



(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 I863959 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：109102900

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 30 日

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

A61K39/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/01/23 美國

62/795,855

(71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：埃利亞斯 凱瑟琳 安 ELIAS, KATHLEEN ANN (US)；蘭迪斯 格雷高瑞 LANDES, GREGORY (US)；辛格 世偉塔 SINGH, SHWETA (US)；科沃爾 沃特 KORVER, WOUTER (US)；德瑞克 安德魯 沃林 DRAKE, ANDREW WALLING (US)；哈克 法蘭迪斯卓 瑪莉 HAAK-FRENDSCHO, MARY (US)；巴斯卡 維納 BHASKAR, VINAY (US)；威勒特 艾琳 WILLERT, ERIN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012092612A1

審查人員：吳卓翰

申請專利範圍項數：26 項 圖式數：12 共 144 頁

(54)名稱

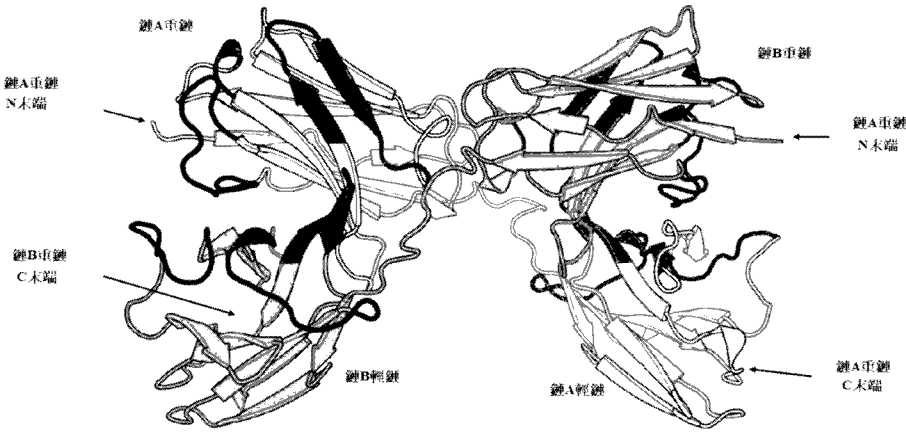
抗 CD38 結合結構域

(57)摘要

本揭示案中提供抗 CD38 結合結構域、包含該等抗 CD38 結合結構域之組合物、編碼該等抗 CD38 結合結構域之核酸及使用該等抗 CD38 結合結構域或該組合物治療多發性骨髓瘤之方法。

Provided in this disclosure are anti-CD38 binding domains, a composition comprising the anti-CD38 binding domains, nucleic acids encoding the anti-CD38 binding domains, and a method of using the anti-CD38 binding domains or the composition for treating multiple myeloma.

指定代表圖：



【圖 12】



I863959

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗CD38結合結構域

【英文發明名稱】

ANTI-CD38 BINDING DOMAINS

【中文】

本揭示案中提供抗CD38結合結構域、包含該等抗CD38結合結構域之組合物、編碼該等抗CD38結合結構域之核酸及使用該等抗CD38結合結構域或該組合物治療多發性骨髓瘤之方法。

【英文】

Provided in this disclosure are anti-CD38 binding domains, a composition comprising the anti-CD38 binding domains, nucleic acids encoding the anti-CD38 binding domains, and a method of using the anti-CD38 binding domains or the composition for treating multiple myeloma.

【指定代表圖】

圖12

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗CD38結合結構域

【英文發明名稱】

ANTI-CD38 BINDING DOMAINS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 CD38亦稱為環狀ADP核糖水解酶，其係具有長C末端細胞外結構域及短N末端細胞質結構域之II型跨膜糖蛋白。CD38係相關的膜結合型酶或可溶性酶之群(包含CD157及海兔屬(*Aplysia*) ADPR環化酶)中之成員。此酶家族具有將NAD轉化成環狀ADP核糖或菸鹼酸-腺嘌呤二核苷酸磷酸之獨特能力。

【0002】 另外，已報導CD38參與 Ca^{2+} 動員且經由使包括磷脂酶 $\text{C}\gamma$ 、ZAP-70、syk及c-cbl在內之多種信號傳導分子之酪胺酸磷酸化來參與信號轉導。基於該等觀察結果，提出CD38係淋巴樣細胞正常發育期間成熟及活化之重要信號傳導分子。

【0003】 已發現CD38在多種免疫細胞表面上表現，包括B細胞、漿細胞、CD4+ T細胞、CD8+ T細胞、NK細胞、NKT細胞、成熟樹突細胞(DC)及經活化單核球。在造血細胞中，已發現CD38參與諸如淋巴球增殖、細胞介素釋放、調控B細胞及骨髓細胞發育及存活以及誘導樹突細胞成熟等功能效應(圖1)。

【0004】 CD38之假定天然配位體係CD31 (PECAM-1；血小板內皮細胞黏著分子-1)，其係表現於循環血小板、嗜中性球、單核球及初始B淋

巴球之表面上之免疫球蛋白超家族之130 kD成員。在功能上，認為CD31起黏著分子之作用，且CD38與CD31之相互作用可能在促進白血病細胞之存活中起作用。

【0005】 CD38在許多血液惡性病中且在源自各種造血系統惡性病之細胞株中上調，該等造血系統惡性病包括非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)、柏基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma，BL)、多發性骨髓瘤(MM)、B慢性淋巴球性白血病(B-CLL)、B及T急性淋巴球性白血病(ALL)、T細胞淋巴瘤(TCL)、急性骨髓性白血病(AML)、毛細胞白血病(HCL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)及慢性骨髓性白血病(CML)。因此，CD38用作白血病之預後標記物。

【0006】 儘管最近在抗癌劑之發現及開發中已取得進展，但許多形式之涉及CD38表現腫瘤之癌症仍然預後不良。因此，業內需要用於治療此等形式癌症之改良方法，且儘管市場上已具有抗體，但仍需要開發具有改良特性之抗CD38抗體。

【發明內容】

【0007】 本發明係關於包括新穎抗CD38抗原結合結構域之組合物。

【0008】 在一態樣中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有可變重鏈結構域(VH)，該VH包含具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列之vhCDR1、具有SEQ ID NO:3之胺基酸序列之vhCDR2及具有SEQ ID NO:4之胺基酸序列之vhCDR3；及可變輕鏈結構域(VL)，該VL包含具有SEQ ID NO:6之胺基酸序列之vlCDR1、具有SEQ ID NO:7之胺基酸序列之vlCDR2及具有SEQ ID NO:8之胺基酸序列之vlCDR3。

【0009】 在一些實施例中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有具有與SEQ ID NO:1一致之胺基酸序列之可變重鏈結構域及具有與SEQ ID NO:5一致之胺基酸序列之可變輕鏈結構域。在一些實施例中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有具有與SEQ ID NO:1一致之胺基酸序列之可變重鏈結構域及具有與SEQ ID NO:25一致之胺基酸序列之可變輕鏈結構域。

【0010】 在另一態樣中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有可變重鏈結構域(VH)，該VH包含具有SEQ ID NO:10之胺基酸序列之vhCDR1、具有SEQ ID NO:11之胺基酸序列之vhCDR2及具有SEQ ID NO:12之胺基酸序列之vhCDR3；及可變輕鏈結構域(VL)，該VL包含具有SEQ ID NO:14之胺基酸序列之vlCDR1、具有SEQ ID NO:15之胺基酸序列之vlCDR2及具有SEQ ID NO:16之胺基酸序列之vlCDR3。

【0011】 在一些實施例中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有具有與SEQ ID NO:9一致之胺基酸序列之可變重鏈結構域及具有與SEQ ID NO:13一致之胺基酸序列之可變輕鏈結構域。

【0012】 在另一態樣中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有可變重鏈結構域(VH)，該VH包含具有SEQ ID NO:18之胺基酸序列之vhCDR1、具有SEQ ID NO:19之胺基酸序列之vhCDR2及具有SEQ ID NO:20之胺基酸序列之vhCDR3；及可變輕鏈結構域(VL)，該VL包含具有SEQ ID NO:22之胺基酸序列之vlCDR1、具有SEQ ID NO:23之胺基酸序列之vlCDR2及具有SEQ ID NO:24之胺基酸序列之vlCDR3。

【0013】 在一些實施例中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有具有與SEQ ID NO:17一致之胺基酸序列之可變重鏈結構域及

具有與SEQ ID NO:21一致之胺基酸序列之可變輕鏈結構域。

【0014】 在另一態樣中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有可變重鏈結構域(VH)，該VH包含具有SEQ ID NO:54之胺基酸序列之vhCDR1、具有SEQ ID NO:55之胺基酸序列之vhCDR2及具有SEQ ID NO:56之胺基酸序列之vhCDR3；及可變輕鏈結構域(VL)，該VL包含具有SEQ ID NO:58之胺基酸序列之vlCDR1、具有SEQ ID NO:59之胺基酸序列之vlCDR2及具有SEQ ID NO:60之胺基酸序列之vlCDR3。

【0015】 在一些實施例中，該組合物包括抗CD38抗原結合結構域，其含有具有與SEQ ID NO:53一致之胺基酸序列之可變重鏈結構域及具有與SEQ ID NO:57一致之胺基酸序列之可變輕鏈結構域。

【0016】 在一些實施例中，包括如本文所闡述之抗CD38抗原結合結構域之該組合物在單一多肽上包含可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域。在一些實施例中，該單一多肽在VH-scFv連接體-VL或VL-scFv連接體-VH之N末端至C末端定向上包括scFv連接體、可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域。

【0017】 在一些實施例中，包括如本文所闡述之抗CD38抗原結合結構域之該組合物包含包括可變重鏈結構域之第一多肽及包括可變輕鏈結構域之第二多肽。

【0018】 在一些實施例中，包括如本文所闡述之抗CD38抗原結合結構域之該組合物係抗體，該抗體含有包括可變重鏈結構域之重鏈及包括可變輕鏈結構域之輕鏈。在一些實施例中，該抗體含有重鏈，該重鏈包括可變重鏈結構域及選自人類IgG1、IgG2及IgG4及其變異體之重鏈恆定結構域之重鏈恆定結構域。在一些實施例中，該抗體含有重鏈，該重鏈包括

人類IgG1或其變異體之可變重鏈結構域及重鏈恆定結構域。在一些實施例中，該抗體含有重鏈，該重鏈包括可變重鏈結構域及選自FcγR結合消融之人類IgG1變異體之重鏈恆定結構域之重鏈恆定結構域。在一些實施例中，該抗體含有重鏈，該重鏈包括可變重鏈結構域及選自具有S228P胺基酸取代之人類IgG4變異體之重鏈恆定結構域之重鏈恆定結構域。

【0019】 本發明亦係關於編碼可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域之核酸組合物。在一些實施例中，該核酸組合物含有編碼可變重鏈結構域之第一核酸及編碼可變重鏈結構域之第二核酸。在一些實施例中，該核酸組合物含有編碼可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域之單一核酸。

【0020】 本發明之另一態樣係關於含有本文所闡述核酸組合物中之任一者之表現載體組合物；及含有該等本文所闡述之表現載體組合物中之任一者之宿主細胞。在一些實施例中，該表現載體組合物包括含有該第一核酸之第一表現載體，及含有本文所闡述之該第二核酸之第二表現載體。在一些實施例中，該表現載體組合物包括含有編碼可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域之單一核酸之該核酸組合物。

【0021】 本發明進一步係關於製備含有本文所闡述之抗CD38抗原結合結構域之該等組合物中之任一者之方法。該方法包括在表現抗CD38抗原結合結構域之條件下培養該宿主細胞，及回收該組合物。

【0022】 本發明亦包括使用有效量之含有本文所闡述抗CD38抗原結合結構域之該等組合物中之任一者治療多發性骨髓瘤之方法。

【圖式簡單說明】

【0023】 圖1繪示類淋巴球系細胞上之CD38表現譜，其中星形指示高CD38表現。已在祖B細胞(CD34+CD19+CD20-)、經活化B細胞

(CD19+CD20+)、漿細胞(CD138+CD19-CD20-)、經活化CD4+及CD8+ T細胞、NKT細胞(CD3+CD56+)及NK細胞(CD56+CD16+)上鑑別出CD38表現。另外，在淋巴樣祖細胞(CD34+CD45RA+CD10+CD19-)上發現具有CD38表現，但在淋巴樣幹細胞上則沒有。另外，在成熟DC及經活化單核球上觀察到增加之CD38表現。

【0024】圖2A至圖2B顯示藉由ELISA分析之抗CD38結合純系與經純化人類CD38之結合。每一抗CD38結合純系格式化為scFv，且接著融合至志賀(Shiga)毒素A亞單元(scFv-SLTA融合格式)。

【0025】圖3A至圖3B顯示藉由ELISA分析之抗CD38結合純系與經純化食蟹猴CD38之結合。每一抗CD38結合純系格式化為scFv，且接著融合至志賀毒素A亞單元。

【0026】圖4顯示抗CD38結合純系CD38TM4 (F216、L262、C119、L124、C201、L230、C254、C275)及抗CD38單株抗體達雷木單抗(daratumumab)(S274)在CD38細胞外結構域上之關鍵接觸殘基。

【0027】圖5A至圖5B顯示抗CD38結合純系(呈scFv-SLTA融合格式)與表現CD38之MOLP-8細胞在抗CD38抗體達雷木單抗(Dara)、HB-7、AT13-5及OKT-10以及若干融合蛋白存在下之結合。CD38靶向參考分子編號1 (CD38TR1)亦呈scFv-SLTA融合蛋白之格式。圖5C顯示抗CD38結合純系(包括呈scFv-SLTA融合格式之CD38靶向參考分子編號1 (CD38TR1))與表現CD38之MOLP-8細胞之競爭性結合。所有信號均係藉由流式細胞術來偵測。圖5D係彙總呈scFv-SLTA融合蛋白格式之抗CD38結合純系(頂列)在抗CD38結合純系(呈單獨scFv格式)(左側首行)存在下之結合之表格。

【0028】圖6A至圖6G繪示CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3、CD38TM4、CD38TM5、CD38TM6及CD38TR1之可變重鏈及可變輕鏈結構域以及CDR (在全結構域中加下劃線)之序列。

【0029】圖7顯示本發明之CD38靶抗原之序列。

【0030】圖8繪示一些連接體序列。

【0031】圖9繪示融合至如實例中所用抗CD38結合結構域之一些志賀毒素蛋白之序列。

【0032】圖10A及圖10B繪示基於人類IgG1、IgG2及IgG4、包括一些標準變異體之多個IgG重鏈恆定結構域「骨架」，以及恆定輕鏈κ及恆定輕鏈λ序列之序列。如熟習此項技術者應瞭解且如下文所闡述，該等骨架中之任一者可與CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3、CD38TM4、CD38TM5、CD38TM6及CD38TR1之可變重鏈及可變輕鏈結構域組合。

【0033】圖11A及圖11B顯示分別藉由IMAC管柱及蛋白質L (Pro-L)管柱對CD38TM3-SLTA及CD38TM4-SLTA之純化。MW標記物指示分子量標記物之位置。圖11C顯示CD38TM3之前21個胺基酸(加下劃線)經CD38TR1之前22個胺基酸(加下劃線)替代以得到CD38TM4。

【0034】圖12顯示由兩個相同scFv形成之雙價抗體之X射線結構之圖解說明，該兩個相同scFv各自自N末端至C末端含有VH-GGGGS-VL，其中VH及VL係來自CD38TM4。一條scFv鏈(鏈A)之VH與另一scFV鏈(鏈B)之VL複合形成CD38結合結構域。

【實施方式】

I. 相關申請案之交叉參考

【0035】本申請案根據35 U.S.C. §119主張於2019年1月23日提出

申請之美國臨時申請案第62/795,855號之優先權，該臨時申請案之內容係以全文引用的方式明確地併入。

II. 對光碟上提交之「序列表」、表格或電腦程式列表附錄之參考

【0036】 本發明以引用方式併入隨其提交之序列表文本複本，其創建於2020年1月21日，標題為101588-5011-WO_ST25.txt，大小為76千位元組。

A. 概述

【0037】 CD38之表現增加與多種造血系統起源性疾病相關。此等疾病包括(但不限於)多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞性白血病、B細胞慢性淋巴球性白血病、急性淋巴母細胞性白血病(包括B細胞急性淋巴球性白血病)、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia)、原發性全身性類澱粉變性、外套細胞淋巴瘤、前淋巴球性/骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、濾泡性淋巴瘤、NK細胞白血病及漿細胞白血病。因此，CD38在造血系統疾病之治療中提供有用靶標。若干抗CD38抗體正處於用於治療CD38相關癌症之臨床試驗中。因此，針對CD38之抗體可用於治療且診斷癌症。

【0038】 本發明提供能夠以高親和力結合人類及食蟹猴CD38之抗CD38結合結構域。此外，本文所揭示之抗CD38結合結構域能夠在達雷木單抗存在下結合至CD38，且因此在臨床應用中提供某些現有抗CD38抗體在臨床測試中未見之優點。

B. 定義

【0039】 為可更完全地理解本申請案，下文陳述若干定義。此等定義意欲涵蓋文法等效形式。

【0040】本文中之「消融」意指活性之降低或去除。在一些實施例中，自抗體之恆定結構域去除活性係有用的。因此，舉例而言，「消融FcγR結合」意指與不含特定變異體之Fc區相比，Fc區胺基酸變異體與FcγR之起始結合小於50%，其中活性損失小於70-80-90-95-98%較佳，且通常活性低於Biacore分析中之可偵測結合水準。舉例而言，IgG1恆定區中之一個消融變異體係N297A變異體，其去除天然糖基化位點且顯著地降低FcγRIIIa結合，且由此降低抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)。

【0041】如本文所用之「ADCC」或「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」意指細胞介導之反應，其中表現FcγR之非特異性細胞毒性細胞識別靶細胞上之結合抗體且隨後引起靶細胞之溶解。ADCC與同FcγRIIIa之結合相關；與FcγRIIIa之結合增加導致ADCC活性增加。

【0042】本文中之「抗原結合結構域」或「ABD」意指六個互補決定區(Complementary Determining Region, CDR)之集合，其在作為多肽序列之一部分存在時，特異性結合如本文所論述之靶抗原。因此，「抗CD38抗原結合結構域」結合如本文所概述之CD38抗原。如此項技術中所已知，該等CDR通常以第一組可變重鏈CDR (vhCDR或VHCDR)及第二組可變輕鏈CDR (vlCDR或VLCDR)之形式存在，其各自包含三個CDR：於重鏈而言為vhCDR1、vhCDR2、vhCDR3且於輕鏈而言為vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3。如此項技術中所理解，CDR在每一重鏈可變區及輕鏈可變區中由框架區隔開：對於輕鏈可變區，該等區為(VL)FR1-vlCDR1-(VL)FR2-vlCDR2-(VL)FR3-vlCDR3-(VL)FR4，且對於重鏈可變區，該等區為(VH)FR1-vhCDR1-(VH)FR2-vhCDR2-(VH)FR3-vhCDR3-(VH)FR4。本發明之抗原結合結構域可以多種格式來體現，例

如呈Fab、Fv及scFv格式。在「Fab」格式中，該6個CDR之集合由兩種不同多肽序列貢獻，亦即重鏈可變區(vh或VH；含有vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)及輕鏈可變區(vl或VL；含有vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)，其中VH之C末端連接至重鏈之CH1結構域之N末端且VL之C末端連接至恆定輕鏈結構域之N末端(且由此形成輕鏈)。重鏈可變區及輕鏈可變區一起形成Fv，如本文所概述，其可係scFv或Fab。因此，在一些情形中，抗原結合結構域之該6個CDR由VH及VL貢獻。在scFv形式中，VH及VL通常經由使用如本文所概述之連接體共價連接成單一多肽序列，其可係(自N末端起始) VH-連接體-VL或VL-連接體-VH。

