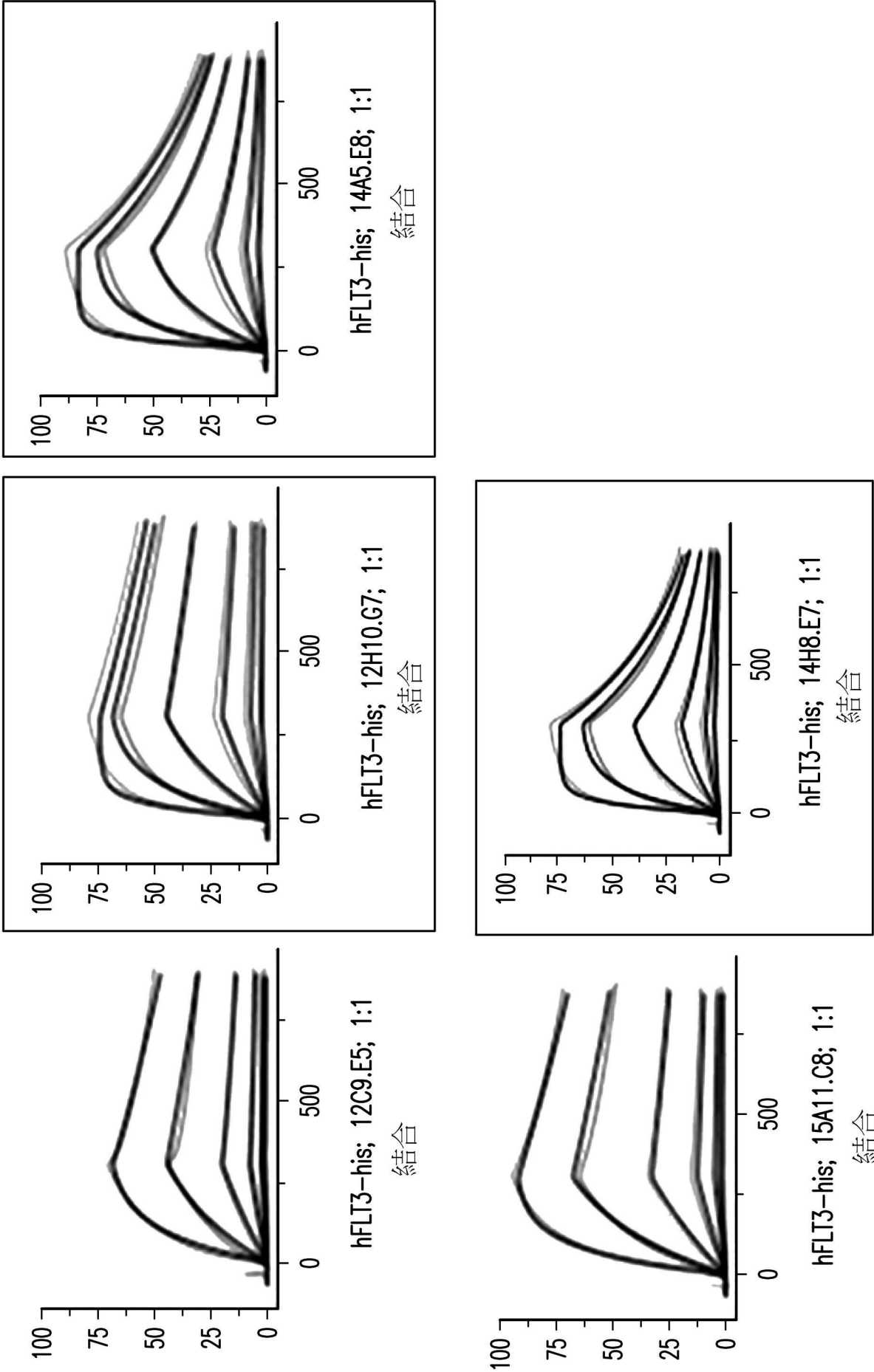
【圖 1】



