



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202126682 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：109132171

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 01 月 18 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/705 (2006.01)**C07K14/71 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)**C07K16/40 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)*

(30)優先權：2015/01/16 美國

62/104,664

(71)申請人：美商奇諾治療有限公司 (美國) JUNO THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：陳 岩 CHEN, YAN (US)；夏曼 史帝夫 SHAMAH, STEVEN M. (US)；帕茲曼尼

沙巴 PAZMANY, CSABA (US)；杜塔-賽門斯 裘 DUTTA-SIMMONS, JUI (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：2 共 329 頁

(54)名稱

針對 ROR1 之特異性抗體及嵌合抗原受體

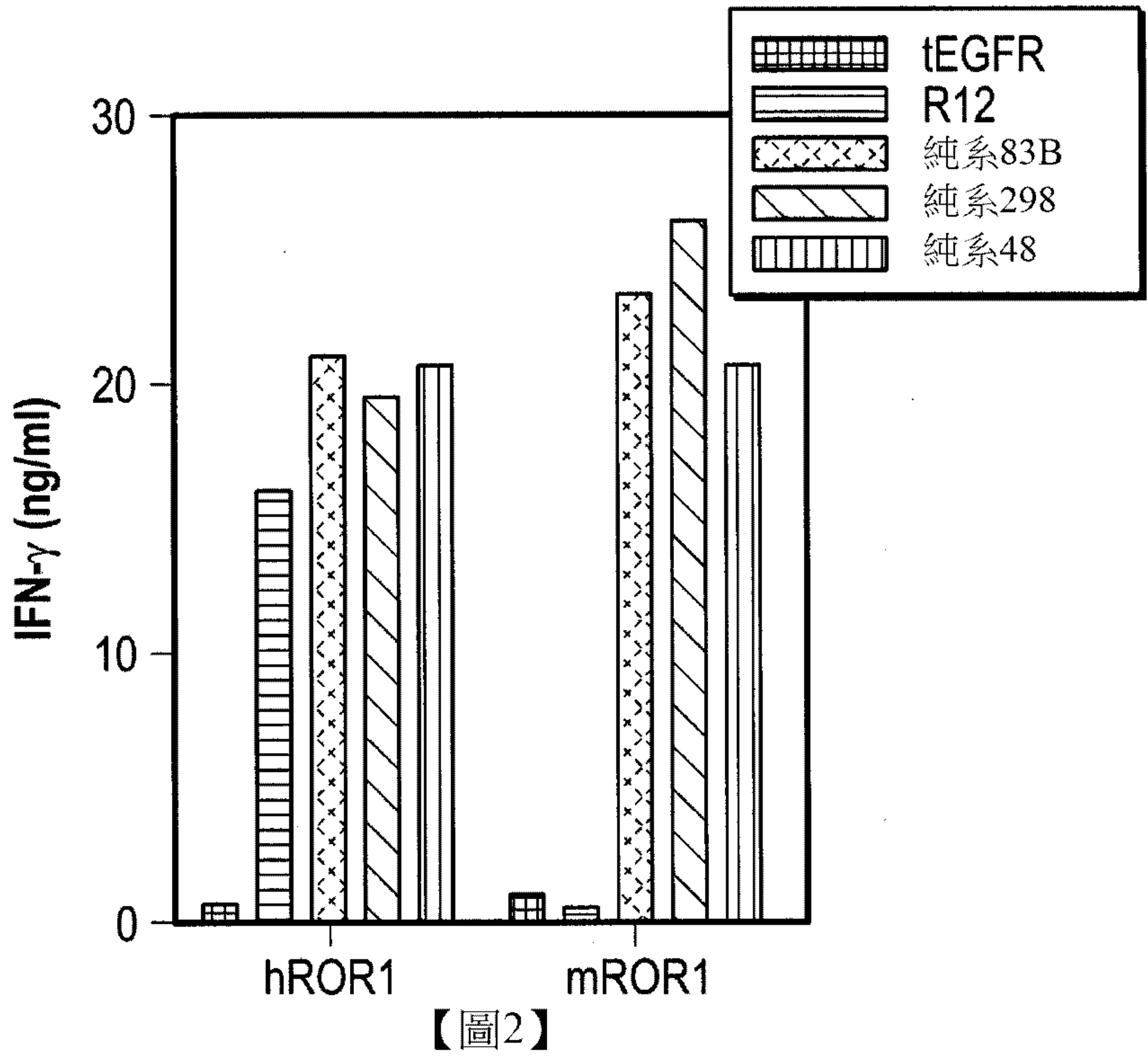
(57)摘要

本發明提供 ROR1 結合分子，包括抗 ROR1 抗體，包括抗體片段，諸如可變重鏈(VH)區、單鏈片段；及包括該等抗體之嵌合受體，諸如嵌合抗原受體(CARs)。在一些實施例中，抗體特異性結合於 ROR1。在該等抗體中有人類抗體，包括與參考抗體(諸如非人類參考抗體)競爭結合於 ROR1 者。亦提供表現嵌合受體的經基因工程改造之細胞，及該等結合分子及細胞用於授受(adoptive)細胞療法的用途。