【0043】本文中之「連接體」意指將兩個蛋白質結構域連結在一起之結構域連接體，諸如scFv及/或其他蛋白質及蛋白質融合結構中所使用。通常，可使用多個適宜連接體、包括藉由重組技術產生之傳統肽鍵，該等連接體容許將兩個結構域以足夠長度及撓性進行重組連接以使每一結構域保持其生物學功能。連接體肽可主要包括以下胺基酸殘基：Gly、Ser、Ala或Thr。連接體肽之長度應足以連接兩個分子，以使該兩個分子相對於彼此具有正確構形，從而使得其保持期望活性。在一個實施例中，連接體之長度為約1至50個胺基酸，較佳長度為約1至30個胺基酸。在一個實施例中，可使用長度為1至20個胺基酸之連接體，其中在一些實施例中使用約5至約10個胺基酸。可用連接體包括甘胺酸-絲胺酸聚合物，包括例如(GS)_n、(GSGGS)_n、(GGGGS)_n及(GGGS)_n，其中n為至少1之整數(且通常為3至4)；甘胺酸-丙胺酸聚合物；丙胺酸-絲胺酸聚合物；及其他撓性連接體。或者，可使用多種非蛋白質性聚合物作為連接體，包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯或聚乙二醇及聚丙二醇之共

聚物。其他連接體序列可包括CL/CH1結構域之任一長度之任一序列，但不包括CL/CH1結構域之所有殘基；舉例而言，CL/CH1結構域之前5至12個胺基酸殘基。連接體亦可源自免疫球蛋白輕鏈，例如C κ 或C λ 。連接體可源自任一同型之免疫球蛋白重鏈，包括例如C γ 1、C γ 2、C γ 3、C γ 4、C α 1、C α 2、C δ 、C ϵ 及C μ 。連接體序列亦可源自其他蛋白質，諸如Ig樣蛋白質(例如TCR、FcR、KIR)、鉸鏈區源序列及來自其他蛋白質之其他天然序列。儘管可使用任一適宜連接體，但許多實施例利用甘胺酸-絲胺酸聚合物，包括例如(GS) n 、(GSGGS) n 、(GGGGS) n 及(GGGGS) n ，其中 n 為至少1之整數(且通常為2至3至4至5)。「scFv連接體」通常包括該等甘胺酸-絲胺酸聚合物，諸如圖8中所示之彼等聚合物。一般而言，scFv連接體足夠長，以容許VL及VH結構域適當締合，以在單一多肽上形成抗原結合結構域(ABD)。

【0044】術語「抗體」係以最廣泛意義使用，且包括例如完整免疫球蛋白或抗原結合部分。傳統抗體結構單元通常包含四聚體。每一四聚體通常係由兩對相同之多肽鏈構成，每對具有一條「輕鏈」(分子量通常為約25 kDa)及一條「重鏈」(分子量通常為約50-70 kDa)。人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。本發明係關於通常基於IgG類之抗體或抗體片段(抗體單體)，該IgG類具有若干亞類，包括(但不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。一般而言，IgG1、IgG2及IgG4較IgG3更常使用。應注意，IgG1具有不同同種異型，其中在356 (D或E)及358 (L或M)具有多型性。本文所繪示之序列使用356D/358M同種異型，但另一同種異型亦包括在本文中。亦即，包括本文所包括之IgG1 Fc結構域之任一序列可具有356E/358L替代356D/358M同種異型。

【0045】 因此，如本文所用之「同型」意指免疫球蛋白由其恆定區之化學及抗原性特徵所定義之亞類中之任一者。

【0046】 每一鏈之胺基末端部分包括主要負責抗原識別之約100個至110個或更多胺基酸之可變區，其在此項技術中及本文中通常稱為「Fv結構域」或「Fv區」。在可變區中，重鏈及輕鏈之每一V結構域聚集三個環以形成抗原結合位點。每一環稱為互補決定區(下文中稱為「CDR」)，其中胺基酸序列之變化最為顯著。「可變」係指抗體之間可變區之某些區段的序列差異極大之事實。可變區內可變性之分佈並不均勻。而是，V區係由15-30個胺基酸之相對不變之片段(稱為框架區(FR))組成，其由各自長9-15個胺基酸或更長之較短極端可變性區域(稱為「超變區」)隔開。

【0047】 每一VH及VL係由三個超變區(「互補決定區」、「CDR」)及四個FR構成，其自胺基末端至羧基末端之排列順序如下：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

【0048】 超變區通常涵蓋來自輕鏈可變區中約胺基酸殘基24-34 (LCDR1；「L」表示輕鏈)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)及重鏈可變區中約31-35B (HCDR1；「H」表示重鏈)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)之胺基酸殘基；Kabat等人，SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)及/或形成超變環之彼等殘基(例如輕鏈可變區中之殘基26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)及重鏈可變區中之26-32 (HCDR1)、53-55 (HCDR2)及96-101 (HCDR3)；Chothia及Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917)。本發明之特定CDR闡述於下文中。

【0049】 如熟習此項技術者應瞭解，不同編號系統之間CDR之確切編號及佈置可不同。然而，應理解，可變重鏈及/或可變輕鏈序列之揭示內容包括相關(固有) CDR之揭示內容。因此，每一可變重鏈區之揭示內容係vhCDR之揭示內容(例如vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)，且每一可變輕鏈區之揭示內容係vlCDR之揭示內容(例如vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)。

【0050】 CDR 編號之有用比較如下，參見 Lafranc 等人，Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003):

表1

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0051】 在整個本說明書中，Kabat編號系統通常在提及可變結構域中之殘基(大約輕鏈可變區之殘基1-107及重鏈可變區之殘基1-113)時使用，且EU編號系統用於Fc區(例如Kabat等人，上文文獻(1991))。

【0052】 本發明提供大量不同的CDR集合。在此情形中，「全CDR集合」包含三個可變輕鏈及三個可變重鏈 CDR，例如 vlCDR1、vlCDR2、vlCDR3、vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3。該等CDR可分別係較大可變輕鏈或可變重鏈結構域之一部分。另外，如本文更充分地概述，當使用重鏈及輕鏈時(例如當使用Fab時)，可變重鏈及可變輕鏈結構域可在分開的多肽鏈上，或在scFv序列之情形下則在單一多肽鏈上。

【0053】 CDR有助於抗體之抗原結合位點或更具體而言抗原決定基結合位點之形成。

【0054】 「抗原決定基」係指與抗體分子之可變區中稱為互補位之特定抗原結合位點相互作用之決定子。抗原決定基係諸如胺基酸或糖側鏈之分子組群，且通常具有特定結構特徵以及特定電荷特徵。單一抗原可具有一個以上抗原決定基。抗原決定基可包含直接參與結合之胺基酸殘基(亦稱為抗原決定基之免疫顯性組分)及不直接參與結合之其他胺基酸殘基，諸如由特異性抗原結合肽有效阻斷之胺基酸殘基；換言之，該等胺基酸殘基係在特異性抗原結合肽之覆蓋區內。抗原決定基可具有構形或係線性的。構形抗原決定基係由來自線性多肽鏈之不同區段之空間並置胺基酸產生。線性抗原決定基係由多肽鏈中之毗鄰胺基酸殘基產生之抗原決定基。構形及非構形抗原決定基之不同之處可在於，在變性溶劑存在下不與前者結合但與後者結合。

【0055】 本文中之「修飾」意指多肽序列中之胺基酸取代、插入及/或缺失或與蛋白質化學連接部分之改變。舉例而言，修飾可係連接至蛋白質之改變的碳水化合物或PEG結構。本文中之「胺基酸修飾」意指多肽序列中之胺基酸取代、插入及/或缺失。為清晰起見，除非另有註明，否則胺基酸修飾總是針對由DNA編碼之胺基酸，例如具有DNA及RNA密碼子之20種胺基酸。

【0056】 本文中之「胺基酸取代」或「取代」意指親代多肽序列中特定位置處之胺基酸經不同胺基酸替代。特定而言，在一些實施例中，取代係取代為在特定位置不係天然存在之胺基酸，其不在該生物體內或任一生物體內天然存在。舉例而言，取代N297A係指位置297處之天冬醯胺經

丙胺酸替代之變異體多肽(在此情形中為Fc變異體)。為清晰起見，經工程改造以改變核酸編碼序列但不改變起始胺基酸(例如將CGG (編碼精胺酸)換成CGA (仍編碼精胺酸)以增加宿主生物體表現水準)之蛋白質不係「胺基酸取代」；亦即，儘管產生編碼相同蛋白質之新的基因，但若蛋白質在其起始之特定位置處具有相同胺基酸，則其不係胺基酸取代。

【0057】如本文所用之「胺基酸插入」或「插入」意指在親代多肽序列中之特定位置處添加胺基酸序列。舉例而言，-233E或233E指示麩胺酸在位置233之後且在位置234之前插入。另外，-233ADE或A233ADE指示AlaAspGlu在位置233之後且在位置234之前插入。

【0058】如本文所用之「胺基酸缺失」或「缺失」意指在親代多肽序列中之特定位置處去除胺基酸序列。舉例而言，E233-或E233#、E233()或E233del指示在位置233處缺失麩胺酸。另外，EDA233-或EDA233#指示在位置233處開始缺失序列GluAspAla。

【0059】如本文所用之「變異體蛋白質」或「蛋白質變異體」或「變異體」意指由於至少一個胺基酸修飾而與親代蛋白質不同之蛋白質。蛋白質變異體可指蛋白質自身、包含該蛋白質之組合物或編碼該蛋白質之胺基序列。較佳地，蛋白質變異體與親代蛋白質相比具有至少一個胺基酸修飾，例如與親代相比具有約1至約70個胺基酸修飾，且較佳地具有約1至約5個胺基酸修飾。如下文所闡述，在一些實施例中，親代多肽(例如Fc親代多肽)係人類野生型序列，諸如來自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之Fc區，但具有變異體之人類序列亦可用作「親代多肽」。本文之蛋白質變異體序列較佳將與親代蛋白質序列具有至少約80%一致性，且最佳具有至少約90%一致性，更佳具有至少約95-98-99%一致性。變異體蛋白質可指變

異體蛋白質自身、包含該蛋白質變異體之組合物或編碼該變異體蛋白質之DNA序列。

【0060】 因此，如本文所用之「抗體變異體」或「變異體抗體」意指由於至少一個胺基酸修飾而與親代抗體不同之抗體，如本文所用之「IgG變異體」或「變異體IgG」意指由於至少一個胺基酸修飾而與親代IgG (同樣，在許多情形中，來自人類IgG序列)不同之抗體。如本文所用之「免疫球蛋白變異體」或「變異體免疫球蛋白」意指由於至少一個胺基酸修飾而與親代免疫球蛋白序列不同之免疫球蛋白序列。如本文所用之「Fc變異體」或「變異體Fc」意指在Fc結構域中包含胺基酸修飾之蛋白質。本發明之Fc變異體係根據構成其之胺基酸修飾來定義。因此，舉例而言，S241P或S228P係相對於親代IgG4鉸鏈多肽，在位置228處具有取代脯胺酸之鉸鏈變異體，其中編號S228P係根據EU索引且S241P係根據Kabat編號。同樣，M252Y/S254T/T256E定義相對於親代Fc多肽具有取代M252Y、S254T及T256E之Fc變異體(該等突變增加Fc結構域與FcRn受體之結合，由此增加分子之半衰期)。野生型胺基酸之屬性(identity)可能未指明，在該情形下，上文所提及之變異體稱為252Y/254T/256E。應注意，取代之順序係任意的，亦即，舉例而言，252Y/254T/256E係與254T/252Y/256E相同之Fc變異體，等等。對於本發明中所論述之與抗體相關之所有位置，除非另有註明，否則胺基酸位置編號係根據針對可變區編號之Kabat且係根據針對恆定區(包括Fc區)之EU索引。EU索引或如Kabat或EU編號方案中之EU索引係指EU抗體之編號(Edelman等人，1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85，在此以引用的方式全文併入。)修飾可為添加、缺失或取代。取代可包括天然胺基酸，且在一些情形中包

括合成胺基酸。實例包括美國專利第6,586,207號；WO 98/48032；WO 03/073238；US2004-0214988A1；WO 05/35727A2；WO 05/74524A2；J. W. Chin等人，(2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027；J. W. Chin及P. G. Schultz，(2002), ChemBioChem 11:1135-1137；J. W. Chin等人，(2002), PICAS United States of America 99:11020-11024；以及L. Wang及P. G. Schultz，(2002), Chem. 1-10，所有該等文獻均係以引用的方式全文併入。

【0061】如本文所用，本文中之「蛋白質」意指至少兩個共價連接之胺基酸，其包括蛋白質、多肽、寡肽及肽。肽基包含天然胺基酸及肽鍵，或合成肽模擬物結構，亦即「類似物」，諸如類肽(參見Simon等人，PNAS USA 89(20):9367 (1992)，其係以引用的方式全文併入)。如熟習此項技術者應瞭解，胺基酸可係天然或合成的(例如不係由DNA編碼之胺基酸)。舉例而言，出於本發明之目的，高苯丙胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸及正白胺酸視為合成胺基酸，且可利用D及L (R或S)構形之胺基酸二者。本發明之變異體可包含包括使用合成胺基酸之修飾，該等修飾係使用(例如)由Schultz及同事開發之技術併入，該等技術包括(但不限於) Cropp及Shultz，2004, Trends Genet. 20(12):625-30、Anderson等人，2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71、Zhang等人，2003, 303(5656):371-3及Chin等人，2003, Science 301(5635):964-7所闡述之方法，所有該等文獻均係以引用的方式全文併入。另外，多肽可包括一或多個側鏈或末端之合成衍生化、糖基化、聚乙二醇化、環形排列、環化、與其他分子之連接體、融合至蛋白質或蛋白質結構域及添加肽標籤或標記。

【0062】如本文所用之「殘基」意指蛋白質中之位置及其相關之胺基酸屬性。舉例而言，天冬醯胺297 (亦稱為Asn297或N297)係人類抗體IgG1中位置297處之殘基，順便提及，該位置係Fc區糖基化之位置。糖基化之去除消融FcγRIIIa結合，從而導致ADCC活性喪失。

【0063】如本文所用之「Fab」或「Fab區」意指包含VH、CH1、VL及CL免疫球蛋白結構域之多肽。Fab可指獨立之此區域，或在全長抗體或抗體片段背景中之此區域。

【0064】如本文所用之「Fv」或「Fv片段」或「Fv區」意指包含單一抗體之VL及VH結構域之多肽。如熟習此項技術者應瞭解，該等多肽係由兩個結構域(可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域)構成。

【0065】本文中之「單鏈Fv」或「scFv」意指通常使用如本文所論述之scFv連接體共價連接至可變輕鏈結構域，以形成scFv或scFv結構域之可變重鏈結構域。scFv結構域自N末端至C末端可呈任一定向(vh-連接體-vl或vl-連接體-vh)。一般而言，連接體係此項技術中通常已知之scFv連接體且在上文中論述。

【0066】如本文所用之「IgG亞類修飾」或「同型修飾」意指將一種IgG同型之一個胺基酸轉化為不同、經比對的IgG同型之相應胺基酸之胺基酸修飾。舉例而言，由於在EU位置296處IgG1包含酪胺酸且IgG2包含苯丙胺酸，因此IgG2中之F296Y取代視為IgG亞類修飾。類似地，由於IgG1在位置241處具有脯胺酸且IgG4在此處具有絲胺酸，因此具有S241P之IgG4分子視為IgG亞類修飾。注意，亞類修飾在本文中視為胺基酸取代。

【0067】如本文所用之「非天然修飾」意指不為同型之胺基酸修

飾。舉例而言，由於IgG在位置297處均不包含天冬醯胺，因此IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 (或其雜合體)中之取代N297A視為非天然修飾。

【0068】如本文所用之「胺基酸」及「胺基酸屬性」意指由DNA及RNA編碼之20種天然胺基酸中之一者。

【0069】如本文所用之「效應功能」意指由抗體Fc區與Fc受體或配位體相互作用所產生之生化事件。效應功能包括(但不限於) ADCC、ADCP及CDC。

【0070】如本文所用之「親代多肽」意指起始多肽，其隨後經修飾以產生變異體。親代多肽可係天然多肽，或天然多肽之變異體或經工程改造形式。親代多肽可指多肽自身、包含該親代多肽之組合物或編碼該親代多肽之胺基酸序列。因此，如本文所用之「親代免疫球蛋白」意指未經修飾之免疫球蛋白多肽，其經修飾以產生變異體，且如本文所用之「親代抗體」意指未經修飾之抗體，其經修飾以產生變異體抗體。應注意，「親代抗體」包括如下文所概述之已知的重組產生之市售抗體。

【0071】如本文所用之「Fc」或「Fc區」或「Fc結構域」意指包含抗體中除第一恆定區免疫球蛋白結構域(例如CH1)以外之恆定區以及在一些情形中一部分鉸鏈之多肽。對於IgG而言，Fc結構域包含免疫球蛋白結構域CH2及CH3 (C γ 2及C γ 3)以及CH1 (C γ 1)與CH2 (C γ 2)之間的下鉸鏈區。儘管Fc區之邊界可有所變化，但通常將人類IgG重鏈Fc區界定為包括殘基C226或P230至其羧基末端，其中編號係根據如Kabat中之EU索引。因此，在IgG之背景中，「CH」結構域為如下：根據如Kabat中之EU索引，「CH1」係指位置118-215。根據如Kabat中之EU索引，「鉸鏈」係指位置216-230。根據如Kabat中之EU索引，「CH2」係指位置231-340，

且根據如Kabat中之EU索引，「CH3」係指位置341-447。因此，「Fc結構域」包括-CH2-CH3結構域及視情況鉸鏈結構域(鉸鏈-CH2-CH3)。在一些實施例中，如下文更充分地闡述，對Fc區進行胺基酸修飾，例如以改變與一或多種FcγR受體或與FcRn受體之結合。

【0072】如本文所用之「Fcγ受體」、「FcγR (或FcγgammaR)」意指結合IgG抗體Fc區且由FcγR基因編碼之蛋白質家族之任一成員。在人類中，此家族包括(但不限於) FcγRI (CD64)，包括同種型FcγRIa、FcγRIb及FcγRIc；FcγRII (CD32)，包括同種型FcγRIIa (包括同種異型H131及R131)、FcγRIIb (包括FcγRIIb-1及FcγRIIb-2)及FcγRIIc；及FcγRIII (CD16)，包括同種型FcγRIIIa (包括同種異型V158及F158)及FcγRIIIb (包括同種異型FcγRIIb-NA1及FcγRIIb-NA2) (Jefferis 等人，2002, Immunol Lett 82:57-65，其係以引用的方式全文併入)，以及任何未發現之人類FcγR或FcγR同種型或同種異型。在一些情形中，如本文所概述，與一或多種FcγR受體之結合減少或消融。舉例而言，減少與FcγRIIIa之結合降低ADCC，且在一些情形中，期望減少與FcγRIIIa及FcγRIIb之結合。

【0073】如本文所用之「FcRn」或「新生Fc受體」意指結合IgG抗體Fc區且至少部分地由FcRn基因編碼之蛋白質。FcRn可來自任何生物體，包括(但不限於)人類、小鼠、大鼠、兔及猴。如此項技術中所已知，功能性FcRn蛋白包含兩個多肽，通常稱為重鏈及輕鏈。輕鏈係β-2-微球蛋白，且重鏈係由FcRn基因編碼。除非本文中另外註明，否則FcRn或FcRn蛋白係指FcRn重鏈與β-2-微球蛋白之複合物。如本文所論述，與FcRn受體結合係合意的，且在一些情形中，可引入Fc變異體以增加與FcRn受體