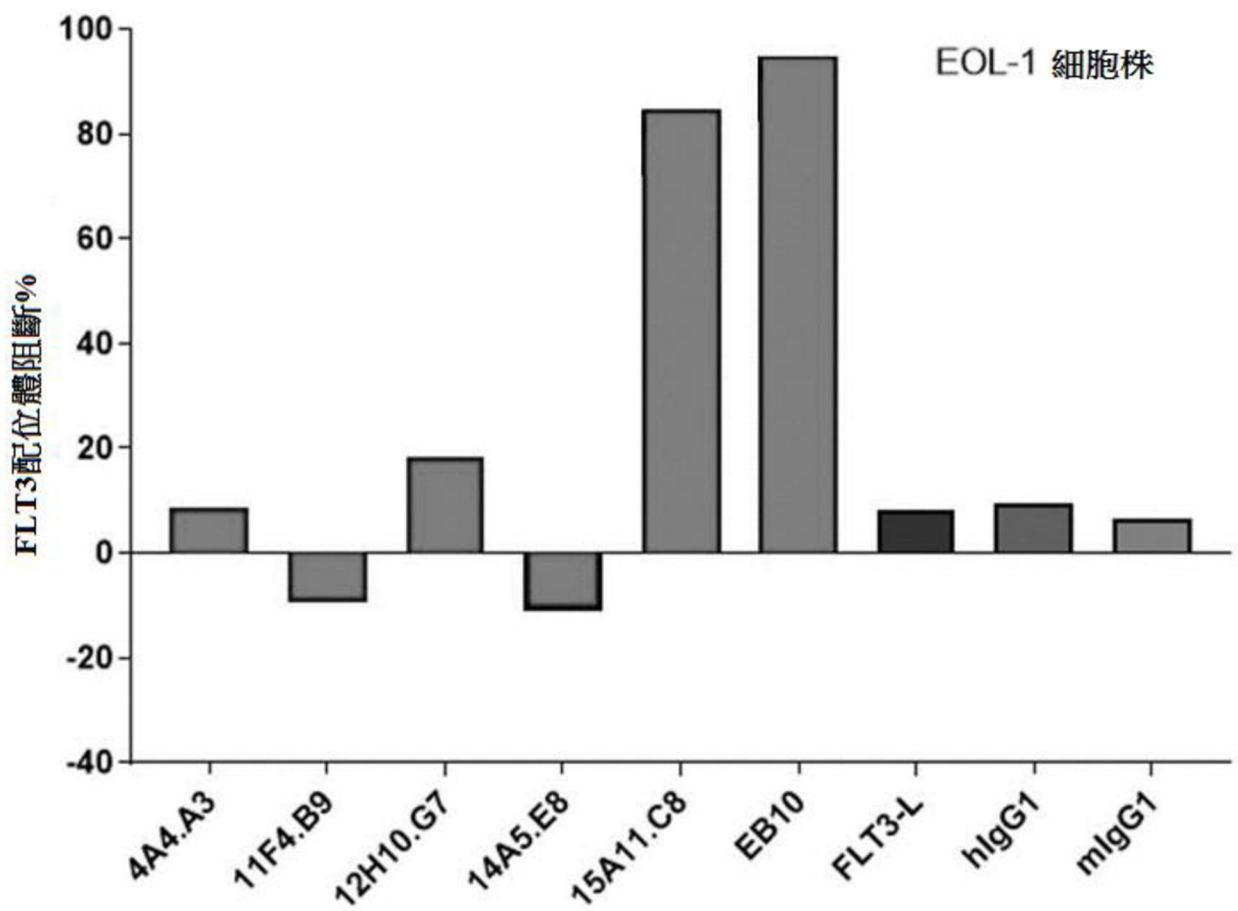
【圖 1】(續)