Provided are ROR1 binding molecules, including anti-ROR1 antibodies, including antibody fragments such as variable heavy chain (VH) regions, single-chain fragments, and chimeric receptors including the antibodies, such as chimeric antigen receptors (CARs). In some embodiments, the antibodies specifically bind to ROR1. Among the antibodies are human antibodies, including those that compete for binding to ROR1 with reference antibodies, such as a non-human reference antibody. Also provided are genetically engineered cells expressing the chimeric receptors, and uses of the binding molecules and cells adoptive cell therapy.

指定代表圖：







## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

針對ROR1之特異性抗體及嵌合抗原受體

### 【英文發明名稱】

ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS  
SPECIFIC FOR ROR1

### 【中文】

本發明提供ROR1結合分子，包括抗ROR1抗體，包括抗體片段，諸如可變重鏈(VH)區、單鏈片段；及包括該等抗體之嵌合受體，諸如嵌合抗原受體(CARs)。在一些實施例中，抗體特異性結合於ROR1。在該等抗體中有人類抗體，包括與參考抗體(諸如非人類參考抗體)競爭結合於ROR1者。亦提供表現嵌合受體的經基因工程改造之細胞，及該等結合分子及細胞用於授受(adoptive)細胞療法的用途。

### 【英文】

Provided are ROR1 binding molecules, including anti-ROR1 antibodies, including antibody fragments such as variable heavy chain (VH) regions, single-chain fragments, and chimeric receptors including the antibodies, such as chimeric antigen receptors (CARs). In some embodiments, the antibodies specifically bind to ROR1. Among the antibodies are human antibodies, including those that compete for binding to ROR1 with reference antibodies, such as a non-human reference antibody. Also provided are genetically engineered cells expressing the chimeric receptors, and uses of the binding molecules and



cells adoptive cell therapy.

【指定代表圖】

圖 2

【代表圖之符號簡單說明】

無



# 【發明說明書】

## 【中文發明名稱】

針對ROR1之特異性抗體及嵌合抗原受體

## 【英文發明名稱】

ANTIBODIES AND CHIMERIC ANTIGEN RECEPTORS  
SPECIFIC FOR ROR1

## 【技術領域】

本發明在一些態樣中係關於ROR1結合分子，特定言之，係關於抗ROR1抗體，包括抗體片段。本發明進一步係關於含有此類抗體之重組受體，包括含有此類抗體之嵌合抗原受體(chimeric antigen receptors；CAR)。本發明進一步係關於表現此類受體及抗體的經基因工程改造之細胞，及其用於授受細胞療法(adoptive cell therapy)中之用途。

## 【先前技術】

受體酪胺酸激酶樣孤兒受體1 (ROR1)為在胚胎發生期間表現、但一般不在正常成人細胞上表現之跨膜受體。然而，ROR1在多種不同癌症之情形下表現，其中其涉及促進腫瘤細胞存活之細胞信號傳導。因為ROR1一般不在正常細胞上表現，所以ROR1為腫瘤特異性及/或腫瘤相關治療目標。各種ROR1結合分子(包括抗ROR1抗體)可供使用。含有抗ROR1抗體部分之嵌合抗原受體及表現此類嵌合受體之細胞亦可供使用。需要改良之ROR1結合分子及經工程改造的靶向ROR1之細胞。舉例而言，需要特異性結合於ROR1上之具有降低之免疫原性的分子及細胞及完全人類抗體(包括抗體片段)，以及表現此類人類



抗體之嵌合受體，其用於授受細胞療法中。提供滿足此類需要之實施例。

### 【發明內容】

提供ROR1結合分子(包括多肽)，諸如抗ROR1抗體，包括抗原結合抗體片段，諸如單域抗體(例如單獨V<sub>H</sub>)、單鏈片段(包括scFv片段)；及含有此類抗體之多肽，包括融合蛋白、受體，例如重組受體，包括嵌合受體，諸如含有該等抗體作為抗原識別組分之嵌合抗原受體(CAR)。在特定實施例中，抗體為人類抗體，諸如人類單鏈片段，包括scFv。

提供抗體或其抗原結合片段，包括特異性結合於ROR1上，諸如特異性結合於人類ROR1上之彼等抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗體含有特定互補決定區(complementarity determining region；CDR)，包括重鏈CDR (CDR-H)及輕鏈CDR (CDR-L)，諸如所描述之任何CDR。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包括重鏈可變(V<sub>H</sub>)區。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包括V<sub>H</sub>區及輕鏈可變(V<sub>L</sub>)區。