之結合。

【0074】本文中之「重鏈恆定區」意指人類IgG抗體之CH1-鉸鏈-CH2-CH3部分。圖10中示出多種適宜重鏈恆定區。

【0075】「輕鏈恆定區」意指 κ 或 λ 之CL結構域，其序列示於圖10中。

【0076】如本文所用之「位置」意指蛋白質序列中之位置。位置可依序進行編號，或根據已確立之格式進行編號，例如用於抗體編號之EU索引。

【0077】如本文所用之「靶抗原」意指由給定抗體之可變區特異性結合之分子。在本發明情形中，本文之目標靶抗原係如下文所定義之CD38蛋白，通常為人類CD38且視情況為食蟹猴CD38。因此，「抗CD38結合結構域」係其中抗原為CD38之抗原結合結構域(ABD)。

【0078】如本文所用之「靶細胞」意指表現靶抗原之細胞。

【0079】如本文所用之「可變結構域」意指免疫球蛋白中包含一或多個Ig結構域之區域，該一或多個Ig結構域實質上由分別構成 κ 、 λ 及重鏈免疫球蛋白遺傳基因座之V κ (V. κ)、V λ (V. λ)及/或VH基因中之任一者編碼。因此，「可變重鏈結構域」包含(VH)FR1-vhCDR1-(VH)FR2-vhCDR2-(VH)FR3-vhCDR3-(VH)FR4，且「可變輕鏈結構域」包含(VL)FR1-vlCDR1-(VL)FR2-vlCDR2-(VL)FR3-vlCDR3-(VL)FR4。

【0080】本文中之「野生型或WT」意指在自然界中所發現之胺基酸序列或核苷酸序列，包括等位基因變異。WT蛋白質具有未經有意修飾之胺基酸序列或核苷酸序列。

【0081】本發明之抗體通常係經分離或重組的。「經分離」當用於

描述本文所揭示之各種多肽時，意指已自表現其之細胞或細胞培養物鑑別且分離及/或回收之多肽。通常，經分離多肽將藉由至少一個純化步驟來製備。「經分離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體之抗體。「重組」意指在外源宿主細胞中使用重組核酸技術所產生之抗體。

【0082】「特異性結合」或「特異性結合至」或「特異性針對」特定抗原或抗原決定基意指與非特異性相互作用明顯不同之結合。特異性結合可(例如)藉由測定與對照分子之結合相比分子之結合來量測，該對照分子通常係具有類似結構但不具有結合活性之分子。舉例而言，特異性結合可藉由與類似於靶標之對照分子競爭來測定。

【0083】如本文所用之術語「 K_{assoc} 」或「 K_a 」意欲指特定抗體-抗原相互作用之締合速率，而如本文所用之術語「 K_{dis} 」或「 K_d 」意欲指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。如本文所用之術語「 K_D 」意欲指解離常數，其係自 K_d 對 K_a 之比率(亦即， K_d/K_a)獲得，且表示為莫耳濃度(M)。抗體之 K_D 值可使用此項技術中充分確立之方法來測定。在一些實施例中，測定抗體 K_D 之方法係藉由使用表面電漿子共振，例如藉由使用生物感測器系統(諸如BIACORE®系統)。在一些實施例中，藉由生物層干涉術來測定抗體之 K_D 。在一些實施例中，使用流式細胞術利用抗原表現細胞來量測 K_D 。在一些實施例中，在固定抗原之情形下量測 K_D 值。在其他實施例中，在固定抗體(例如，親代小鼠抗體、嵌合抗體或人類化抗體變異體)之情形下量測 K_D 值。在某些實施例中，以二價結合模式量測 K_D 值。在其他實施例中，以單價結合模式量測 K_D 值。針對特定抗原或抗原決定基之特異性結合可(例如)由抗體對抗原或抗原決定基之 K_D 為至少約 10^{-7} M、至少約 10^{-8} M、至少約 10^{-9} M、至少約 10^{-10} M、至少約 10^{-11} M、至

少約 10^{-12} M、至少約 10^{-13} M、至少約 10^{-14} M來展現。通常，特異性結合抗原之抗體之 K_D 將為對照分子相對於該抗原或抗原決定基之 K_D 的20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍或更多倍。

【0084】關於蛋白質序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」係定義為在將序列比對且引入空位(若需要)以達成最大序列一致性百分比後，且不將任何保守取代視為序列一致性之一部分之情況下，候選序列中與特定(親代)序列中之胺基酸殘基一致之胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的，比對可以熟習此項技術者所熟知之各種方式來達成，例如使用可公開獲得之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可測定用於量測比對之適當參數，包括在所比較序列之全長範圍內達成最大比對所需要之任何演算法。一個特定程式係美國公開案第20160244525號之段落[0279]至[0280]所概述之ALIGN-2程式，該公開案在此係以引用的方式併入。Smith 及 Waterman，Advances in Applied Mathematics, 2:482-489 (1981)之局部同源性算法提供針對核酸序列之另一近似比對。此算法可藉由使用由Dayhoff開發(Atlas of Protein Sequences and Structure，M.O. Dayhoff 編輯，增刊 5，3:353-358, National Biomedical Research Foundation, Washington, D.C., USA)且由Gribskov正規化(Nucl. Acids Res. 14(6):6745-6763 (1986))之評分矩陣而應用於胺基酸序列。

【0085】Genetics Computer Group (Madison, WI)在「BestFit」實用應用中提供執行此算法以確定序列一致性百分比之實例。此方法之預設參數闡述於Wisconsin Sequence Analysis Package Program Manual，第8版(1995)中(可自Genetics Computer Group, Madison, WI獲得)。在本發

明之背景中確立一致性百分比之另一方法係使用版權由愛丁堡大學 (University of Edinburgh) 所有之MPSRCH程式包，該程式包係由John F. Collins 及Shane S. Sturrok 開發，且由IntelliGenetics, Inc. (Mountain View, CA) 發行。在此套包中，可採用Smith-Waterman算法，其中評分表使用預設參數(舉例而言，空位開放罰分為12，空位延伸罰分為1，且空位為6)。根據所產生之數據，「匹配」值反映「序列一致性。」用於計算序列間一致性或相似性百分比之其他適宜程式通常為此項技術中所已知，例如，另一比對程式係使用預設參數之BLAST。舉例而言，可使用以下預設參數來使用BLASTN及BLASTP：遺傳密碼=標準；過濾器=無；股=兩條；截止值= 60；預計值= 10；矩陣= BLOSUM62；說明= 50個序列；分選依據=高評分；資料庫=非冗餘，GenBank + EMBL + DDBJ + PDB + GenBank CDS轉譯+ Swiss protein + Spupdate + PIR。該等程式之細節可藉由在blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi前面輸入http://定址之網際網路地址找到。

【0086】 本發明之胺基酸序列(「本發明序列」)與親代胺基酸序列之間的一致性程度計算為兩個序列在比對中之精確匹配數除以「本發明序列」之長度或親代序列之長度，以最短者為準。結果以一致性百分比表示。

【0087】 術語「治療(treatment、treating、treat)」及諸如此類係指獲得期望藥理及/或生理效應。就完全或部分地預防疾病或其症狀或降低疾病或其症狀之可能性而言，該效應可係預防性的，且/或就部分或完全治癒疾病及/或可歸因於該疾病之不良效應而言，該效應可係治療性的。如本文所用，「治療」涵蓋哺乳動物、具體而言人類疾病之任何治療，且

包括：(a)防止可能易患該疾病但尚未診斷為患有該疾病之個體發生該疾病；(b)抑制該疾病，亦即阻止其發展或進展；及(c)減輕該疾病，亦即使該疾病消退及/或減輕一或多個疾病症狀。即使在不存在疾病或病狀之情形下，「治療」亦意欲涵蓋遞送劑以提供藥理效應。舉例而言，「治療」涵蓋遞送可在不存在疾病病狀之情形下引發免疫反應或賦予免疫性之組合物，例如疫苗之情形。

【0088】 組合物之「有效量」或「治療有效量」包括足以向投與組合物之個體提供有益效應之組合物之量。遞送媒劑之「有效量」包括足以有效地結合或遞送組合物之量。

【0089】 術語「核酸」包括呈任一形式之具有一種以上核苷酸之RNA或DNA分子，包括單股、雙股、寡核苷酸或多核苷酸。術語「核苷酸序列」包括呈單股核酸形式之寡核苷酸或多核苷酸中核苷酸之排序。

【0090】 如本文所用之術語「啟動子」包括可操作地連接至欲轉錄核酸序列(諸如編碼期望分子之核酸序列)之DNA序列。啟動子通常位於欲轉錄核酸序列之上游，且為RNA聚合酶及其他轉錄因子提供特異性結合之位點。

【0091】 「載體」能夠將基因序列轉移至靶細胞。通常，「載體構築體」、「表現載體」及「基因轉移載體」意指能夠引導目標基因之表現且可將基因序列轉移至靶細胞之任一核酸構築體，此可藉由將該載體之全部或一部分進行基因體整合，或短暫或可遺傳地將該載體維持為染色體外元件來完成。因此，該術語包括選殖及表現媒介，以及整合載體。

【0092】 如本文所用之術語「調控元件」包括控制核酸序列表現之一些態樣之核苷酸序列。調控元件之實例說明性地包括增強子、內部核糖

體進入位點(IRES)、內含子、複製起點、多聚腺苷酸化信號(pA)、啟動子、增強子、轉錄終止序列及上游調控結構域，其有助於核酸序列之複製、轉錄及/或轉錄後處理。在情形中，調控元件亦可包括順式調控DNA元件以及轉位元件(TE)。熟習此項技術者能夠僅利用常規實驗在表現構築體中選擇且使用該等及其他調控元件。表現構築體可使用基因重組方法產生或使用眾所周知之方法合成產生。

【0093】「控制元件」或「控制序列」係參與有助於多核苷酸之功能性調控之分子相互作用之核苷酸序列，該功能性調控包括多核苷酸之複製(replication、duplication)、轉錄、剪接、轉譯或降解。該調控可影響該過程之頻率、速度或特異性，且在本質上可係增強或抑制性的。此項技術中已知之控制元件包括例如轉錄調控序列，諸如啟動子及增強子。啟動子係在某些條件下能夠結合RNA聚合酶且起始通常位於啟動子下游(3'方向)之編碼區之轉錄之DNA區。

C. CD38蛋白及抗CD38結合結構域

1. CD38蛋白

【0094】本發明提供特異性結合人類及食蟹猴CD38蛋白之抗CD38結合結構域。人類及食蟹猴CD38蛋白之胺基酸序列分別以RefSeq登錄標識符NP_001766.2 (SEQ ID NO:28)及NP_001274206.1 (SEQ ID NO:30)顯示，其中ECD序列(分別為SEQ ID NO:29及SEQ ID NO:31)示於圖7中。

【0095】因此，如本文所用，術語「CD38」或「CD38蛋白」或「CD38多肽」可視情況包括任一此蛋白質、其變異體、結合物或片段，包括(但不限於)如本文所闡述之已知或野生型CD38，以及任何天然剪接

變異體、胺基酸變異體或同種型，且尤其是CD38之細胞外結構域(ECD)片段。亦即，本發明之ABD通常結合至人類及食蟹猴CD38蛋白二者之ECD結構域。

2. 抗CD38結合結構域

【0096】 本發明提供多種呈不同格式或定向之抗CD38結合結構域。下文闡述抗CD38結合結構域之特異性CDR。如上文所論述，不同編號系統之間CDR之確切編號及佈置可不同。然而，應理解，重鏈可變區及/或輕鏈可變區之揭示內容包括相關(固有) CDR之揭示內容。因此，每一重鏈可變區之揭示內容係vhCDR (例如vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)之揭示內容，且每一輕鏈可變區之揭示內容係vlCDR (例如vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)之揭示內容。

【0097】 本揭示案提供新穎抗CD38結合結構域。此等抗原結合結構域可結合人類及食蟹猴CD38蛋白。圖6A至圖6G繪示可結合至人類及食蟹猴CD38二者之四種不同抗CD38 ABD之胺基酸序列。在一些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區係以Fab格式排列，如下文所論述，其視情況包括在全長抗體中。在一些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區融合在一起以形成如本文所概述之scFv。

【0098】 本文中亦包括在一或多個CDR及/或框架區中具有胺基酸修飾之抗CD38 ABD。

【0099】 如本文所概述，在一些實施例中，該6個CDR之集合可具有0、1、2、3、4、5或6個胺基酸修飾(其中胺基酸取代尤其有用)。亦即，CDR可具有胺基酸修飾(例如在CDR之集合中1、2、3、4、5或6個胺基酸修飾(亦即，只要該6個CDR之集合中的變化總數小於6個胺基酸修

飾，則CDR可經修飾，其中CDR之任一組合發生變化；例如在v1CDR1中可有一個變化，在vhCDR2中兩個變化，在vhCDR3中無變化等)。在一些實施例中，vhCDR3中之胺基酸取代係次佳的或係避免的。在一些情形中，對人類及食蟹猴CD38中之一或兩者之結合親和力可能增加，而在其他實施中，結合親和力可能降低。在該等實施例中，與人類及食蟹猴CD38之結合得以保持。用於測試抗CD38抗原結合結構域與本文所概述之VH及VL序列相比是否含有修飾之適宜分析為此項技術中所已知，諸如Biacore分析或實例1、2或3中所概述之結合分析。

【0100】 在一些實施例中，本文所概述之抗CD38 ABD亦可在可變重鏈及可變輕鏈框架區之一或兩者之框架區中具有胺基酸修飾(同樣，胺基酸取代尤其有用)，只要該等框架(不包括CDR)與人類生殖系序列保持至少約80%、85%或90%一致性即可。因此，舉例而言，如本文所闡述之一致CDR可與來自人類生殖系序列之不同框架序列組合，只要該等框架區與人類生殖系序列保持至少80%、85%或90%一致性即可。

【0101】 在另一態樣中，本發明進一步提供包括上文所列示之重鏈可變區及輕鏈可變區之變異體的抗CD38結合結構域。重鏈可變區與本文之「VH」序列可至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致，且/或含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個胺基酸變化。輕鏈可變區與本文之「VL」序列可至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致，且/或含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10個胺基酸變化。

在該等實施例中，只要抗原結合結構域仍結合至人類及食蟹猴CD38，則本發明包括該等變異體。用於測試抗CD38抗原結合結構域與本文所概述之VH及VL序列相比是否含有突變之適宜分析為此項技術中所已知，諸如Biacore分析及實例1、2及3之彼等分析。

【0102】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM1，且包括具有與SEQ ID NO:9至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:13至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0103】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM1，且包括包含SEQ ID NO:10之vhCDR1、包含SEQ ID NO:11之vhCDR2、包含SEQ ID NO:12之vhCDR3、包含SEQ ID NO:14之vlCDR1、包含SEQ ID NO:15之vlCDR2及包含SEQ ID NO:16之vlCDR3。在一些實施例中，此6個CDR中之一或多者具有1、2、3、4或5個胺基酸修飾。在其他實施例中，任何單一CDR含有不超過1或2個胺基酸取代，且經修飾之抗CD38抗原結合結構域保持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0104】 在一些實施例中，CD38TM1之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:9中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域。

【0105】 在一些實施例中，CD38TM1之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:13中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0106】 在一些實施例中，CD38TM1之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:9中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域及在SEQ ID NO:13中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0107】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM1，且具有含有SEQ ID NO:9之VH及含有SEQ ID NO:13之VL。

【0108】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM2，且包括具有與SEQ ID NO:17至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:21至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0109】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM2，且包括包含SEQ ID NO:18之vhCDR1、包含SEQ ID NO:19之vhCDR2、包含SEQ ID NO:20之vhCDR3、包含SEQ ID NO:22之vlCDR1、包含SEQ ID NO:23之vlCDR2及包含SEQ ID NO:24之vlCDR3。在一些實施例中，此6個CDR中之一或多者具有1、2、3、4或5個胺基酸修飾。在其他實施例中，單一CDR含有不超過1或2個胺基酸取代，且經修飾之抗CD38抗原結合結構域保持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0110】 在一些實施例中，CD38TM2之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:17中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域。

【0111】 在一些實施例中，CD38TM1之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:21中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0112】 在一些實施例中，CD38TM2之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:17中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域及在SEQ ID NO:21中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0113】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM2，且具有含有SEQ ID NO:17之VH及含有SEQ ID NO:21之VL。

【0114】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM3，且包括具有與SEQ ID NO:1至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:5至少80%（例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%）一致之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0115】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM3，且包括包含SEQ ID NO:2之vhCDR1、包含SEQ ID NO:3之vhCDR2、包含SEQ ID NO:4之vhCDR3、包含SEQ ID NO:6之vlCDR1、包含SEQ ID NO:7之vlCDR2及包含SEQ ID NO:8之vlCDR3。在一些實施例中，此6個CDR中之一或多者具有1、2、3、4或5個胺基酸修飾。在其他實施例中，單一CDR含有1或2個胺基酸取代，且經修飾之抗CD38抗原結合結構域保持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0116】 在一些實施例中，CD38TM3之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:1中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域。

【0117】 在一些實施例中，CD38TM3之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:5中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0118】 在一些實施例中，CD38TM3之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:1中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域及在SEQ ID NO:5中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0119】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM3，且具有含有SEQ ID NO:1之VH及含有SEQ ID NO:5之VL。

【0120】 在一些實施例中，本揭示案中抗CD38結合結構域係CD38TM4，其包括具有與SEQ ID NO:1至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列之重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:25至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0121】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM4，且包括包含SEQ ID NO:2之vhCDR1、包含SEQ ID NO:3之vhCDR2、包含SEQ ID NO:4之vhCDR3、包含SEQ ID NO:6之vlCDR1、包含SEQ ID NO:7之vlCDR2及包含SEQ ID NO:8之vlCDR3。在一些實施例中，此6個CDR中之一或多者具有1、2、3、4或5個胺基酸修飾。在其他實施例中，單一CDR含有1或2個胺基酸取代，且經修飾之抗CD38抗原結合結構域保

持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0122】 在一些實施例中，CD38TM4之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:1中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域。

【0123】 在一些實施例中，CD38TM1之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:25中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0124】 在一些實施例中，CD38TM4之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:1中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域及在SEQ ID NO:25中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0125】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM4，且具有含有SEQ ID NO:1之VH及含有SEQ ID NO:25之VL。

【0126】 在一些實施例中，本揭示案中抗CD38結合結構域係CD38TM5，其包括具有與SEQ ID NO:53至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列之重鏈可變區及具有與SEQ ID NO:57至少80% (例如，80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致之胺基酸序列之輕鏈可變區。

【0127】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM5，且包括包含SEQ ID NO:54之vhCDR1、包含SEQ ID NO:55之vhCDR2、包含SEQ ID NO:56之vhCDR3、包含SEQ ID NO:58之vlCDR1、包含SEQ ID NO:59之vlCDR2及包含SEQ ID NO:60之vlCDR3。在一些實施例中，此6

個CDR中之一或多者具有1、2、3、4或5個胺基酸修飾。在其他實施例中，單一CDR含有1或2個胺基酸取代，且經修飾之抗CD38抗原結合結構域保持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0128】 在一些實施例中，CD38TM5之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:53中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域。

【0129】 在一些實施例中，CD38TM5之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:57中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0130】 在一些實施例中，CD38TM5之抗CD38結合結構域具有在SEQ ID NO:53中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VH結構域及在SEQ ID NO:57中含有不超過1、2、3、4或5個胺基酸變化之VL結構域。

【0131】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域係CD38TM5，且具有含有SEQ ID NO:53之VH及含有SEQ ID NO:57之VL。

【0132】 除本文中針對每一抗CD38結合結構域之重鏈及輕鏈可變區及/或CDR中所闡述之序列變異體以外，亦可改變重鏈及/或輕鏈可變區之框架區。在一些實施例中，在與表1中所闡述之框架區序列保持至少80%、85%、90%或95%一致性之框架區中進行變化，同時使6個CDR保持不變且保持與人類及/或食蟹猴CD38之結合。