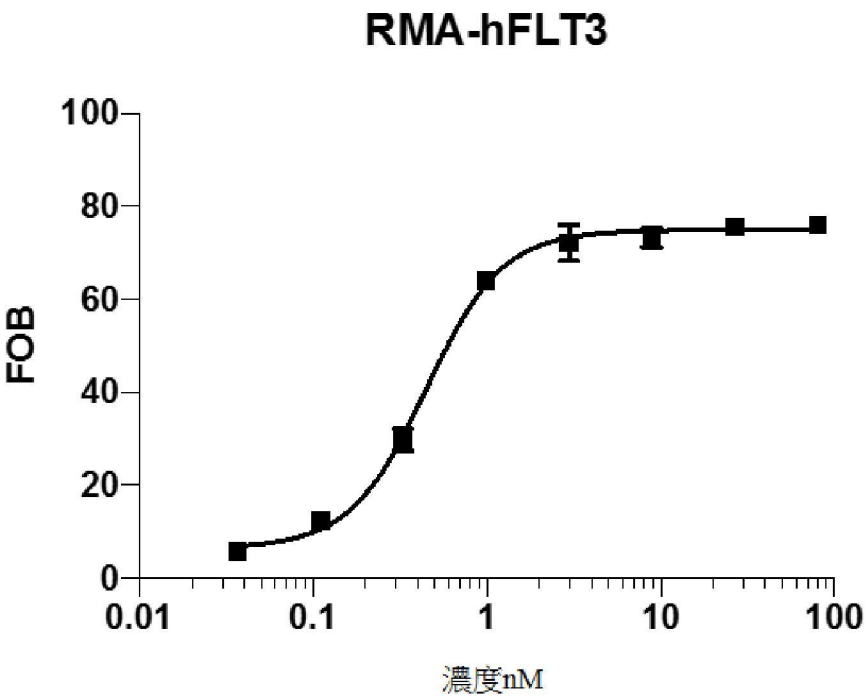
【圖 2】



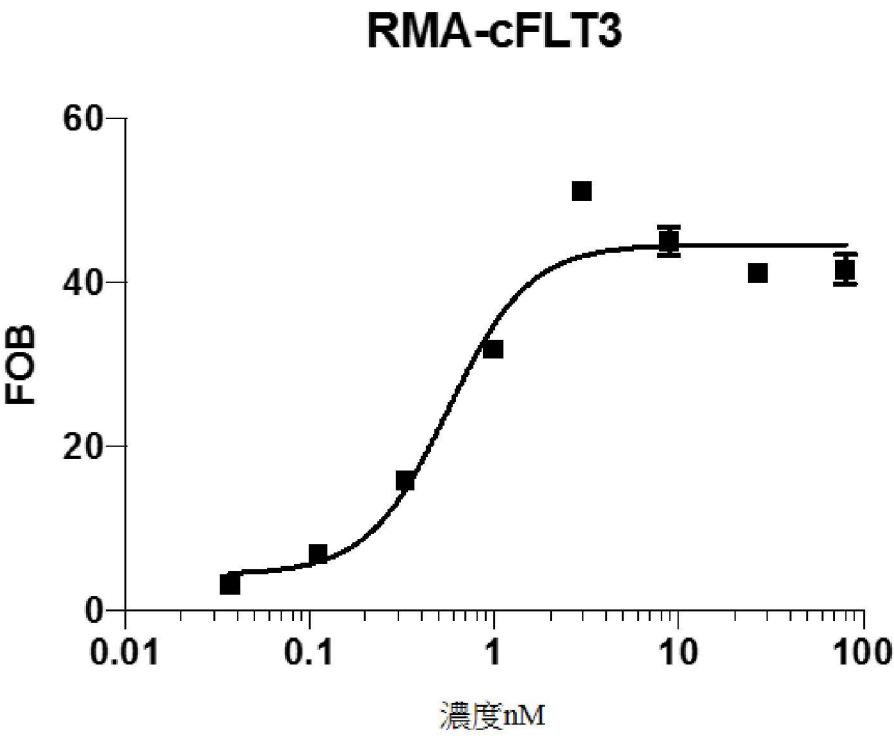
【圖 2】(續)