在一些實施例中，提供抗體或其抗原結合片段，其包括重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區含有具有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3(CDR-H3)；及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、



200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之重鏈可變(V<sub>H</sub>)序列內的CDR-H3。

提供抗體或其抗原結合片段，其包括重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列包含至少90%序列一致性。在一些實施例中，提供抗體或其抗原結合片段，其包括重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列具有至少90%序列一致性，諸如與其具有至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區包含含有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)；或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區包括具有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)



及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區包括具有SEQ ID NO: 72中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)及/或含於SEQ ID NO: 85中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。

在任何此類實施例中的一些中，V<sub>H</sub>區包括包含SEQ ID NO: 20、27、33、155、156、157、158、159、160、161、162或163中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H1；及/或包含SEQ ID NO: 21、26、28、34、164、165、166、167、168、169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H2。在任何此類實施例中的一些中，V<sub>H</sub>區包括具有SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H1；及/或具有SEQ ID NO: 21、26、28或34中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H2。



提供抗體或其抗原結合片段，其包括重鏈可變(VH)區，該VH區包含重鏈互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3，其中該CDR-H1包含SEQ ID NO: 20、27、33、74、75、76、77、78、79、155、156、157、158、159、160、161、162或163中所述之胺基酸序列；該CDR-H2包含SEQ ID NO: 21、26、28、34、80、81、82、83、164、165、166、167、168、169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列；及/或該CDR-H3包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，提供抗體或其抗原結合片段，其包括具有SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列的CDR-H1；具有SEQ ID NO: 21、26、28或34中所述之胺基酸序列的CDR-H2；及具有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的CDR-H3。

在任何此類實施例中的一些中，抗體包括具有胺基酸序列VSNEYYYFDY (SEQ ID NO: 29)、DFGRWGYYFDY (SEQ ID NO: 52)、DFGRWSYYFDY (SEQ ID NO: 35)或DSSYDAFDI (SEQ ID NO: 22)之CDR-H3。

在任何此類實施例中的一些中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有SEQ ID NO: 20、21及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分別具有SEQ ID NO: 20、26及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分別具有SEQ ID NO: 27、28及29之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；分別具有SEQ ID NO: 33、34及35之序列的CDR-H1、



CDR-H2及CDR-H3；分別具有SEQ ID NO: 33、34及52之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及45之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及68之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及64之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及66之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及70之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及55之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及53之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及56之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及61之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及59之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、171及60之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 155、34及35之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 156、34及35之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 162、170及50之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 162、170及51之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 161、169及54之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 159、167及57之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 160、168及58之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 158、166及62之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO 158、166及63之序列；CDR-



H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 158、166及65之序列；  
CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 157、165及67之序列；  
CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 163、173及69之序列；  
CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 160、172、71之序列；  
或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 160、172、174之序列。

在任何此類實施例中之一些中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有SEQ ID NO: 20、21及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 20、26及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 27、28及29之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 33、34及35之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
或分別具有SEQ ID NO: 33、34及52之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。  
在一些實施例中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有SEQ ID NO: 27、28及29之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及52之序列。  
在一些實施例中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有SEQ ID NO: 20、21及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 20、26及22之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 27、28及29之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；  
分別具有SEQ ID NO: 33、34及35之序列的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

提供抗體或其抗原結合片段，其包括分別包含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、



181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，提供包括V<sub>H</sub>區的抗體或其抗原結合片段，該V<sub>H</sub>區包括分別具有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的重鏈CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有含於SEQ ID NO: 8或10中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的重鏈CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，抗體包括V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區包括分別具有含於SEQ ID NO: 13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之胺基酸序列的重鏈CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4包含至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4具有至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4序列。在



一些實施例中，V<sub>H</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4具有至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98%、99%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4序列。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及FR4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98%、99%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及FR4序列。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區具有SEQ ID NO: 8或10中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區具有SEQ ID NO: 13、15、17或19中所述之胺基酸序列。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 20、26及22中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 19中所述之胺基酸序列。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 33、34及52中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 10中所述之胺基酸序列。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO:



33、34及35中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 13中所述之胺基酸序列。在任何此類實施例中的一些中，V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 27、28及29中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 15中所述之胺基酸序列。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段不含有輕鏈可變(V<sub>L</sub>)區，不含有CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3，及/或為僅含有V<sub>H</sub>區之單域抗體(sdAb)。在一些實施例中，抗體或片段為僅含有來自如所描述之任何者之V<sub>H</sub>區的sdAb。