【0133】 在一些實施例中，在框架區及6個CDR二者中進行變化，同時保持抗CD38結合結構域與人類及/或食蟹猴CD38之結合。在該等實施例中，CDR可具有胺基酸修飾(例如在6個CDR之集合中1、2、3、4或5個胺基酸修飾，亦即，只要該6個CDR之集合中的變化總數小於6個胺基酸修飾，則CDR可經修飾，其中CDR之任一組合發生變化；例如在

v1CDR1中可有一個變化，在vhCDR2中兩個變化，在vhCDR3中無變化等)。

【0134】 抗CD38結合結構域之抗原決定基係如下文所概述來定位。本發明不僅包括本文所列舉之抗原結合結構域及抗體，且亦包括與所列舉之抗原結合結構域結合之抗原決定基競爭結合之彼等抗原結合結構域及抗體，例如CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3、CD38TM4及CD38TM5。識別相同抗原決定基之抗原結合結構域可在簡單的競爭性免疫分析中得以驗證，該免疫分析顯示一個抗原結合結構域(或含有此抗原結合結構域之抗體)阻斷另一抗原結合結構域(或含有此抗原結合結構域之抗體)與靶抗原CD38結合之能力，例如「分倉(binining)」。可如此項技術中所已知進行競爭性結合研究，通常使用SPR/Biacore®結合分析以及ELISA及基於細胞之分析進行。

D. 抗CD38結合結構域之特徵

【0135】 本發明提供新穎抗CD38結合結構域。該抗CD38結合結構域特異性地結合至人類及食蟹猴CD38，且較佳地結合至人類及食蟹猴CD38之ECD。與人類及食蟹猴CD38兩者之結合係有用的，此乃因可使用動物食蟹猴作為人類個體之模型以幫助測定、估計及理解CD38靶向分子之活體內效應及行為，諸如關於藥物動力學、藥效學及毒物學；其中可適用於相關物種之分子在該模型中可具有靶標結合且靶細胞殺傷。

【0136】 在一些實施例中，本文所闡述之抗CD38結合結構域以高親和力結合至人類及食蟹猴CD38。 K_D 值可利用固定之抗原或固定之抗體來量測。 K_D 值亦可以單價或二價結合模式來量測。舉例而言，當格式化為IgG1且藉由流式細胞術來量測時，抗原結合結構域與人類CD38結合之

K_D 值可為 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $2.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 或更小或 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 或更小。抗原結合結構域與食蟹猴CD38結合之 K_D 值可為 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $2.5 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小、 $2.5 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-8} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-9} \text{M}$ 或更小、 $1 \times 10^{-9} \text{M}$ 或更小、 $5 \times 10^{-10} \text{M}$ 或更小或 $1 \times 10^{-10} \text{M}$ 或更小。在一些實施例中，抗原結合結構域與人類CD38結合之 K_D 值範圍為0.1 nM - 1 μM 、0.25 nM - 500 nM、0.5 nM - 250 nM、1 nM - 100 nM或1.5 nM - 50 nM。在一些實施例中，抗原結合結構域與食蟹猴CD38結合之 K_D 值範圍為0.1 nM - 1 μM 、0.25 nM - 500 nM、0.5 nM - 250 nM、1 nM - 100 nM或2 nM - 50 nM。

【0137】此外，本揭示案中所提供之抗CD38結合結構域可結合至人類CD38 ECD上之抗原決定基中之各種胺基酸。在一些實施例中，抗CD38結合結構域結合至R78及/或D81。在一些實施例中，抗CD38結合結構域結合至F216、L262、L124、C201、L230、C254及/或S274。在一些實施例中，本文所闡述之抗CD38結合結構域結合至CD38上不與達雷木單抗重疊之抗原決定基。在一些實施例中，本文所闡述之抗CD38結合結構域結合至CD38上與達雷木單抗部分地重疊之抗原決定基。在一些實施例中，本文所闡述之抗CD38結合結構域能夠在達雷木單抗存在下結合至人類及/或食蟹猴CD38。

【0138】在一些實施例中，本文所揭示之抗CD38結合結構域中之一或多者包括在組合物中，諸如包括在抗體中，其可用於在CD38表現增加之細胞(諸如多發性骨髓瘤細胞)中誘導補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞毒性(ADCC)。

E. 抗CD38結合結構域之組合物

【0139】如本文所概述，本發明之抗CD38結合結構域可以不同格式使用，例如作為scFv或作為包括至傳統四聚體抗體中之Fab使用。

1. 包含抗CD38結合結構域之scFv

【0140】在一些實施例中，組合物包含包括本文所闡述之抗CD38結合結構域之scFv。scFv結合至人類及食蟹猴CD38，且包含由scFv連接體連接之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)。VL及VH可呈任一定向，例如自N末端至C末端「VH-scFv連接體-VL」或「VL-scFv連接體-VH」。

【0141】儘管可使用任一適宜連接體，但許多實施例利用甘胺酸-絲胺酸聚合物，包括例如15殘基(Gly4Ser)₃肽(SEQ ID NO:32)。可用於形成非共價多價結構之適宜scFv連接體包括例如GGG (SEQ ID NO:33)、GGGS (SEQ ID NO:34)、GGGGS (SEQ ID NO:35)、GGGGSGGG (SEQ ID NO:36)、GGSGGGG (SEQ ID NO:37)以及GSTSGGGSGGGSGGGSS (SEQ ID NO:38)，或容許重鏈可變區及輕鏈可變區以足夠長度及撓性重組連接以使得每一結構域保持其生物學功能之任一肽序列。

【0142】本發明中可使用可變長度之連接體。在一些實施例中，使用長度為1至50個胺基酸之連接體。在一些實施例中，使用長度為3至12個胺基酸之連接體，且由於自締合，所得scFv單體傾向於形成多聚體或寡聚體(例如雙價抗體、三價抗體及四價抗體)，其中大多數形式為二聚體。在一些實施例中，使用長度為5個胺基酸之連接體，諸如GGGGS (SEQ ID NO:35)，且可自ABD形成雙價抗體。在一些實施例中，使用長度為12個以上(例如13、14、15、16、17、18、19或20個)胺基酸之連接體，且

所得scFv主要形成單體，僅少數部分經歷自發多聚化。在一些實施例中，使用1至3個胺基酸之連接體，其促進scFv多聚化成大於二聚體形式之更高級結構，諸如三聚體及/或三聚體及四聚體之混合物。

【0143】 scFv之多聚化亦包括在本發明中。其可由共價或非共價之分子工程改造策略控制，例如涉及單鏈串聯排列之共價策略、涉及半胱胺酸介導的二硫鍵穩定的多聚體之共價策略及/或涉及二聚化結構域、連接體選擇及/或可變結構域順序之非共價策略。可組合多種策略(例如，連接體相關之非共價多聚化及共價二硫鍵穩定化)以產生scFv多聚體(例如參見Lu D等人，*J Immunol Methods* 279: 219-32 (2003))。

【0144】 在一些實施例中，本發明提供包含可變重鏈及可變輕鏈結構域之ABD，其包括選自由CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3、CD38TM4、CD38TM5及CD38TM6之VH及VL結構域組成之群之彼等VH及VL結構域。在一些實施例中，ABD係呈scFv形式。VH及VL結構域係由5個胺基酸之scFv連接體(諸如GGGGS (SEQ ID NO:35))連接，以自N末端至C末端形成「VH-scFv連接體-VL」或「VL-scFv連接體-VH」。雙價抗體可自此等ABD形成。例示性scFv之X射線結構之圖解說明呈現於圖12中。此scFv含有來自CD38TM4之VH及VL以及scFv連接體GGGGS (SEQ ID NO:35)，且形成雙價抗體結構。

2. 包含抗CD38結合結構域之抗體

【0145】 在一些實施例中，本發明之組合物係傳統四聚體抗體，其包含形成ABD之本發明之可變重鏈及可變輕鏈結構域，包括CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3、CD38TM4、CD38TM5及CD38TM6。一般而言，該等VH及VL對添加至人類及變異體人類IgG1、IgG2及IgG4之重鏈

恆定結構域(CH1-鉸鏈-CH2-CH3)，其序列示於圖10中，且 λ 或 κ 之輕鏈恆定結構域(CL)亦示於圖10中。在一些實施例中，本發明提供包含Fab之組合物，該Fab包括本文所闡述之抗CD38結合結構域。重鏈可變區(含有vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3)之C末端連接至重鏈之CH1結構域之N末端，且輕鏈可變區(含有vlCDR1、vlCDR2及vlCDR3)之C末端連接至輕鏈恆定結構域之N末端。恆定 λ 或 κ 結構域以及本文所闡述之CH1結構域及輕鏈恆定結構域之變異體可用於本發明中。

【0146】 適宜重鏈恆定結構域包括(但不限於)圖10中所繪示之彼等結構域。

【0147】 在一些實施例中，抗體包含帶有CD38TM1之VH及VL之重鏈(VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。在該等實施例中，恆定重鏈結構域可來自如圖10中所繪示之人類及變異體IgG1、IgG2及IgG4。

【0148】 在一些實施例中，VH (SEQ ID NO:9)係由選自由SEQ ID NO:39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群之重鏈恆定區製得，且VL (SEQ ID NO:13)係由選自SEQ ID NO:51及52之恆定輕鏈結構域製得。

【0149】 在一些實施例中，抗體包含帶有CD38TM2之VH及VL之重鏈(VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。在該等實施例中，恆定重鏈結構域可來自如圖10中所繪示之人類及變異體IgG1、IgG2及IgG4。

【0150】 在一些實施例中，VH (SEQ ID NO:17)係由選自由SEQ ID NO:39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群之重鏈恆定區製得，且VL (SEQ ID NO:21)係由選自SEQ ID NO:51及52之恆定輕鏈結構域製得。

【0151】 在一些實施例中，抗體包含帶有CD38TM3之VH及VL之重鏈(VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。在該等實施例中，恆定重鏈結構域可來自如圖10中所繪示之人類及變異體IgG1、IgG2及IgG4。

【0152】 在一些實施例中，VH (SEQ ID NO:1)係由選自由SEQ ID NO:39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群之重鏈恆定區製得，且VL (SEQ ID NO:5)係由選自SEQ ID NO:51及52之恆定輕鏈結構域製得。

【0153】 在一些實施例中，抗體包含帶有CD38TM4之VH及VL之重鏈(VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。在該等實施例中，恆定重鏈結構域可來自如圖10中所繪示之人類及變異體IgG1、IgG2及IgG4。

【0154】 在一些實施例中，VH (SEQ ID NO:1)係由選自由SEQ ID NO:39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群之重鏈恆定區製得，且VL (SEQ ID NO:25)係由選自SEQ ID NO:51及52之恆定輕鏈結構域製得。

【0155】 在一些實施例中，抗體包含帶有CD38TM5之VH及VL之重鏈(VH-CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。在該等實施例中，恆定重鏈結構域可來自如圖10中所繪示之人類及變異體IgG1、IgG2及IgG4。

【0156】 在一些實施例中，VH (SEQ ID NO:53)係由選自由SEQ ID NO:39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50組成之群之重鏈恆定區製得，且VL (SEQ ID NO:57)係由選自SEQ ID NO:51及52之恆定輕鏈結構域製得。

【0157】 如下文所概述之抗體之Fc區可引入其他取代。

3. 納入融合蛋白中

【0158】 在一些實施例中，本發明之抗CD38結合結構域可納入融合蛋白中，諸如美國申請案第14/774,130號、第14/965,882號、第15/114,487號、第15/114,474號、第15/125,126號、第15/125,142號及第15/317,892號及美國臨時申請案第62/795,633號、第62/945,107號及第62/945,106號中所概述，諸如圖9中所示。

4. 抗體工程改造

【0159】 抗CD38結合結構域及包含此等抗CD38結合結構域之組合物可經修飾或經工程改造，以藉由胺基酸取代改變胺基酸序列。如本文所論述，可進行胺基酸取代以改變CDR對蛋白質之親和力(例如人類及/或食蟹猴CD38，包括增加及降低結合二者)，以及改變抗原結合結構域及抗體之其他功能性質。

【0160】 另外，在一些實施例中，抗體之Fc區可經工程改造以包括修飾，通常以改變抗體之一或多種功能性質，諸如血清半衰期、補體結合、Fcγ受體結合及/或抗原依賴性細胞毒性。此外，根據本發明之至少一些實施例，抗原結合結構域及抗體可經化學修飾(例如，可將一或多個化學部分連接至抗原結合結構域及抗體)或經修飾以改變其糖基化，或改變該抗原結合結構域及該抗體之一或多種功能性質。此等實施例進一步闡述於下文中。Fc區中之殘基編號係Kabat之EU索引之編號。

【0161】 在一個實施例中，鉸鏈區經修飾使得鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數量改變，例如增加或減少。Bodmer等人在美國專利第5,677,425號中進一步闡述此方法。改變CH1鉸鏈區中半胱胺酸殘基之數量以(例如)促進輕鏈及重鏈之組裝或增加或降低抗體之穩定性。

【0162】 在另一實施例中，抗體可經修飾以消除活體內Fab臂交

換，尤其是在使用IgG4恆定結構域時。具體而言，此過程涉及其他IgG4抗體之間的IgG4半分子(一條重鏈加上一條輕鏈)之交換，從而有效地產生功能上單價之雙特異性抗體。重鏈之鉸鏈區及恆定結構域之突變可消除此交換(參見Aalberse, RC, Schuurman J., 2002, *Immunology* 105:9-19)。如本文所概述，本發明中尤其有用之突變係在IgG4恆定結構域背景中之S241P (Kabat編號，S228P EU編號)。本發明中可使用IgG4，此乃因其不具有顯著之效應功能，且因此用於阻斷受體結合至其配位體而不會耗竭細胞。

【0163】 在一些實施例中，可在Fc區中進行胺基酸取代，通常以用於改變與FcγR受體之結合。可進行多個有用之Fc取代以改變與一或多種FcγR受體之結合。使結合增加以及使結合降低之取代可係有用的。舉例而言，已知與FcγRIIIa之結合增加通常產生增加之ADCC (抗體依賴性細胞介導之細胞毒性；此係細胞介導之反應，其中表現FcγR之非特異性細胞毒性細胞識別靶細胞上之結合抗體且隨後引起靶細胞溶解)。類似地，在一些情況下，與FcγRIIb (抑制性受體)之結合降低亦可係有益的。本發明中可使用之胺基酸取代包括美國第11/124,620號(具體而言圖41)及美國專利第6,737,056號中所列示之彼等取代，該兩者均係以全文引用的方式且特定而言關於其中所揭示之變異體明確地併入本文中。

【0164】 另一實例中，Fc區經修飾以增加抗體介導抗體依賴性細胞毒性(ADCC)之能力及/或增加抗體對Fcγ受體之親和力，及/或增加FcRn結合，其係藉由修飾以下位置之一或多個胺基酸來實施：238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、

295、296、298、301、303、305、307、309、312、315、320、322、324、326、327、329、330、331、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438或439。Presta在PCT公開案WO 00/42072中進一步闡述此方法。此外，已對人類IgG1上針對FcγRI、FcγRII、FcγRIII及FcRn之結合位點進行定位，且已闡述具有改良結合之變異體(參見Shields, R. L.等人(2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604)。位置256、290、298、333、334及339處之特異性突變顯示改良與FcγRIII之結合。另外，以下組合突變體顯示改良FcγRIII結合：T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224A及S298A/E333A/K334A。此外，諸如M252Y/S254T/T256E或M428L/N434S之突變改良與FcRn之結合且延長抗體循環半衰期(參見Chan CA及Carter PJ (2010) *Nature Rev Immunol* 10:301-316)。

【0165】另外，本發明之抗體經修飾以延長其生物半衰期。多種方法係可行的。舉例而言，如頒予Ward之美國專利第6,277,375號中所闡述，可引入以下突變中之一或多者：T252L、T254S、T256F。或者，為延長生物半衰期，如Presta等人在美國專利第5,869,046號及第6,121,022號中所闡述，抗體可在CH1或CL區內經改變以含有取自IgG Fc區之CH2結構域的兩個環之補救受體結合抗原決定基。延長血清半衰期之其他突變揭示於美國專利第8,883,973號、第6,737,056號及第7,371,826號中，且包括428L、434A、434S及428L/434S。

【0166】在另一實施例中，修改抗體之糖基化。舉例而言，可製備無糖基化抗體(亦即抗體缺少糖基化)。可改變糖基化以(例如)增加抗體對

抗原之親和力或降低效應功能(諸如ADCC)。此等碳水化合物修飾可藉由(例如)改變抗體序列內之一或多個糖基化位點(例如N297)來達成。舉例而言，可進行一或多個胺基酸取代以消除一或多個可變區框架糖基化位點，藉此消除該位點處之糖基化，其中在一些實施例中可使用丙胺酸替代。

【0167】 另外或或者，可製備具有經改變糖基化類型之抗體，諸如具有降低量之岩藻糖基殘基之低岩藻糖基化抗體或具有增加之平分型GlcNac結構之抗體。已證實，此等經改變之糖基化模式增加抗體之ADCC能力。此等碳水化合物修飾可藉由(例如)在具有經改變之糖基化機構之宿主細胞中表現抗體來達成。此項技術中已闡述具有經改變糖基化機構之細胞且其可用作宿主細胞，該等宿主細胞用以表現根據本發明之至少一些實施例之重組抗體以藉此產生具有經改變糖基化之抗體。例如，參見美國專利公開案第20040110704號及WO 2003/035835。

【0168】 本發明所涵蓋之對本文抗體之另一修飾係聚乙二醇化或添加其他水溶性部分、通常聚合物，例如以延長半衰期。如此項技術中所已知，抗體可經聚乙二醇化以(例如)延長抗體之生物(例如血清)半衰期。

【0169】 除為了改變對FcγR及/或FcRn之結合親和力及/或延長活體內血清半衰期所進行之取代以外，亦可進行其他抗體修飾，如下文所進一步詳細闡述。

【0170】 在一些情形中，進行親和力成熟。有時將CDR中之胺基酸修飾稱為「親和力成熟」。「親和力成熟」抗原結合結構域或抗體係在一或多個CDR中具有一或多個改變之抗原結合結構域或抗體，與不具有彼等改變之親代相比，該等改變使得該抗原結合結構域或抗體對抗原之親和力有所改良。在一些情形中，降低抗體對其抗原之親和力可係合意的。可進

行親和力成熟以使抗原結合結構域或抗體對抗原之結合親和力與「親代」抗體相比增加至少約10%至50-100-150%或更多或1至5倍。較佳之親和力成熟抗原結合結構域或抗體對抗原將具有奈莫耳或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗體係藉由已知程序來產生。

【0171】 在一些實施例中，在本發明之CD38結合結構域之一或多個CDR中進行一或多個胺基酸修飾。一般而言，在任何單一CDR中僅1個或2個或3個胺基酸經取代，且在6個CDR之集合(例如vhCDR1-3及vlCDR1-3)內通常進行不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個變化。然而，應瞭解，任一CDR中無取代、1個、2個或3個取代之任一組合可獨立地且視情況地與任一其他取代組合。

【0172】 或者，可在本發明之CD38結合結構域之一或多個CDR中進行胺基酸修飾，該等修飾係「沉默」的，例如其不會顯著地改變抗原結合結構域或抗體對抗原之親和力。可出於多種原因進行該等修飾，包括最佳化表現(如可對編碼本發明之抗原結合結構域或抗體之核酸進行修飾)。

F. 編碼抗體之核酸

【0173】 亦提供編碼抗CD38結合結構域及包含此等抗原結合結構域之組合物之核酸組合物，以及含有該等核酸之表現載體及經該等核酸及/或表現載體組合物轉型之宿主細胞。如熟習此項技術者應瞭解，由於遺傳密碼之簡併性，本文所繪示之蛋白質序列可由任何數量之可能核酸序列編碼。