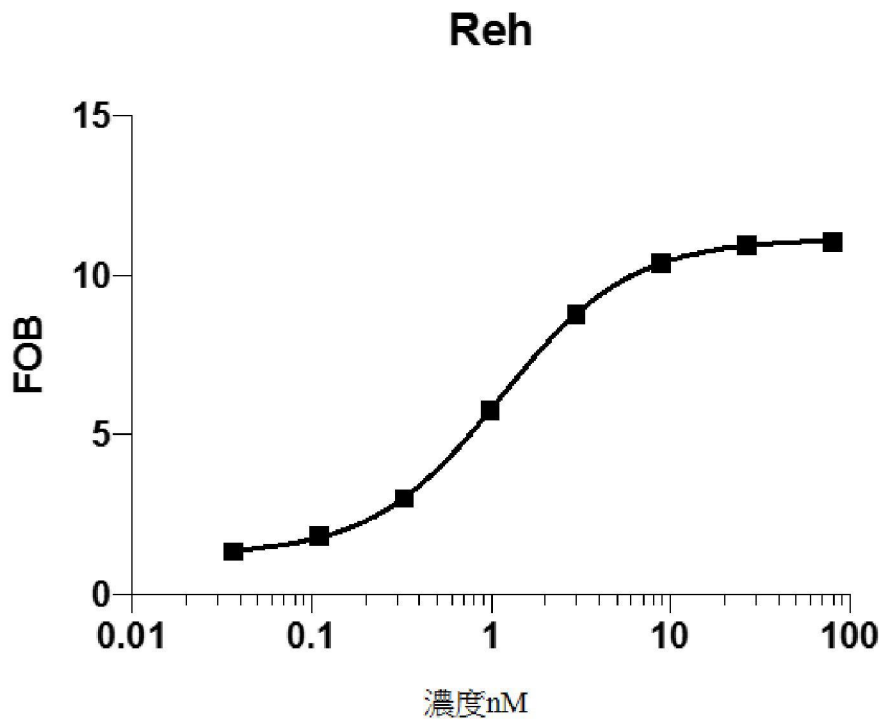
【圖 3】



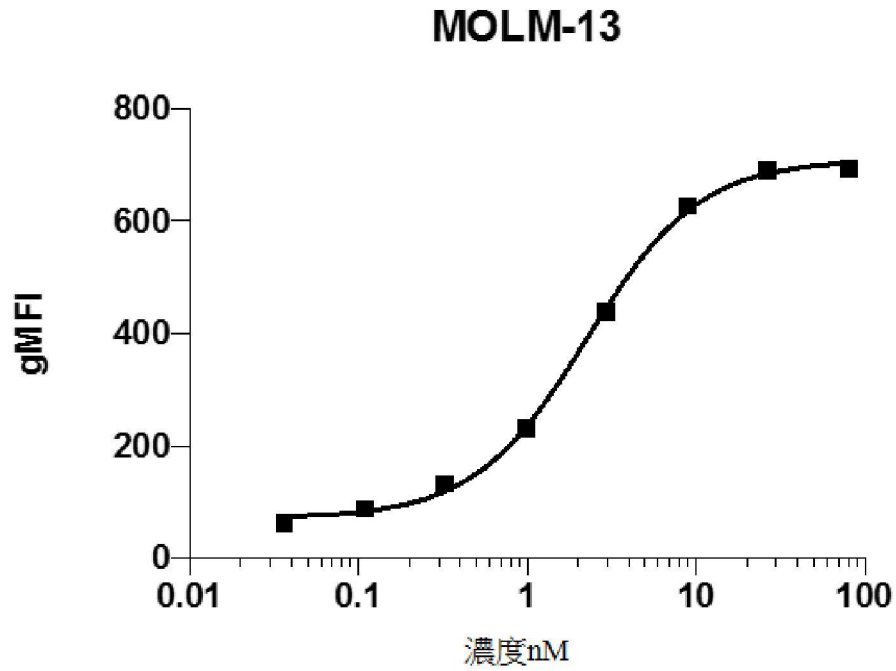
【圖 4A】



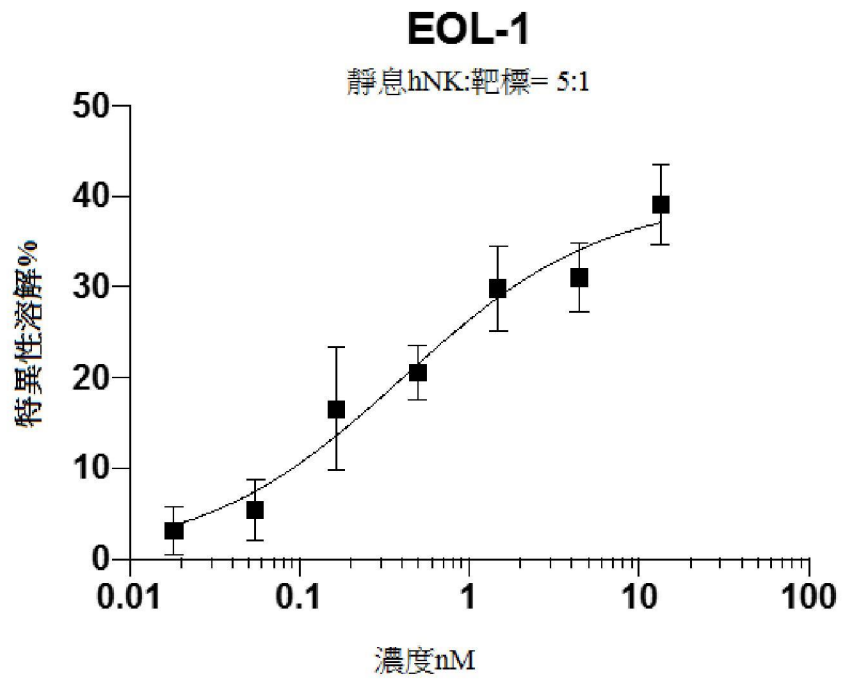
【圖 4B】



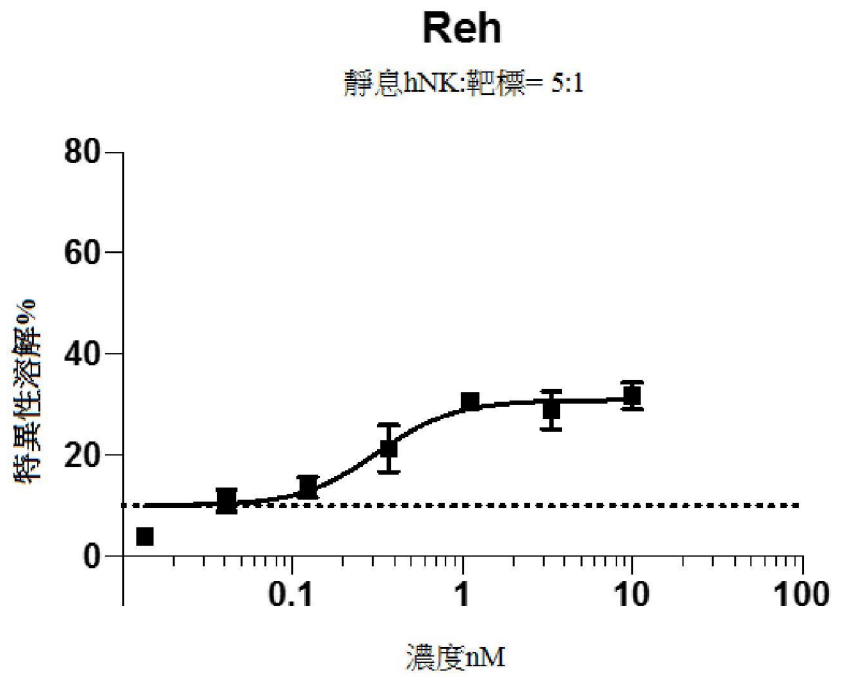
【圖 4C】



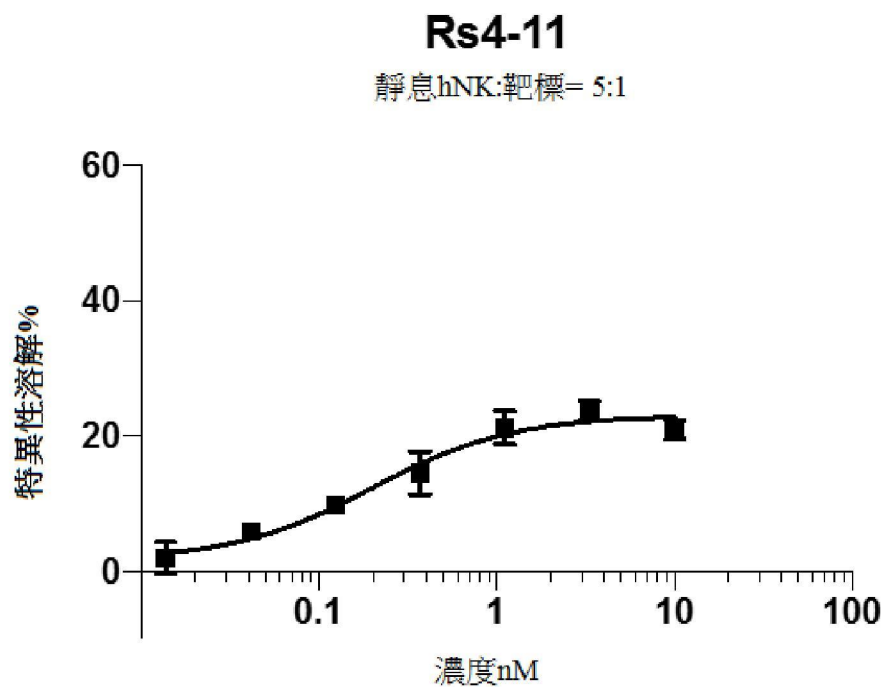
【圖 5】



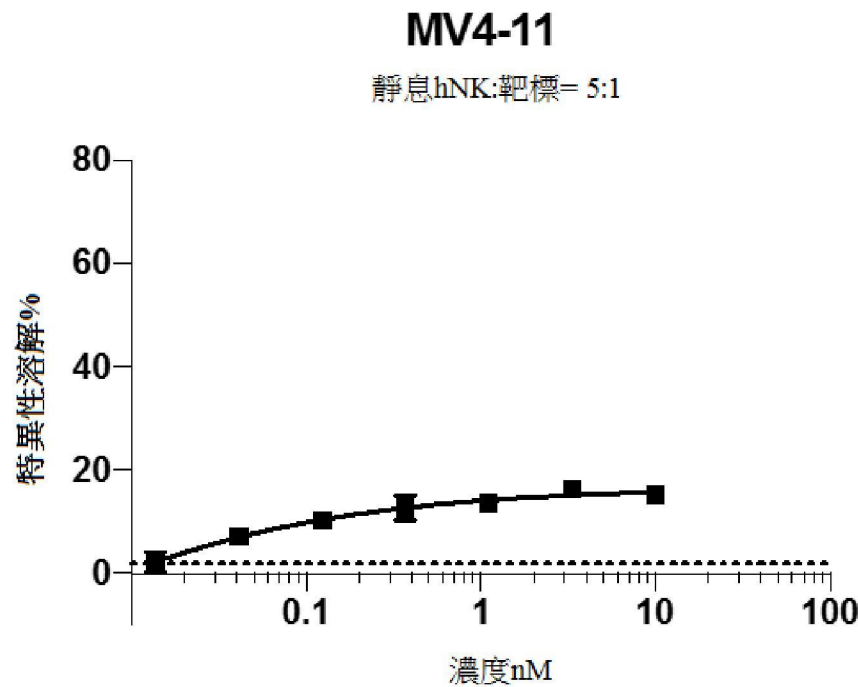