【0174】 編碼包含抗CD38結合結構域之組合物之核酸組合物將取決於組合物之形式。含有兩條重鏈及兩條輕鏈之傳統四聚體抗體係由兩種不同核酸編碼，一種編碼重鏈且一種編碼輕鏈。如此項技術中所已知，可

將該等核酸置於單一表現載體或兩個表現載體中，轉型至宿主細胞中，在此其得以表現以形成本發明之抗體。在一些實施例中，例如當使用scFv構築體時，通常使用編碼重鏈可變區-連接體-輕鏈可變區之單一核酸，其可插入至表現載體中以供轉型至宿主細胞中。可將核酸置入含有適當轉錄及轉譯控制序列之表現載體中，該等控制序列包括(但不限於)信號及分泌序列、調控序列、啟動子、複製起點、選擇基因等。

【0175】 用於表現根據本發明之至少一些實施例之重組抗體之較佳哺乳動物宿主細胞包括中國倉鼠卵巢(CHO細胞)、PER.C6、HEK293及如此項技術中所已知之其他細胞。

【0176】 為產生scFv基因，將編碼VH及VL之DNA片段可操作地連接至編碼撓性連接體、例如編碼胺基酸序列GGGGS及如本文所論述之其他序列之另一片段，使得VH及VL序列可表現為鄰接單鏈蛋白質，其中VL及VH區由撓性連接體連結。

G. 調配物

【0177】 可將用於實踐前述方法之治療組合物調配成醫藥組合物，其包含適於期望遞送方法之載劑。適宜載劑包括在與治療組合物組合時保持治療組合物之治療功能且通常不與患者之免疫系統反應之任何材料。實例包括(但不限於)多種標準醫藥載劑中之任一者，諸如無菌磷酸鹽緩衝鹽水溶液、抑菌水及諸如此類(通常參見Remington's Pharmaceutical Sciences第16版，A. Osal.編輯，1980)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒且可包括緩衝劑。

【0178】 包含本發明之抗CD38結合結構域或抗體之醫藥組合物可經調配以用於任一適宜投與途徑及方式，包括(但不限於)靜脈內輸注。

【0179】 對於靜脈內輸注而言，在一些實施例中，將包含本發明之抗CD38結合結構域或抗體之醫藥組合物調配於含有低溫保護劑及表面活性劑之水性緩衝溶液中。在一些實施例中，將包含本發明之抗CD38結合結構域或抗體之醫藥組合物調配於含有蔗糖作為低溫保護劑及聚山梨醇酯80作為表面活性劑之檸檬酸鈉水性緩衝溶液中且將pH維持在4.8-5.2。在一些實施例中，將包含本發明之抗CD38結合結構域或抗體之醫藥組合物調配於含有200 mM蔗糖及0.02%體積/體積聚山梨醇酯80之20 mM檸檬酸鈉緩衝液(pH 5.0)中。例示性調配物列示如下：

成分	每mL之量	功能
包含抗CD38結合結構域或抗體之組合物	0.50 mg	活性成分
檸檬酸鈉二水合物	3.82 mg	緩衝劑，共軛鹼
檸檬酸一水合物	1.47 mg	緩衝劑，酸
蔗糖	68.4 mg	低溫保護劑
聚山梨醇酯80	0.2 mg	表面活性劑穩定劑
注射用水(WFI)	補足至1 mL	溶劑
氫氧化鈉	根據需要將pH調整至4.8至5.2	鹼，調整pH
鹽酸	根據需要將pH調整至4.8至5.2	酸，調整pH

【0180】 本發明之醫藥組合物之調配物可便捷地以單位劑型呈現，且可藉由製藥技術中所熟知之任何方法來製備。以此形式，可將組合物分成含有適當量之活性組分之單位劑量。

【0181】 在較佳實施例中，選擇投用量及投與頻率以治療性或預防性地有效。如此項技術中所已知，對蛋白質降解、全身與局部遞送及新蛋白酶合成之速率以及年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投與時

間、藥物相互作用及病狀之嚴重程度之調整可係必要的，且其可由熟習此項技術者利用常規實驗來確定。

H. 使用抗體之方法

【0182】 抗CD38結合結構域及包含本發明之此等抗CD38結合結構域之組合物可用於多種診斷性及治療性應用中。

1. 診斷用途

【0183】 抗CD38結合結構域及包含本發明之此等抗CD38結合結構域之組合物可用於表現CD38之癌症之活體外或活體內診斷中，包括使過表現CD38之腫瘤成像。

【0184】 通常，可以若干方式進行診斷。在一個實施例中，使來自患者之組織(諸如生檢樣品)與通常經標記之抗CD38抗體接觸，使得該抗體結合至內源性CD38。將來自標記之信號水準與來自同一患者或參考樣品之正常非癌性組織之信號水準進行比較，以確定表現CD38之癌症之存在或不存在。生檢樣品可來自實體腫瘤、血液樣品(對於淋巴瘤及白血病，諸如多發性骨髓瘤、ALL、T細胞淋巴瘤等)。一般而言，在此實施例中，抗CD38抗體經(例如)螢光團或其他光學標記進行標記，其使用螢光計或此項技術中所熟知之其他光學偵測系統來偵測。

【0185】 在另一實施例中，使經標記之二級抗體與樣品接觸，例如使用來自不同哺乳動物(小鼠、大鼠、兔、山羊等)之抗人類IgG抗體以形成如此項技術中已知之夾心分析。或者，可直接標記(亦即生物素)抗CD38抗體，且可藉由此項技術中針對標記劑之二級抗體來進行偵測。

【0186】 一旦觀察到CD38之過表現，則可利用投與抗CD38抗原結合結構域或包含如本文所概述之本發明抗CD38結合結構域之組合物進行

治療。

【0187】 在其他實施例中，進行活體內診斷。通常，在此實施例中，將抗CD38抗體(包括抗體片段)注射至患者中且進行成像。在此實施例中，舉例而言，抗體通常經光學標記或MRI標記進行標記，諸如釷螯合物，亦即mAb (包括片段)之放射性標記。

【0188】 用於診斷之尤其可用抗體包括(但不限於)所列舉之抗體，或利用含有變異體序列之CDR之抗體，或與本文所闡述之任一抗體競爭結合之彼等抗體。

【0189】 在許多實施例中，診斷性抗體經標記。本文中之「經標記」意指本文所揭示之抗體連接有一或多種元件、同位素或化合物，以使得能夠在篩選或診斷程序中進行偵測。一般而言，標記屬於若干類別：a) 免疫標記，其可係作為由抗體識別之融合伴侶納入之抗原決定基，b) 同位素標記，其可係放射性或重同位素，c) 小分子標記，其可包括螢光及比色染料，或能夠進行其他標記方法之分子(諸如生物素)，及d) 容許進行身體成像之標記，諸如顆粒(包括用於超音波標記之氣泡)或順磁性標記。如此項技術中所已知，可在任何位置將標記納入至抗體中且可在蛋白質表現期間在活體外或活體內納入。

【0190】 可藉由投與容許進行如下文所闡述之全身成像之診斷性抗體在活體內進行診斷，或在活體外對取自患者之樣品進行診斷。本文中之「樣品」包括任何數量之物質，包括(但不限於)體液(包括(但不限於)血液、尿液、血清、淋巴、唾液、肛門及陰道分泌物、汗液及精液)，以及諸如源自相關組織生檢之組織樣品。

【0191】 另外，如下文所概述，關於CD38之蛋白質表現水準之資

訊可用於確定應向患者投與哪些抗體。

2. 疾病治療

【0192】 抗CD38結合結構域及包含本發明之此等抗CD38結合結構域之組合物可尤其用於治療有需要之個體或人類患者中可能由CD38過表現介導、調控或以其他方式受其影響之疾病、病症及/或病狀。治療包含向個體或患者投與治療有效量之包含本發明之抗CD38結合結構域之組合物。本發明之某些實施例係用於治療或預防與CD38過表現相關之癌症或免疫病症的包含本發明之抗CD38結合結構域之組合物。在一些實施例中，欲使用本發明之此方法治療之疾病、病症或病狀係含有CD38過表現細胞之造血系統癌症，諸如多發性骨髓瘤，且更通常係與CD38表現細胞之生長控制喪失相關之病狀。除多發性骨髓瘤以外，CD38亦在許多其他造血系統惡性病中及源自各種造血系統惡性病之細胞株中上調，該等造血系統惡性病係諸如非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、柏基特淋巴瘤(BL)、B慢性淋巴球性白血病(B-CLL)、B及T急性淋巴球性白血病(ALL)、T細胞淋巴瘤(TCL)、急性骨髓性白血病(AML)、毛細胞白血病(HCL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)及慢性骨髓性白血病(CML)。

【0193】 在一些實施例中，抗CD38結合結構域及/或包含本發明之此等抗CD38結合結構域之組合物與現有抗CD38抗體(例如達雷木單抗)組合使用，以供治療與CD38過表現相關之癌症或免疫病症，諸如多發性骨髓瘤。在一些實施例中，抗CD38結合結構域及/或包含本發明之此等抗CD38結合結構域之組合物用於治療與CD38過表現相關之患者，諸如多發性骨髓瘤患者，其已暴露於抗CD38抗體(諸如達雷木單抗)。在一些實施例中，抗CD38結合結構域及/或包含本發明之此等抗CD38結合結構域之

組合物用於治療與CD38過表現相關之患者，諸如多發性骨髓瘤患者，其用現有抗CD38抗體(例如達雷木單抗)治療失敗。在一些實施例中，抗CD38結合結構域及/或包含此等抗CD38結合結構域之組合物與現有抗CD38抗體組合使用以用於治療與CD38過表現相關之疾病，諸如多發性骨髓瘤，其中該等抗CD38結合結構域結合至CD38上與現有抗CD38抗體所結合之抗原決定基不同之抗原決定基。

VI. 實例

【0194】 現大概闡述本發明，參照以下實例將更易於理解本發明，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例之目的而包括在內，且不意欲限制本發明。

A. 實例1：抗CD38抗原結合純系結合至人類及食蟹猴CD38

1. 抗CD38抗原結合純系結合至表現CD38之細胞

【0195】 將抗CD38抗原結合純系格式化為人類IgG1且分析其與CD38蛋白之結合。使表現人類CD38之人類多發性骨髓瘤細胞MOLP-8及表現重組食蟹猴CD38之細胞與100 nM濃度之抗CD38抗體或僅二級抗體之對照一起培育。使用螢光團結合之抗人類IgG二級抗體偵測與CD38結合之抗體。接著藉由流式細胞術分析細胞，且使用抗CD38抗體之平均螢光強度(MFI)與僅二級抗體之對照進行比較來計算相對於背景之倍數(fold-over-background, FOB)。抗CD38結合純系結合至人類及食蟹猴CD38二者，且來自純系CD38TM3、CD38TM1及CD38TM2、CD38TM5及CD38TM6之例示性數據示於表2中。

表2

純系	人類CD38 (FOB)	食蟹猴CD38 (FOB)
CD38TM3	212.2	528.2
CD38TM1	397.1	1920.1
CD38TM2	39.6	271.6
CD38TM5	550.1	104.5
CD38TM6	104.1	176.1

2. 抗CD38抗原結合純系結合至經純化之CD38

【0196】 亦測試抗CD38抗原結合純系與經純化之人類及食蟹猴CD38分子之結合。將抗CD38抗原結合純系格式化為scFv，接著將其融合至志賀毒素A亞單元以產生CD38靶向分子。對於每一抗CD38 scFv，使重鏈可變區(VH)經由GGGGS連接體融合至輕鏈可變區(VL)之N末端或C末端。該測試中亦包括與志賀毒素A亞單元融合之參考抗CD38結合純系(CD38靶向參考分子編號1-SLTA，或CD38TR1-SLTA)，以及與志賀毒素A亞單元融合之經修飾之抗CD38結合純系CD38TM4，其在CD38TM3之輕鏈框架區中含有胺基酸取代以使得能夠藉由蛋白質L層析進行純化。所測試之抗CD38/志賀毒素融合蛋白之胺基酸序列係：SEQ ID NO:40 (CD38TM1-SLTA)、SEQ ID NO:41 (CD38TM2-SLTA)、SEQ ID NO:42 (CD38TM3-SLTA)、SEQ ID NO:43 (CD38TM4-SLTA)及SEQ ID NO:44 (CD38TR1-SLTA)。

【0197】 簡言之，於PBS中將Nunc maxisorp板在4°C下用重組人類或食蟹猴CD38包被隔夜。洗滌各孔並封閉，且接著與CD38靶向分子之連續稀釋液一起培育。藉由兩步法偵測結合至孔之CD38靶向分子，該方法包括偵測志賀毒素結構域之鼠類單株抗體，及接著結合抗小鼠辣根過氧化物酶(HRP)之二級抗體。藉由Ultra TMB ELISA受質(Thermo Fisher)偵

測HRP活性，且在450 nM下讀取吸光度。

【0198】 抗CD38抗原結合純系CD38TM1、CD38TM2、CD38TM3及CD38TM4結合至人類及食蟹猴CD38二者。相比之下，CD38TR1僅結合至人類CD38。以與志賀毒素A亞單元(SLTA)之scFv融合物之格式測試每一抗CD38結合純系之結合，如圖2A至圖3B及圖3A至圖3B中所示。CD38TM4衍生自CD38TM3且保持CD38TM3之CD38結合能力。計算呈與SLTA之scfv融合物格式的抗CD38抗原結合純系之結合親和力，且示於表3中。

表3.

CD38靶向分子	CD38結合之K _D (ng/mL)	
	人類CD38	食蟹猴CD38
CD38TM2-SLTA	10.6	644
CD38TM3-SLTA	13.3	247
CD38TM4-SLTA	16.4	670
CD38靶向參考分子編號1 (CD38TR1)-SLTA	7.7	無結合

B. 實例2：抗CD38結合純系之親和力測定

【0199】 實施細胞結合親和力分析以對抗CD38結合純系對CD38表現細胞之結合親和力進行定量。將表現人類CD38之MOLP-8細胞以大約二百萬個細胞/mL之活細胞濃度懸浮於1% FBS/PBS中。將格式化為IgG1之抗CD38結合純系在6孔板上於PBS中跨各孔進行連續稀釋(自102 nM至24.95 pM進行2倍稀釋)。每次滴定之最後一個孔僅含有PBS。接著將細胞懸浮液及額外PBS添加至每一孔，使得每一孔含有300 µL之最終體積及大約100,000個細胞。將板在4°C下置於板振盪器中并保持5小時，之後在4°C下用PBS將每一孔中之細胞洗滌3次。接著將200 µl之99 nM Cy5山羊

抗人類IgG Fc特異性多株抗體(Jackson ImmunoResearch Laboratories，編號109-175-008)添加至每一孔，且將板在4°C下振盪30分鐘。在4°C下用PBS再次將細胞洗滌兩次，且接著藉由FACSCanto™ II HTS流式細胞儀進行分析。針對含有唯一抗體濃度之每一孔量測5000個事件之平均螢光強度(MFI)，且利用Scientist 3.0軟體非線性地擬合隨抗體濃度而變之MFI圖，使用以下方程式估計抗原結合親和力 K_D ：

$$F=p[(K_D+LT+n(M))-\{(K_D+LT+n(M))^2-4n(M)(LT)\}^{1/2}]/2+B$$

其中F係MFI，LT係相當於抗體分子濃度2倍之總抗體結合位點濃度，p係將任意螢光單位與結合抗體相關聯之比例常數，M係以莫耳濃度計之細胞濃度且基於300 μl中100,000個細胞計為0.553 fM，n係每個細胞之受體數量，B係背景信號，且 K_D 係平衡解離常數。

【0200】對於每一抗體滴定曲線，當P、n、B及 K_D 在非線性分析中自由浮動時，獲得 K_D 之估計值。關於上文方程式之詳細推導，參見Drake及Klakamp (2007)，「A rigorous multiple independent binding site model for determining cell-based equilibrium dissociation constants」，J. Immunol. Methods 318: 157-62，其係以引用的方式併入本文中。表4列示抗CD38抗體純系之所量測 K_D 。使用抗體結合位點濃度(2×分子濃度)進行非線性曲線擬合。

表4

純系	K_D (M)
CD38TM3	1.9E-09
CD38TM1	3.2E-08
CD38TM2	3.4E-08
CD38TM5	3.4E-08
CD38TM6	4.6E-09

C. 抗CD38抗原結合純系之抗原決定基定位

【0201】為藉由抗CD38抗原結合純系鑑別CD38細胞外結構域(ECD)上之接觸殘基，Integral Molecular實施抗原決定基定位。抗原決定基係藉由散彈槍誘變來定位，該散彈槍誘變係一種具有丙胺酸掃描及額外突變以將來自人類之胺基酸變為食蟹猴殘基(若適當)之標準分析設置。簡言之，使野生型或突變型人類CD38 ECD在HEK293細胞之細胞表面上表現，且接著藉由流式細胞術將某些胺基酸突變時相關抗CD38抗原結合純系結合CD38 ECD之能力與同一抗CD38抗原結合純系與野生型CD38 ECD之結合進行比較。利用一系列亦靶向CD38之對照分子控制分析之影響分子表現或一般摺疊之突變。表5將與具有特定突變之表面表現的CD38 ECD蛋白之結合顯示為與野生型CD38結合之百分比。粗體標記之值指示對於抗CD38抗原結合純系之結合及表面可及性(基於已公佈之CD38結構)至關重要之胺基酸。

表5.

人類CD38 ECD		CD38TM1	CD38TM2	CD38TM4	CD38T M3	CD38TR1	達雷木 單抗
胺基 酸位 置	突變	平均野生 型%	平均野生 型%	平均野生 型%	平均野 生型%	平均野生 型%	平均野 生型%
78	R78A	2%	3%	106%	130%	80%	52%
81	D81A	8%	9%	109%	143%	128%	292%
119	C119A	108%	108%	12%	26%	83%	85%
124	L124A	84%	92%	23%	43%	259%	169%
201	C201A	90%	58%	4%	5%	130%	109%
216	F216A	89%	74%	18%	29%	25%	140%
230	L230A	72%	111%	7%	19%	17%	64%
254	C254A	48%	81%	7%	38%	46%	67%
262	L262A	68%	97%	12%	32%	33%	83%

272	Q272A	145%	135%	68%	119%	191%	167%
272	Q272R	105%	101%	71%	106%	14%	162%
273	F273A	157%	117%	89%	135%	10%	197%
274	S274F	93%	134%	101%	89%	155%	27%
274	S274F	150%	124%	80%	139%	74%	14%
275	C275A	18%	37%	0.3%	17%	14%	18%

【0202】 抗CD38抗原結合純系CD38TM1及CD38TM2在人類CD38上共有相同的關鍵接觸殘基(R78及D81)。人類CD38上CD38TM5之關鍵殘基包括R78、H79及D81 (數據未顯示)。人類CD38上CD38TM3之關鍵殘基包括F216、L262、L124、C201、L230、C254及S275。人類CD38上CD38TM4之關鍵殘基包括F216、L262、C201、L230、C254及S275。圖4顯示CD38TM3之關鍵殘基之位置，包括以紅色顯示之表面可及接觸殘基F216、L262；以紫色顯示之關鍵結構殘基L124、C230；及以灰色顯示之參與二硫鍵對C119/C201及LC254/C275之關鍵結構殘基。

【0203】 與達雷木單抗相比，CD38TM1、CD38TM2及CD38TM5結合人類CD38上之非重疊性抗原決定基殘基。CD38TM6與達雷木單抗結合人類CD38上重疊之抗原決定基殘基。CD38TM3及CD38TM4結合人類CD38上與CD38TR1及達雷木單抗部分地重疊之抗原決定基。CD38TR1結合至人類CD38上包括F216、L262、Q272及F273在內之抗原決定基。達雷木單抗結合至人類CD38上包括F274及F275在內之抗原決定基。

【0204】 純系CD38TM4及/或CD38TM3與參考分子CD38TR1及很可能達雷木單抗在人類CD38上結合部分重疊之抗原決定基。圖4顯示人類CD38上CD38TM4之關鍵殘基之位置(以紅色顯示之表面可及接觸殘基F216、L262；以紫色顯示之關鍵結構殘基L124、C201；及以灰色顯示之參與二硫鍵對C119/C201及LC254/C275之關鍵結構殘基)。

【0205】 在包括達雷木單抗、HB-7 (Santa Cruz，目錄號：sc-18858)、AT13-5 (Thermo Fisher，目錄號：MA5-16578)及OKT-10 (Sigma，目錄號：87021903)之現有CD38抗體存在下，測試抗CD38抗原結合純系與CD38之結合。如上文所闡述將CD38TM2、CD38TM1及CD38TM3格式化為scFv且融合至志賀毒素A亞單元。將MOLP-8細胞與20 µg/ml之現有抗CD38抗體(約130 nM)或對照分子(僅志賀毒素A亞單元)一起培育70分鐘。接著添加0.5 µg/ml之抗CD38/志賀毒素融合分子(約5 nM)且與細胞一起培育48小時。使用識別志賀毒素A亞單元之一級抗體及FITC結合之抗IgG二級抗體、隨後進行流式細胞術來偵測結合至CD38之抗體。在減去來自僅二級抗體對照之信號後計算抗CD38抗原結合純系之平均螢光強度(MFI)。

【0206】 如圖5A及5B中所示，呈scFv SLTA融合蛋白格式之CD38TM1及CD38TM2能夠在達雷木單抗、HB-7、AT13-5及OKT-10存在下結合至CD38，此指示其結合至CD38上與達雷木單抗、HB-7、AT13-5及OKT-10所結合之抗原決定基不同之抗原決定基。呈scFv SLTA融合蛋白格式之CD38TM3能夠在OKT-10存在下、但不會在達雷木單抗、HB-7及AT13-5存在下結合至CD38，此指示CD38TM3結合至CD38上與OKT-10所結合之抗原決定基不同之抗原決定基，且CD38TM3與達雷木單抗、HB-7及AT13-5共有或部分地共有CD38上之抗原決定基。

【0207】 亦測試抗CD38抗原結合純系中與CD38之競爭性結合。如上文所闡述將CD38TM2、CD38TM1及CD38TM3格式化為scFv且融合至志賀毒素A亞單元。將MOLP-8細胞與20 µg/ml之抗CD38結合純系(約400 nM)或對照分子(僅志賀毒素A亞單元)一起培育70分鐘。接著添加0.5

$\mu\text{g/ml}$ 呈scFv SLTA融合蛋白格式之抗CD38抗原結合純系且與細胞一起培育48小時。藉由識別志賀毒素A亞單元之一級抗體及FITC結合之抗IgG二級抗體、隨後進行流式細胞術來偵測CD38結合。在減去來自僅二級抗體對照之信號後計算抗CD38抗原結合純系之平均螢光強度(MFI)，且繪製為自僅志賀毒素A亞單元作為對照量測之MFI百分比。如圖5C及5D中所示，CD38TM1及CD38TM2以競爭性方式結合至CD38，此與其結合至CD38上相同抗原決定基之事實一致。CD38TM3與CD38TM1及CD38TM2以半競爭性方式結合至CD38。

D. 抗CD38抗體誘導CDC及ADCC

【0208】 將抗CD38結合純系格式化為人類IgG1，且測試其誘導補體依賴性細胞毒性(CDC)及抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)之能力。

【0209】 對於CDC分析，在黑色96孔平底組織培養板中將MOLP-8細胞以10,000個細胞/孔之密度平鋪於50 μL 完全培養基(補充有10%胎牛血清之RPMI)中。將50 μL 抗CD38抗體(9 $\mu\text{g/ml}$)、對照IgG1抗體(9 $\mu\text{g/ml}$)或僅培養基添加至每一孔且在室溫(RT)下培育10 min。將不同量(2-15 μL)之經純化兔補體(目錄號CL 3441 Cedarlane Laboratories, Canada)添加至每一孔，對照孔除外。在37°C下培育1小時後，將板置於室溫，向每一孔添加100 μL 之cell titer CytoTox Glo™試劑(Promega G7571/G7573)，將板振盪5至7分鐘，且在EnVision® (Perkin Elmer)發光讀板儀上讀取發光。測試條件為：僅細胞；細胞+補體；細胞+ IgG1對照+補體；細胞+抗體+補體。使用以下方程式計算CDC%： $100 - (\text{RLUT}/\text{RLUC}) \times 100$ ，其中RLUT係測試樣品之相對發光單位且RLUC係

僅含有補體之樣品之相對發光單位。該分析以一式三份進行，且使用PRISM軟體實施統計學分析。

【0210】為量測ADCC，使用MOLP-8細胞作為靶細胞。藉由Ficoll-Plaque™分離自從Stanford Blood Center (Palo Alto, Calif.)獲得之膚色血球層或LRS分離出外周血單核細胞(PBMC)作為效應細胞。利用於PBS中之2% FBS將試樣以1:3稀釋。使15 mL Ficoll-Plaque™ (GE Healthcare)在35 mL經稀釋試樣下方輕輕地分層，且在1800 rpm (無制動)下離心25分鐘。收集含有PBMC之渾濁中間相，於2% FBS/PBS中洗滌3次且在10% DMSO/FBS中冷凍成每個等分試樣 50×10^6 個細胞/mL之等分試樣。在使用之前，將PBMC之冷凍等分試樣解凍且於10% FBS/RPMI + 5 ng/mL重組人類IL2 (R & D systems編號202-IL)中以 2×10^6 個細胞/mL培養隔夜。

【0211】對於ADCC分析，所有步驟均係在完全培養基中實施。在96孔板中，每孔平鋪5000個靶細胞，且將50 μ L抗CD38抗體(10 μ g/ml)、對照IgG1 (10 μ g/ml)或僅培養基添加至每一孔。接著將50 μ L人類效應PBMC以介於1:25至1:50之間的靶標:效應(T:E)細胞比率添加至各孔。將板在800 rpm下短暫離心30秒以使所有細胞緊密貼近。在37°C下培育4小時後，將板在1100 rpm下離心5分鐘且將100 μ L上清液轉移至白板。將100 μ L CytoTox Glo™試劑(Promega目錄號G9292)添加至上清液，且接著將板在室溫下振盪20-30分鐘。在EnVision® (Perkin Elmer)發光讀板儀上讀取發光，且使用以下方程式計算特異性溶解之百分比： $(RLUT/RLUE/T)/(RLUL/RLUE/T) \times 100$ ，其中RLUT係測試樣品之相對發光單位且RLUE/T係僅含有靶細胞及效應細胞之樣品之相對發光單位，且

RLUL係經Triton X-100溶解的細胞之相對發光單位。該分析以一式三份進行，且使用PRISM軟體實施統計學分析。

【0212】 抗CD38抗體純系所誘導之CDC及ADCC百分比示於表6中。所有抗CD38抗體純系均能夠誘導針對CD38表現細胞之CDC及ADCC。

表6

純系	CDC% (平均值)	ADCC% (平均值)
CD38TM3	16.3	49.2
CD38TM1	15.0	29.0
CD38TM2	7.2	31.8
CD38TM5	4.7	35.2
CD38TM6	34.3	50.4

E. 自CD38TM3衍生CD38TM4

【0213】 CD38TM3之VH及VL不結合至標準單株抗體純化樹脂(蛋白質A或蛋白質L)，且其係使用His標籤及IMAC管柱進行純化(圖11A顯示以呈scFv-SLTA融合蛋白格式之CD38TM3之純化作為實例)。為使純化更容易，藉由框架突變對CD38TM3之輕鏈(λ 輕鏈)進行修飾，使得其能夠結合至蛋白質L，從而容許在無額外標籤之情形下進行親和力純化。如圖11C中所示，CD38TM3 VL結構域之前21個胺基酸經CD38TR1 VL結構域之前22個胺基酸替代，其係衍生CD38TM4之VL結構域之 κ 輕鏈。所得CD38TM4能夠結合至蛋白質L，且因此藉由蛋白質L管柱得以純化(圖11B顯示以呈scFv-SLTA融合蛋白格式之CD38TM4之純化作為實例)。

【序列表】

<110> 日商武田藥品工業股份有限公司 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED)

<120> 抗CD38結合結構域

<130> 101588-5011-TW

<140> 109102900

<141> 2020-01-30

<150> US 62/795,855

<151> 2019-01-23

<160> 68

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 1

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

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

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Gly Pro Ser Thr Gly Phe Trp Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr
100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 2

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
15

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 3

Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr
15

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 4

Ala Arg Gly Pro Ser Thr Gly Phe Trp Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 5
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 5

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

Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30

Phe Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala
35 40 45

Leu Ile Tyr Ala Thr Asn Asn Lys Tyr Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

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

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

Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 6

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Phe Tyr
1 5

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 7

Ala Thr Asn
1

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

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 8

Leu Val Tyr Tyr Asp Gly Ala Trp
1 5

<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 9

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu His Ser Asn Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 10
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 10

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 11

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr

1 5

<210> 12
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 12

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

<210> 13
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 13

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

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

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

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

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

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

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

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 14

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 15
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 15

Gly Asn Ser
1

<210> 16
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 16

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly
1 5 10

<210> 17
<211> 119
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 17

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr 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 Glu Gly Glu Thr Ser Phe Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Trp

15

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 19

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr
15

<210> 20
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 20

Ala Arg Glu Gly Glu Thr Ser Phe Gly Leu Asp Val
1510

<210> 21
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 21

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
151015

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn
202530

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

35

40

45

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

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

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

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

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 22

Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Tyr
1 5

<210> 23
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 23

Arg Asn Asn
1

<210> 24
<211> 10
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 24

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Ser
1 5 10

<210> 25

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 25

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 Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
20 25 30

Gly Phe Tyr Pro Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Leu Ile Tyr Ala Thr Asn Asn Lys Tyr Ser Trp Thr Pro Ala Arg
50 55 60

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

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Tyr Tyr Asp
85 90 95

Gly Ala Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105 110

<210> 26

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向参考分子

<400> 26

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

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

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

Gly Val Met Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
50 55 60

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

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

Lys Ser Met Ile Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向参考分子

<400> 27

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 Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 28
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38智人

<400> 28

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
35 40 45

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

245250255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
260265270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
275280285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
290295300

<210> 29
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38智人細胞外結構域

<400> 29

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
151015

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
202530

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
354045

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
505560

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
65707580

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
859095

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala

100					105					110					
Asp	Asp	Leu	Thr	Trp	Cys	Gly	Glu	Phe	Asn	Thr	Ser	Lys	Ile	Asn	Tyr
115					120					125					
Gln	Ser	Cys	Pro	Asp	Trp	Arg	Lys	Asp	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Val	Ser
130					135					140					
Val	Phe	Trp	Lys	Thr	Val	Ser	Arg	Arg	Phe	Ala	Glu	Ala	Ala	Cys	Asp
145					150					155					160
Val	Val	His	Val	Met	Leu	Asn	Gly	Ser	Arg	Ser	Lys	Ile	Phe	Asp	Lys
165					170					175					
Asn	Ser	Thr	Phe	Gly	Ser	Val	Glu	Val	His	Asn	Leu	Gln	Pro	Glu	Lys
180					185					190					
Val	Gln	Thr	Leu	Glu	Ala	Trp	Val	Ile	His	Gly	Gly	Arg	Glu	Asp	Ser
195					200					205					
Arg	Asp	Leu	Cys	Gln	Asp	Pro	Thr	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile
210					215					220					
Ser	Lys	Arg	Asn	Ile	Gln	Phe	Ser	Cys	Lys	Asn	Ile	Tyr	Arg	Pro	Asp
225					230					235					240
Lys	Phe	Leu	Gln	Cys	Val	Lys	Asn	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Cys	Thr	Ser
245					250					255					

Glu Ile

- <210> 30
- <211> 301
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> CD38食蟹猴

<400> 30

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Val Cys Leu Gly Val Cys Leu Leu Val
20 25 30

Leu Leu Ile Leu Val Val Val Val Ala Val Val Leu Pro Arg Trp Arg
35 40 45

Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg Phe Pro Glu Thr Val
50 55 60

Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His Pro Glu Met Arg His
65 70 75 80

Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser
85 90 95

Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Val Lys
100 105 110

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

Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe
130 135 140

Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp
145 150 155 160

Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp
165 170 175

Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr
180 185 190

Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly Val Val His Val Met
195 200 205

Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Ala Leu Glu
225 230 235 240

Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln
245 250 255

Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile
260 265 270

Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys
275 280 285

Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser Gly Ile
290 295 300

<210> 31
<211> 258
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38食蟹猴細胞外結構域

<400> 31

Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
35 40 45

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

245250255

Gly Ile

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 32

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
151051

<210> 33
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 33

Gly Gly Ser
1

<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 34

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 35

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

<220>
<223> 連接體序列

<400> 35

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 36

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 37
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 37

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 38
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 連接體序列

<400> 38

Gly Ser Thr Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 39
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG1恆定區

<400> 39

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

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

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

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

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

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

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

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

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

325 330

<210> 40
<211> 526
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分-SLTA

<400> 40

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu

I863959

145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Ser Val Leu
260 265 270

Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
275 280 285

Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp
290 295 300

Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Asn
305 310 315 320

Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
325 330 335

Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu
340 345 350

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser Gly
355 360 365

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
405 410 415

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
420 425 430

Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
450 455 460

Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
465 470 475 480

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
485 490 495

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu His Ser Asn Tyr Phe Tyr Gly
500 505 510

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

- <210> 41
- <211> 503
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分-SLTA

<400> 41

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

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

180185190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195200205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210215220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225230235240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245250255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Ser Val Leu
260265270

Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile
275280285

Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Gly Asn Tyr Val Tyr Trp
290295300

Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn
305310315320

Asn Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser
325330335

Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu
340345350

Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Val Ser Val
355360365

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser
370375380

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
385 390 395 400

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
405 410 415

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
420 425 430

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
435 440 445

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
450 455 460

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
465 470 475 480

Ala Arg Glu Gly Glu Thr Ser Phe Gly Leu Asp Val Trp Gly Gln Gly
485 490 495

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
500

<210> 42
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分-SLTA

<400> 42

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

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

225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu
260 265 270

Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Leu Lys Ile
275 280 285

Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp
290 295 300

Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr
305 310 315 320

Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
340 345 350

Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro
355 360 365

Ser Thr Gly Phe Trp Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
385 390 395 400

Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Glu Thr Val Thr Leu
405 410 415

Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Phe Tyr Pro Asn
420 425 430

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala Leu Ile Tyr Ala
435 440 445

Thr Asn Asn Lys Tyr Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Arg Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Tyr Tyr Asp Gly Ala Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
500 505

<210> 43
<211> 507
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分-SLTA

<400> 43

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ile Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Ile Leu Gly Phe Asp Phe Thr Leu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Ala Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

Met Gln Ile Asn Arg His Ser Leu Thr Thr Ser Tyr Leu Asp Leu Met
130 135 140

Ser His Ser Gly Thr Ser Leu Thr Gln Ser Val Ala Arg Ala Met Leu
145 150 155 160

Arg Phe Val Thr Val Thr Ala Glu Ala Leu Arg Phe Arg Gln Ile Gln
165 170 175

Arg Gly Phe Arg Thr Thr Leu Asp Asp Leu Ser Gly Ala Ser Tyr Val
180 185 190

Met Thr Ala Glu Asp Val Asp Leu Thr Leu Asn Trp Gly Arg Leu Ser
195 200 205

Ser Val Leu Pro Asp Tyr His Gly Gln Asp Ser Val Arg Val Gly Arg
210 215 220

Ile Ser Phe Gly Ser Ile Asn Ala Ile Leu Gly Ser Val Ala Leu Ile
225 230 235 240

Leu Asn Ser His His His Ala Ser Ala Val Ala Ala Glu Phe Pro Lys
245 250 255

Pro Ser Thr Pro Pro Gly Ser Ser Gly Gly Ala Pro Gln Val Gln Leu
260 265 270

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

275

280

285

Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile Gly Trp
290 295 300

Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met Gly Ile Ile Tyr
305 310 315 320

Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe Gln Gly Gln Val
325 330 335

Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Trp Ser
340 345 350

Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Pro
355 360 365

Ser Thr Gly Phe Trp Ser Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
370 375 380

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
385 390 395 400

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
405 410 415

Ile Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Phe Tyr Pro
420 425 430

Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Ala Leu Ile Tyr
435 440 445

Ala Thr Asn Asn Lys Tyr Ser Trp Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
450 455 460

Leu Leu Gly Asp Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Arg Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Val Tyr Tyr Asp Gly Ala Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
500 505

<210> 44
<211> 499
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分-SLTA

<400> 44

Met Lys Glu Phe Thr Leu Asp Phe Ser Thr Ala Lys Thr Tyr Val Asp
1 5 10 15

Ser Leu Asn Val Ile Arg Ser Ala Ile Gly Thr Pro Leu Gln Thr Ile
20 25 30

Ser Ser Gly Gly Thr Ser Leu Leu Met Ile Asp Ser Gly Ser Gly Asp
35 40 45

Asn Leu Phe Ala Val Asp Val Arg Gly Ile Asp Pro Glu Glu Gly Arg
50 55 60

Phe Asn Asn Leu Arg Leu Ile Val Glu Arg Asn Asn Leu Tyr Val Thr
65 70 75 80

Gly Phe Val Asn Arg Thr Asn Asn Val Phe Tyr Arg Phe Ala Asp Phe
85 90 95

Ser His Val Thr Phe Pro Gly Thr Thr Ala Val Thr Leu Ser Gly Asp
100 105 110

Ser Ser Tyr Thr Thr Leu Gln Arg Val Ala Gly Ile Ser Arg Thr Gly
115 120 125

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

325 330 335

Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala
340 345 350

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Asn Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
370 375 380

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu
385 390 395 400

Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr Gly Val His Trp
405 410 415

Val Arg Gln Pro Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Met Trp
420 425 430

Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser Arg Leu Asn
435 440 445

Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Arg Leu Ser Ser
450 455 460

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Ser Met Ile
465 470 475 480

Thr Thr Gly Phe Val Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Ser Leu Val Thr
485 490 495

Val Ser Ser

<210> 45
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類IgG1 D265A恆定區

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 46
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG1 N297A恆定區

<400> 46

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

195200205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210215220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225230235240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245250255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260265270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275280285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290295300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305310315320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325330

<210> 47
<211> 326
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG2恆定區

<400> 47

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
151015

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

202530

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
354045

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
505560

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65707580

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
859095

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100105110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
115120125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
130135140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145150155160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
165170175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
180185190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
195200205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
210215220

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

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
245 250 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
260 265 270

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 48
<211> 377
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG3恆定區

<400> 48

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

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

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

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

245250255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260265270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275280285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290295300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305310315320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325330335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340345350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355360365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370375

<210> 49
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG4恆定區(野生型)

<400> 49

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
151015

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

202530

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
354045

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
505560

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65707580

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
859095

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100105110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115120125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130135140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145150155160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165170175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180185190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195200205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210215220

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 50
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類IgG4恆定區(S241P鉸鏈突變體)

<400> 50

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

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

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

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

245250255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260265270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275280285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290295300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305310315320

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 51
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類κ輕鏈

<400> 51

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
151015

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
202530

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
354045

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
505560

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

I863959

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

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

<210>	52
<211>	106
<212>	PRT
<213>	人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人類λ輕鏈

<400> 52

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

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

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

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 53

<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 53

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 54

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 55

Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 56

Ala Thr Glu Gly Pro Tyr Tyr Leu Tyr Gly Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 57
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 57

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

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

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

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

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

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

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

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 58

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr
1 5

<210> 59
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 59

Gly Asn Ser
1

<210> 60

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

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 60

Gln Ser Tyr Asp Asn Thr Leu Ser Gly Val
1 5 10

<210> 61
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 61

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

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

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

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Gly 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 Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Phe Gly His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 62

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 63

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 64
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 64