【圖 6A】



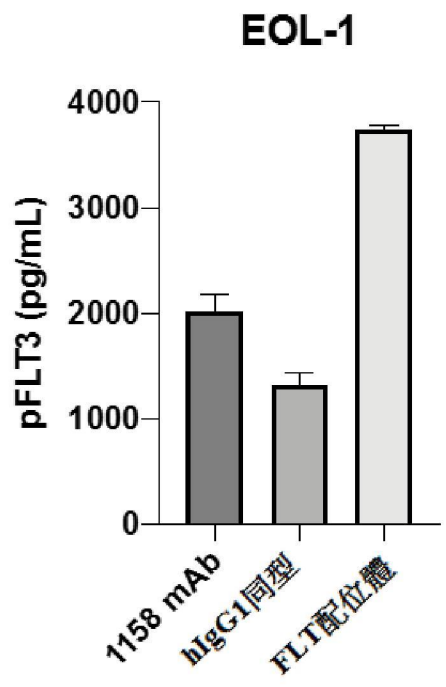
【圖 6B】



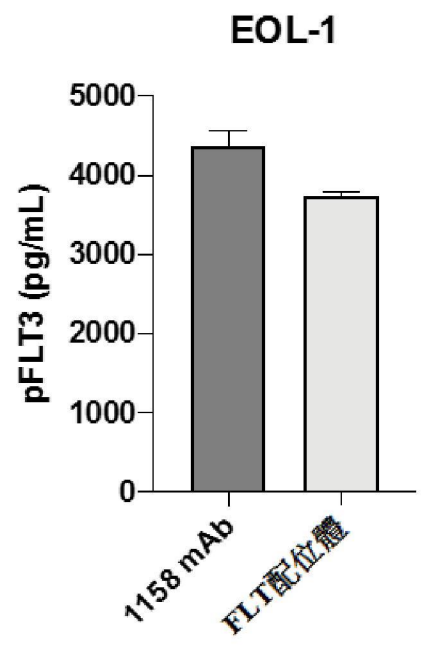
【圖 6C】



【圖 6D】



【圖 7A】



【圖 7B】