Ala Arg Gly Gly Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Phe Gly His
1 5 10 15

<210> 65
<211> 110
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 65

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

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

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

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

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

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

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

<210> 66

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> CD38靶向部分

<400> 66

Ser Ser Asn Ile Gly Asn Ser Tyr
1 5

<210> 67

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

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 67

Arg Asn Asn
1

<210> 68
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> CD38靶向部分

<400> 68

Ser Ala Trp Asp Asp Asn Leu Ser Val
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含抗CD38抗原結合結構域之組合物，該抗CD38抗原結合結構域包含：

- a) 可變重鏈結構域(VH)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:2之序列之VHCDR1；
 - ii) 包含SEQ ID NO:3之序列之VHCDR2；及
 - iii) 包含SEQ ID NO:4之序列之VHCDR3；及
- b) 可變輕鏈結構域(VL)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:6之序列之VLCDR1；
 - ii) 包含SEQ ID NO:7之序列之VLCDR2；及
 - iii) 包含SEQ ID NO:8之序列之VLCDR3。

【請求項2】

如請求項1之組合物，其中該VH包含SEQ ID NO:1之序列且該VL包含SEQ ID NO:25之序列。

【請求項3】

如請求項1之組合物，其中該VH包含SEQ ID NO:1之序列且該VL包含SEQ ID NO:5之序列。

【請求項4】

一種包含抗CD38抗原結合結構域之組合物，該抗CD38抗原結合結構域包含：

- a) 可變重鏈結構域(VH)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:10之序列之VHCDR1；

- ii) 包含SEQ ID NO:11之序列之VHCDR2；及
- iii) 包含SEQ ID NO:12之序列之VHCDR3；及
- b) 可變輕鏈結構域(VL)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:14之序列之VLCDR1；
 - ii) 包含SEQ ID NO:15之序列之VLCDR2；及
 - iii) 包含SEQ ID NO:16之序列之VLCDR3。

【請求項5】

如請求項4之組合物，其中該VH包含SEQ ID NO:9之序列且該VL包含SEQ ID NO:13之序列。

【請求項6】

一種包含抗CD38抗原結合結構域之組合物，該抗CD38抗原結合結構域包含：

- a) 可變重鏈結構域(VH)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:18之序列之VHCDR1；
 - ii) 包含SEQ ID NO:19之序列之VHCDR2；及
 - iii) 包含SEQ ID NO:20之序列之VHCDR3；及
- b) 可變輕鏈結構域(VL)，其包含：
 - i) 包含SEQ ID NO:22之序列之VLCDR1；
 - ii) 包含SEQ ID NO:23之序列之VLCDR2；及
 - iii) 包含SEQ ID NO:24之序列之VLCDR3。

【請求項7】

如請求項6之組合物，其中該VH包含SEQ ID NO:17之序列且該VL包含SEQ ID NO:21之序列。

【請求項8】

一種包含抗CD38抗原結合結構域之組合物，該抗CD38抗原結合結構域包含含有SEQ ID NO:53之序列之VH及含有SEQ ID NO:57之序列之VL。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之組合物，其中該VH及該VL係在單一多肽中。

【請求項10】

如請求項9之組合物，其中該多肽包含scFv連接體且該多肽自N末端至C末端具有VH-scFv連接體-VL之定向。

【請求項11】

如請求項9之組合物，其中該多肽包含scFv連接體且該多肽自N末端至C末端具有VL-scFv連接體-VH之定向。

【請求項12】

如請求項1至8中任一項之組合物，其中該組合物包含含有該VH之第一多肽及含有該VL之第二多肽。

【請求項13】

如請求項1至8中任一項之組合物，其中該組合物係包含以下之抗體：

- a) 包含該VH之重鏈；及
- b) 包含該VL之輕鏈。

【請求項14】

如請求項13之組合物，其中該重鏈包含該可變重鏈結構域及選自由

人類IgG1、IgG2及IgG4之重鏈恆定結構域或其變異體組成之群之重鏈恆定結構域。

【請求項15】

如請求項14之組合物，其中該重鏈恆定結構域係人類IgG1之重鏈恆定結構域。

【請求項16】

如請求項15之組合物，其中該重鏈恆定結構域係人類IgG1之重鏈恆定結構域之變異體。

【請求項17】

如請求項16之組合物，其中人類IgG1之該變異體重鏈恆定結構域具有消融之FcγR結合。

【請求項18】

如請求項14之組合物，其中該重鏈恆定結構域係人類IgG4之重鏈恆定結構域之變異體，其與人類IgG4之野生型重鏈恆定結構域相比包含S228P胺基酸取代。

【請求項19】

一種編碼如請求項14之該組合物之核酸組合物，其中該核酸組合物包含：

- a) 編碼該第一多肽之第一核酸；及
- b) 編碼該第二多肽之第二核酸。

【請求項20】

一種核酸組合物，其包含編碼如請求項9之該組合物之核酸。

【請求項21】

一種表現載體組合物，其包含請求項20之該核酸。

【請求項22】

一種表現載體組合物，其包含請求項19之該第一及第二核酸。

【請求項23】

一種表現載體組合物，其包含：

- a) 包含請求項19之該第一核酸之第一表現載體；及
- b) 包含請求項19之該第二核酸之第二表現載體。

【請求項24】

一種宿主細胞，其包含如請求項21至23中任一項之該表現載體組合物。

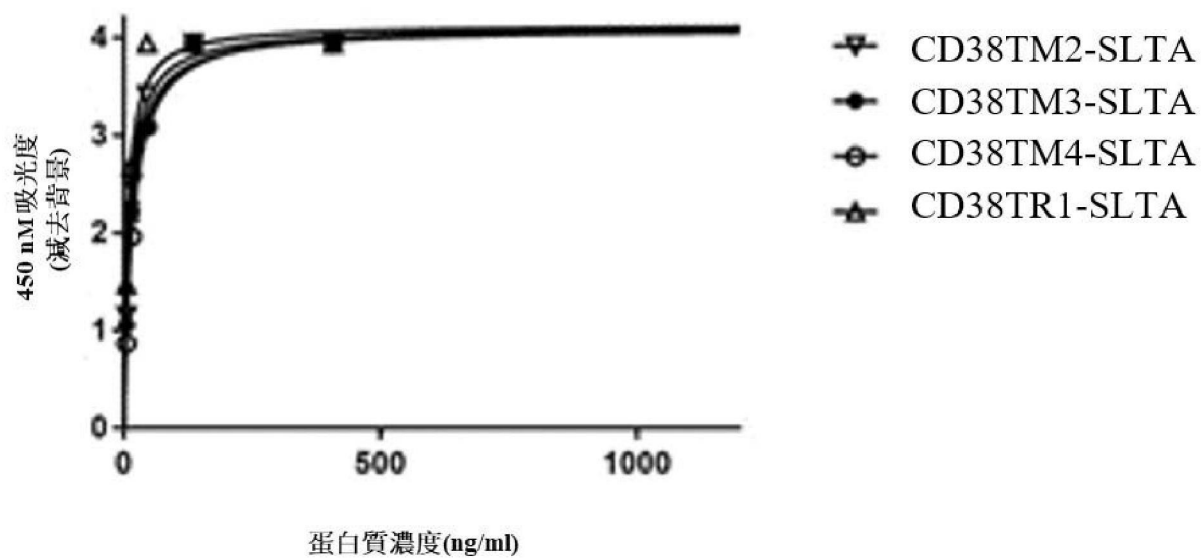
【請求項25】

一種製備包含抗CD38抗原結合結構域之組合物之方法，其包含在表現包含該抗CD38結合結構域之該組合物之條件下培養如請求項24之該宿主細胞，及回收該組合物。

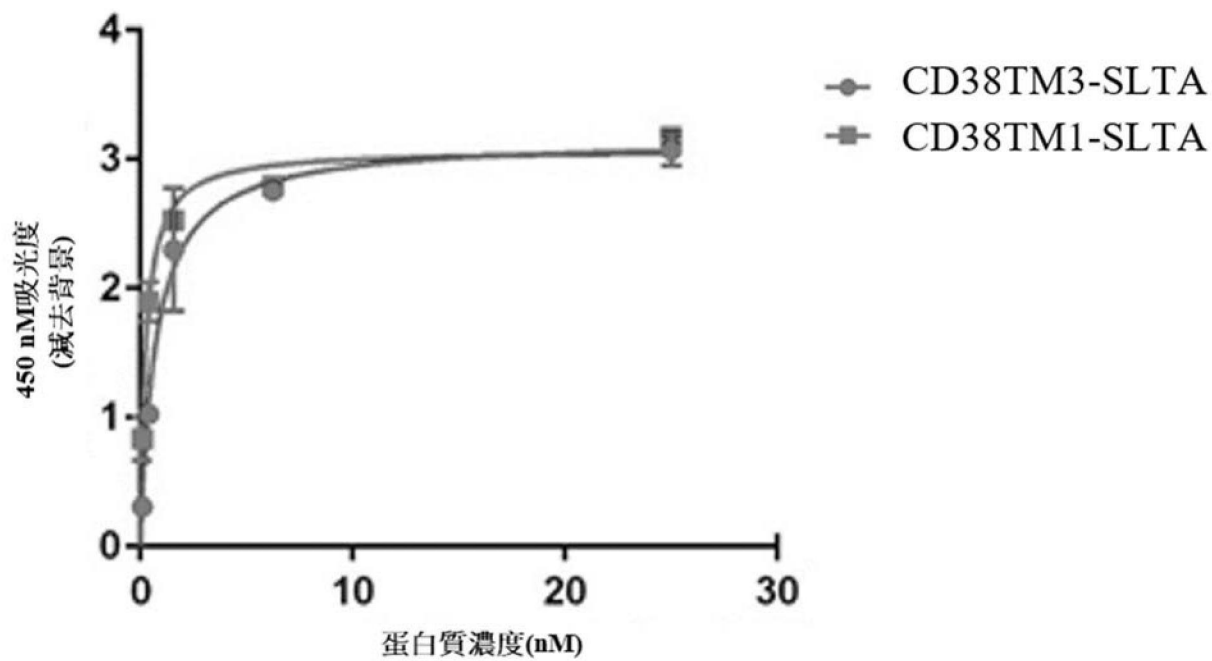
【請求項26】

一種有效量之如請求項1至18中任一項之該組合物用於製造用以治療有需要個體之多發性骨髓瘤之藥劑的用途。

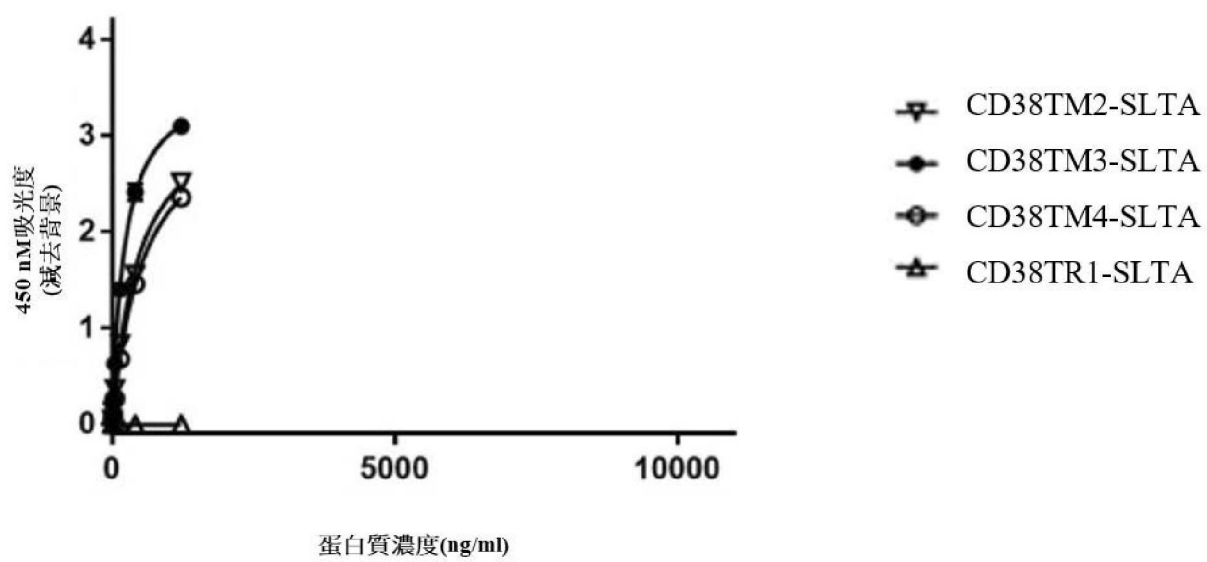




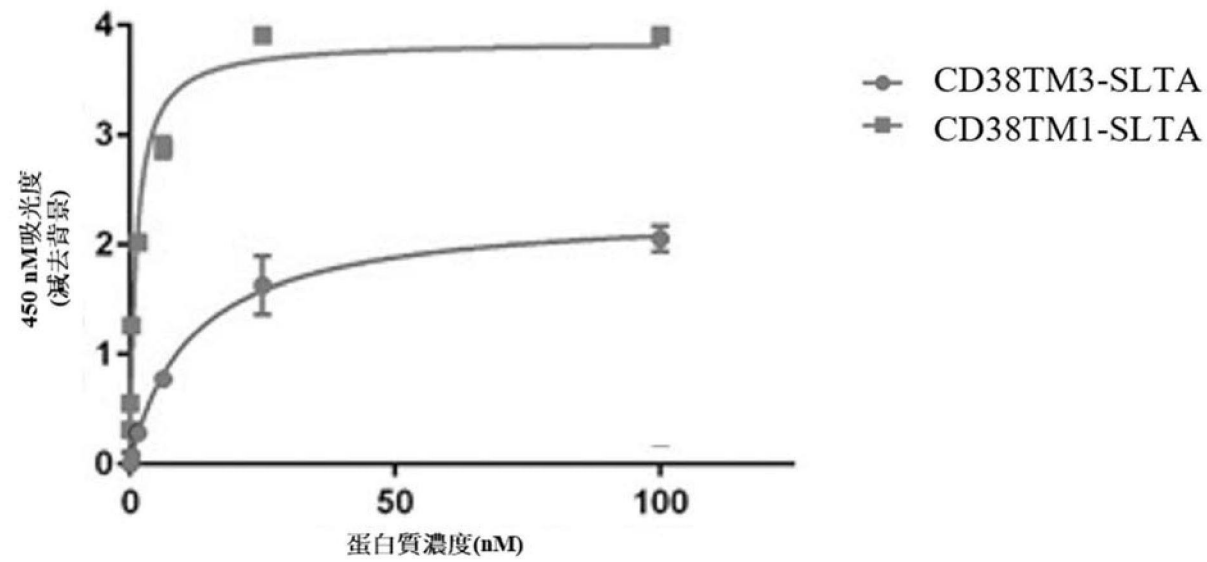
【圖 2A】



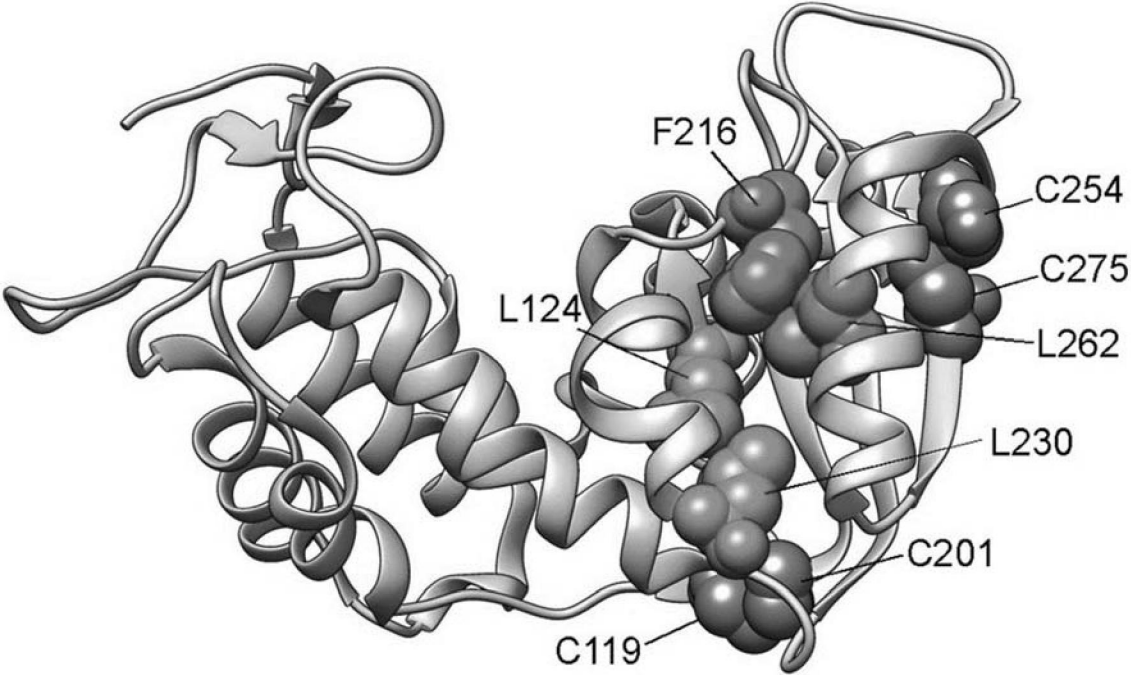
【圖 2B】



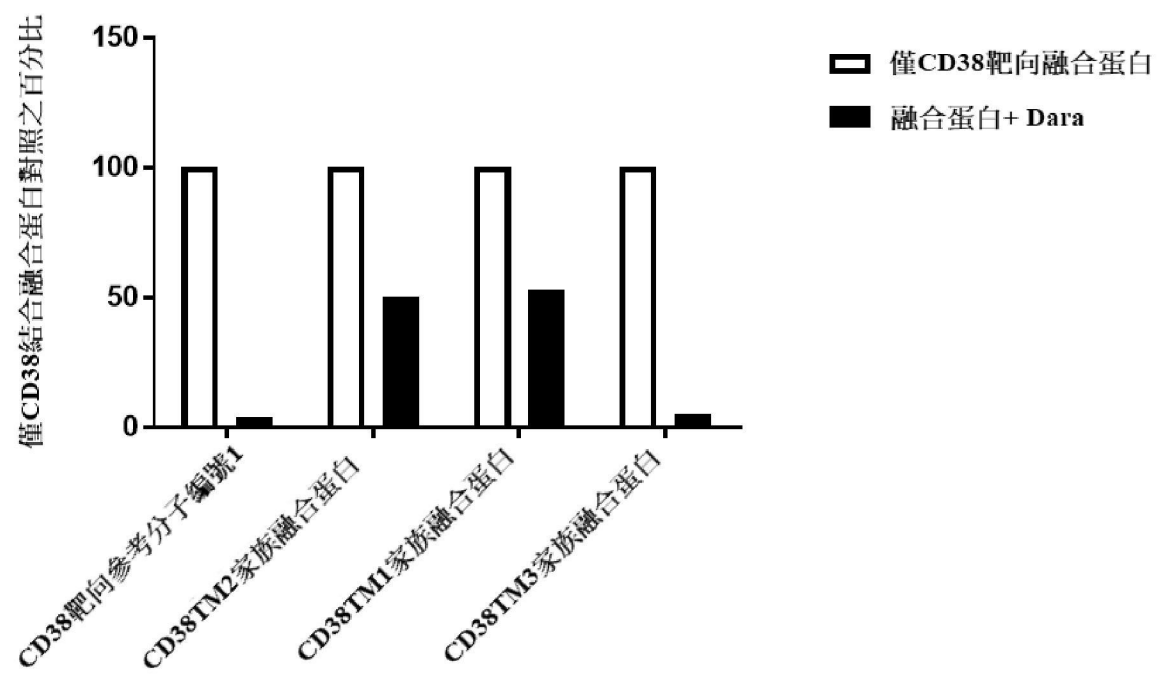
【圖 3A】



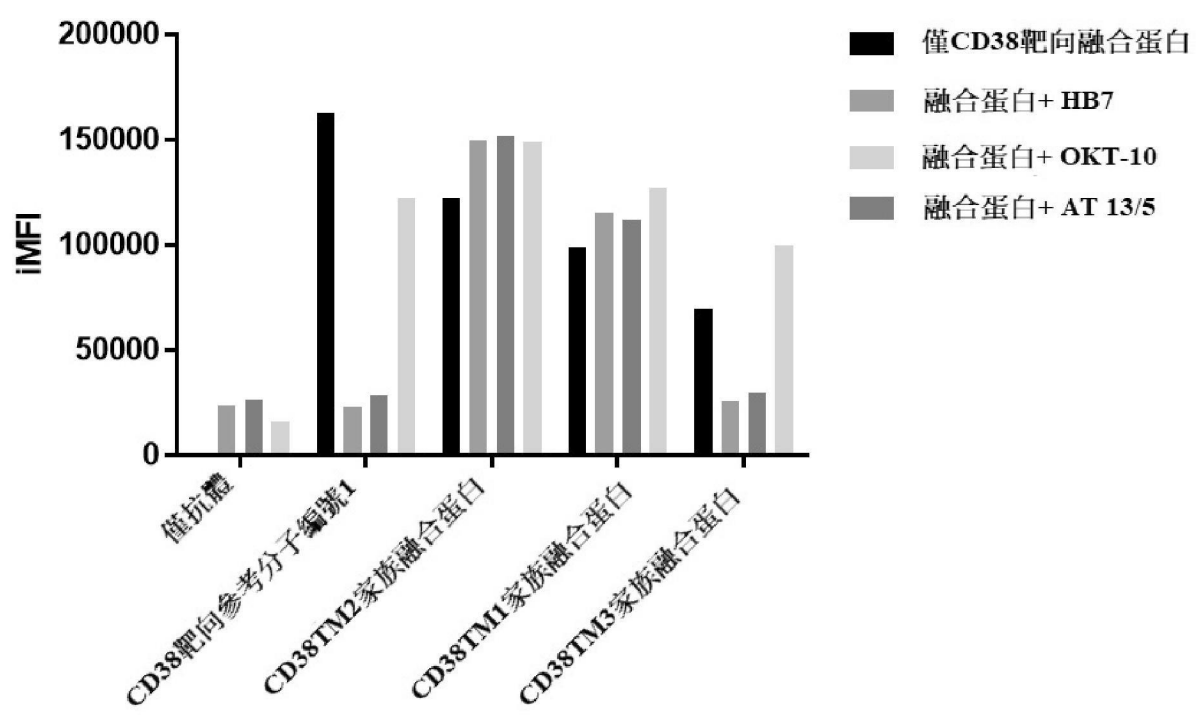
【圖 3B】



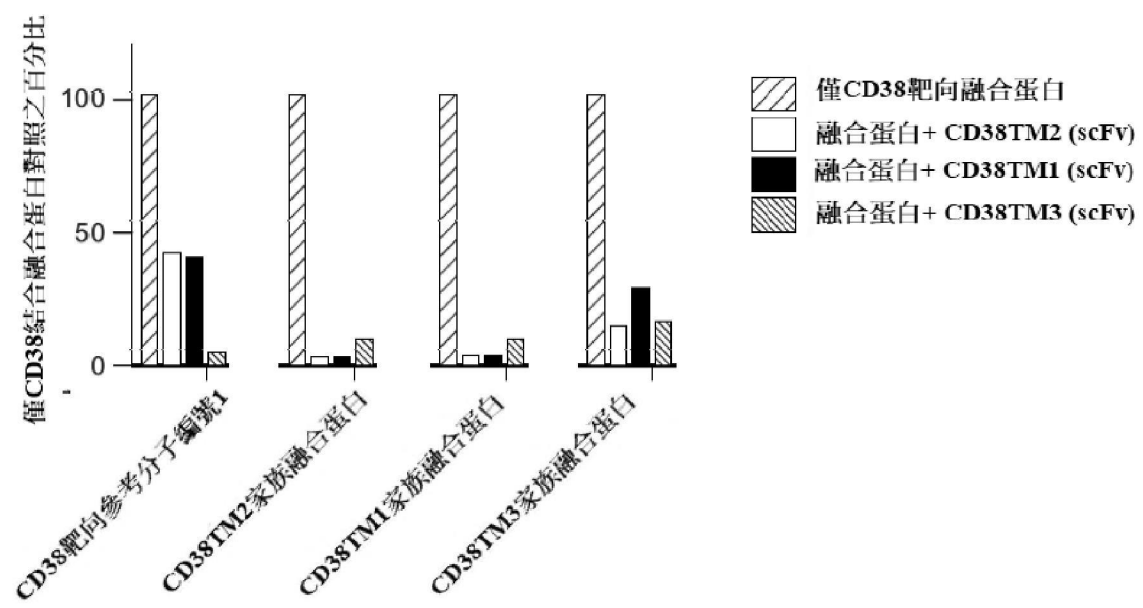
【圖 4】



【圖 5A】



【圖 5B】



【圖 5C】

結合	CD38靶向參考分子編號1	CD38TM2家族融合蛋白	CD38TM1家族融合蛋白	CD38TM3家族融合蛋白	
Dara	4%	50%	53%	5%	
HB-7	0%	103%	93%	3%	10%
AT13-5	2%	103%	87%	6%	50%
OKT-10	65%	109%	112%	120%	100%
CD38 TM2 (scFv)	41%	3%	3%	14%	
CD38 TM1 (scFv)	40%	2%	3%	28%	
CD38 TM3 (scFv)	6%	9%	9%	16%	

【圖 5D】

CD38靶向部分編號3 (CD38TM3)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ MPGKGLEWMGHIYPGDSDTRYSPSFQGQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMY ^Y CARGPSTGFWSGNYFDYWGQG TLVTVSS	1
vhCDR1	GYSFTSYW	2
vhCDR2	IYPGDSDT	3
vhCDR3	ARGPSTGFWSGNYFDY	4
VL 結構域	QTVVTQEPSLTVSPGETVTLTCASSTGAVTSGFYPNWFQ QKPGQAPRALIYATNNKYSWTPARFSGSLLGDKAALTLS RVQPEDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLTVLG	5
vlCDR1	TGAVTSGFY	6
vlCDR2	ATN	7
vlCDR3	LVYYDGAW	8

【圖 6A】

CD38靶向部分編號1 (CD38TM1)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMSWVR QAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREHSNYFYGMDVWGQGT LVTVSS	9
vhCDR1	GFTFSDYY	10
vhCDR2	ISGSGGST	11
vhCDR3	AREHSNYFYGMDV	12
VL 結構域	QSVLTQPPSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSN YVYWYQQL PGTAPKLLIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCQSYDSSLSGSGVF GGG TKLTVLG	13
vlCDR1	SSNIGSNY	14
vlCDR2	GNS	15
vlCDR3	QSYDSSLSGSG	16

【圖 6B】

CD38靶向部分編號2 (CD38TM2)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFSSYWMHWVR</u> QAPGKGLEWVSAISGSGGGTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>CAREGETSFGLDV</u> WGQGT LVTVSS	17
vhCDR1	GFTFSSYW	18
vhCDR2	ISGSGGGT	19
vhCDR3	AREGETSFGLDV	20
VL 結構域	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSS <u>SNIGGNY</u> VYWYQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCQSYDSSLSVSVF GGG TKLTVLG	21
vlCDR1	SSNIGGNY	22
vlCDR2	RNN	23
vlCDR3	QSYDSSLSVS	24

【圖 6C】

CD38靶向部分編號4 (CD38TM4)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQ MPGKGLEWMGIIYPGDSDTTRYSPSFQGQVTISADKSISTA YLQWSSLKASDTAMYYCARGPSTGFWSGNYFDYWGQG TLVTVSS	1
vhCDR1	GYSFTSYW	2
vhCDR2	IYPGDSDT	3
vhCDR3	ARGPSTGFWSGNYFDY	4
VL 結構域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASSTGAVTSGFYPNWFQ QKPGQAPRALIYAATNNKYSWTPARFSGSLLGDKAALTLS RVQPEDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLTVLG	25
vlCDR1	TGAVTSGFY	6
vlCDR2	ATN	7
vlCDR3	LVYYDGAW	8

【圖 6D】

CD38靶向參考分子編號1 (CD38TR1)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	QVQLQESGPGLVRPSTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQ PPGRGLEWIGVMWRGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQ VSLRLSSVTAADTAVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGS LVTVSS	26
VL 結構域	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCASEDIYNRLTWYQQKP GKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCQYWSNPYTFGQGTKVEIK	27

【圖 6E】

CD38靶向部分編號5 (CD38TM5)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYYMNWIRQ APGKGLEWVSSISSSSSYIYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ATEGPYLYGFDI</u> WGQGTLVT VSS	53
vhCDR1	GFTFSDYY	54
vhCDR2	ISSSSSYI	55
vhCDR3	ATEGPYLYGFDI	56
VL 結構域	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQL PGTAPKLLIY <u>GNS</u> NRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYC <u>QSYDNTLSGV</u> IFGGGTKLTVLG	57
vlCDR1	SSNIGSNY	58
vlCDR2	GNS	59
vlCDR3	QSYDNTLSGV	60

【圖 6F】

CD38靶向部分編號6 (CD38TM6)

內容	序列	SEQ ID NO:
VH 結構域	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS <u>GFTFDDYGMTWVR</u> QAPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <u>ARGGLFHDSSGYYFGHW</u> GQGTLLVTVSS	61
vhCDR1	GFTFDDYG	62
vhCDR2	INWNGGST	63
vhCDR3	ARGGLFHDSSGYYFGH	64
VL 結構域	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGNSYVSWYQQL PGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRS EDEADYYCS <u>AWDDNLSVLF</u> GGGTKLTVLG	65
vlCDR1	SSNIGNSY	66
vlCDR2	RNN	67
vlCDR3	SAWDDNLSV	68

【圖 6G】

內容	蛋白質序列	SEQ ID NO:
CD38智人	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVV LAVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHP EMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKL GTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLL GYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSV FWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGS VEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKE LESIIISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI	28
CD38智人 細胞外結構 域(ECD)	VPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRH VDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQT VPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDTLLGYL ADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFW KTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVE VHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELES IISKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI	29
CD38食蟹猴	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQVCLGVCLLVLLILVV VAVVLPWRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKYTEV HPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLV KLGTTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLED MLLGYLADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNP VSVFWKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKIFDKNST FGSVEVHNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRDLCQDPT IKELESIIISKRNIRFFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCLS GI	30
CD38食蟹猴 細胞外結 構域(ECD)	LPRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKYTEVHPEMRH VDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKLGTQT VPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLEDMLLGYL ADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWK TVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEV HNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESII SKRNIRFFCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCLSGI	31

【圖 7】

連接體序列	SEQ ID NO:
(GGGGS) ₃	32
GGS	33
GGGS	34
GGGGS	35
GGGGSGGG	36
GGSGGGG	37
GSTSGGGSGGGSGGGGSS	38

【圖 8】

CD38靶向 部分SLTA	序列	SEQ ID NO:
CD38TM1- SLTA	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQ RVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNSHHHASAVAAEFKPKSTPPGSSGGAPQSVLTQP PSASGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKL LIYGNSNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADY YCQSYDSSLSGSGVFGGGTKLTVLGGGGGSGGGGSGGG GSGGGGSGGGGSSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS GFTFSDYYMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADS VKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREHS NYFYGMDVWGQGTLVTVSS	40
CD38TM2- SLTA	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQ RVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNSHHHASAVAAEFKPKSTPPGSSGGAPQSVLTQP PSASGTPGQRTISCSGSSSNIGGNVYVYWYQQLPGTAPK LLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEAD YYCQSYDSSLVSVFGGGTKLTVLGGGGGSEVQLLESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMHWVRQAPGKGL EWVSAISGSGGGTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAREGETSFGLDVWGQGTLVTVSS	41
CD38TM3- SLTA	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQ RVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDLSGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNSHHHASAVAAEFKPKSTPPGSSGGAPQVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG	42

【圖 9】

	LEWMGIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARGPSTGFWSGNYFDYWGQGLVTV SSGGGGSQTVVTQEPSLTVSPGETVTLTCASSTGAVTSGF YPNWFQQKPGQAPRALIYATNNKYSWTPARFSGSLLGD KAALTL SRVQPEDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLTV LG	
CD38TM4- SLTA	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGIGDNLFAVDILGFDFTLGRFNNLRLIVERNNLYVT GFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSADSSYTTLQ RVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVARA MLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDL SGASYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNSHHHASAVAAEFKPSTPPGSSGGAPQVQLVQ SGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKG LEWMGIYPGDS DTRYSPSFQGGVTISADKSISTAYLQWS SLKASDTAMYYCARGPSTGFWSGNYFDYWGQGLVTV SSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCASSTGAVTSG FYPNWFQQKPGQAPRALIYATNNKYSWTPARFSGSLLG DKAALTL SRVQPEDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLT VLG	43
CD38TR1- SLTA	MKEFTLDFSTAKTYVDSLNVIRSAIGTPLQTISSGGTSLL MIDSGSGDNLFAVDVRGIDPEEGRFNNLRLIVERNNLYV TGFVNRTNNVFYRFADFSHVTFPGTTAVTLSGDSSYTTL QRVAGISRTGMQINRHSLTTSYLDLMSHSGTSLTQSVAR AMLRFVTVTAEALRFRQIQRGFRTTLDDL SGRSYVMTAE DVDLTLNWGRLSSVLPDYHGQDSVRVGRISFGSINAILG SVALILNCHHHASAVAAEFKPSTPPGSSGGAPDIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKL LISGATSLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQPEDATYYC QQYWSNPYTFGQGTKVEIKGGGGSQVQLQESGPGLVRP SQTLSLTCTVSGFSLTSYGVHWVRQPPGRGLEWIGVMW RGGSTDYNAAFMSRLNITKDNSKNQVSLRLSSVTAADT AVYYCAKSMITTGFVMDSWGQGS LVTVSS	44

【圖 9】(續)

人類IgG1極定區
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:39)

人類IgG1 D265A極定區
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVAVSHEDPEVKFNWYVVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:45)

人類IgG1 N297A極定區
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVVDGVE
VHNAKTKPREEQY[A]STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSP
GK (SEQ ID NO:46)

人類IgG2極定區
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQITYTC
NVDHKPSNTKVDKTIVERKCCVECPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVQFNWYVVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTIISKTKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTIC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMVDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:47)

【圖 10A】

人類IgG3恆定區
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTC
NVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCEPKSCDTPPCPRCEPKSCDTPPCPRCEPAPELLGGP
SVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVGVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYVTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHAEALHNRTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:48)

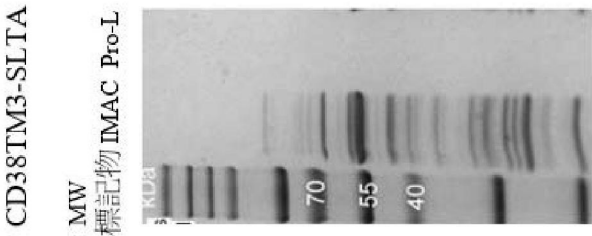
人類IgG4恆定區(野生型)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVGVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYVTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:49)

人類IgG4恆定區(S241P軟鏈突變體)
ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP[CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVGVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYVTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHAEALHNHYTQKSLSLSPGK
(SEQ ID NO:50)

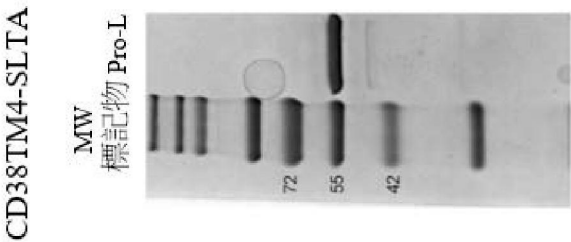
人類輕鏈
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:51)

人類輕鏈
GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPTPSKQSNKNKYAASSYLSTPEQWQKSH
RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO:52)

【圖 10B】



【圖 11A】



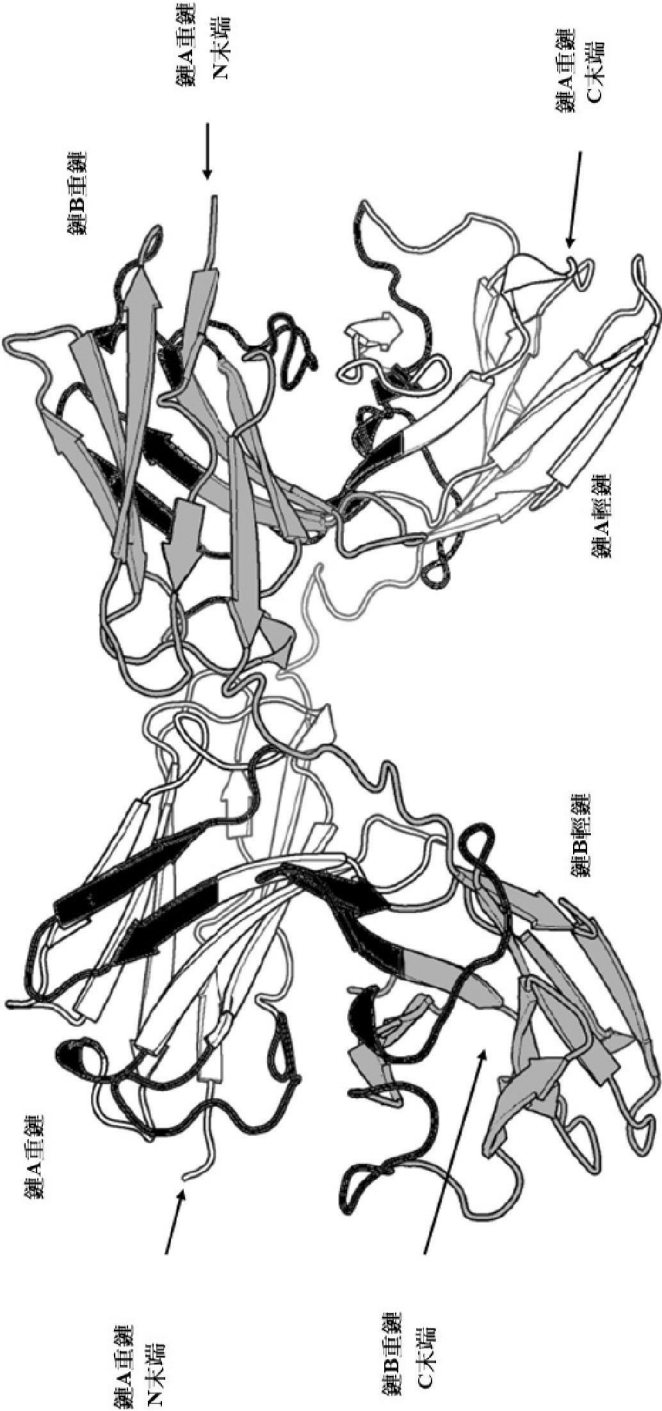
【圖 11B】

CD38TM3 VL
QTVVTQEPSTVSPGETVTLTCASSTGAVTSGFYPNWFQQKPGQAPRALIYATNNKYSWTPARFSGSLLGDKAALTLSRVQP
EDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO:5)

CD38TR1 VL
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASEDIYNRLTWYQQKPGKAPKLLISGATSLETGVPSRFSGSGTDFTFTISSLQPEDIA
YYCQQYWSNPYTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:27)

CD38TM4 VL
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCASSTGAVTSGFYPNWFQQKPGQAPRALIYATNNKYSWTPARFSGSLLGDKAALTLSRVQ
PEDEADYYCLVYYDGAWVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO:25)

【圖 11C】



【圖 12】