在含有以上V<sub>H</sub>區序列中任一者之任何抗體或片段的一些實施例中，該抗體或片段進一步含有輕鏈可變(V<sub>L</sub>)區。在一些此類實施例中，V<sub>L</sub>區與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列具有至少90%序列一致性，諸如與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列具有至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性。在一些此類實施例中，V<sub>L</sub>區與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列具有至少90%序列一致性，諸如與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列具有至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性。

在任何此類實施例中的一些中，V<sub>L</sub>區包含含有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所



述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有具有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48或49中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有包含SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、217、216、218、219或220中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)及/或含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>序列內的CDR-L1；及/或包含SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)及/或含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>序列內的CDR-L2。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有具有SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)及/或含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>序列內的CDR-L1；及/或具有SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)及/或含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>序列內的CDR-L2。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有含有SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、217、216、218、219或220中所述之胺基酸序列的CDR-L1；含有SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述



之胺基酸序列的CDR-L2；及含有25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有具有SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的CDR-L1；具有SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的CDR-L2；及具有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48或49中所述之胺基酸序列的CDR-L3。

在任何此類實施例中之一些中，CDR-L3具有SEQ ID NO: 25、32或38中所述之胺基酸序列。

在任何此類實施例中之一些中，抗體包括V<sub>L</sub>區，該V<sub>L</sub>區包括分別包含SEQ ID NO: 23、24及25之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 30、31及32之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 216、227及40之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 218、229及39之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 219、230及43之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 220、231及46之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 210、221及49之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 210、221及233之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 211、222及48之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 212、223及42之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 214、225及232之序列的CDR-L1、



CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 215、226及44之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 217、228及41之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或分別包含SEQ ID NO: 213、224及47之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在任何此類實施例中之一些中，抗體或片段包括V<sub>L</sub>區，該V<sub>L</sub>區包括分別包含SEQ ID NO: 23、24及25之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；分別包含SEQ ID NO: 30、31及32之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>L</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列之FR1、FR2、FR3及/或FR4具有至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。在一些實施例中，V<sub>L</sub>區含有分別與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列之FR1、FR2、FR3及/或FR4具有至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98%、99%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4序列。在一些實施例中，V<sub>L</sub>區含有分別與SEQ ID NO:



14、16或18中所述之胺基酸序列之FR1、FR2、FR3及FR4具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、98%、99%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及FR4序列。

在任何此類實施例中的一些中，V<sub>L</sub>區含有SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列。在任何此類實施例中的一些中，V<sub>L</sub>區具有SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列。

提供抗體或其抗原結合片段，其含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列之胺基酸序列；及/或含有含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列之胺基酸序列。在一些實施例中，提供抗體或其抗原結合片段，其含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列之胺基酸序列；及/或含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列之胺基酸序列。

提供抗體或其抗原結合片段，其包括具有分別與SEQ ID NO: 19及18具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、



98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別與SEQ ID NO: 17及18具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別與SEQ ID NO: 15及16具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別與SEQ ID NO: 13及14具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 182及242具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 182及246具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 182及247具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 185及248具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 186及248具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 175及234具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 175及235具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 176及236具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性



之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 176及237具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 177及238具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 179及240具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 180及241具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 181及241具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 183及243具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 183及244具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 184及243具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 184及244具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 183及245具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別與SEQ ID NO: 184及245具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>



及V<sub>L</sub>區；或包含分別與SEQ ID NO: 178及239具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區。

在一些實施例中，提供抗體或其抗原結合片段，其包括具有分別在SEQ ID NO: 19及18中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別在SEQ ID NO: 17及18中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別在SEQ ID NO: 15及16中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；具有分別在SEQ ID NO: 13及14中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 182及242中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 182及246中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 182及247中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 185及248中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 186及248中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 175及234中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 175及235中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 176及236中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 176及237中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 177及238中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 179及240中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 180及241中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 181及241中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 183及243中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 183及244中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在



SEQ ID NO: 184及243中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 184及244中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 183及245中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；包含分別在SEQ ID NO: 184及245中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；或包含分別在SEQ ID NO: 178及239中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區。

在任何此類實施例中之一些中，V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包括SEQ ID NO: 19及18之胺基酸序列；V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包括SEQ ID NO: 17及18之胺基酸序列；V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包括SEQ ID NO: 15及16之胺基酸序列；或V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包括SEQ ID NO: 13及14之胺基酸序列。

在任何此類實施例中之一些中，抗體或片段特異性結合於ROR1蛋白質上。在一些實施例中，抗體或片段對ROR1蛋白質之結合親和力的EC<sub>50</sub>為自或自約0.1 nM至100 nM、0.5 nM至50 nM或1 nM至10 nM。在一些實施例中，抗體或片段對ROR1蛋白質之結合親和力的EC<sub>50</sub>小於或小於約100 nM，小於或小於約50 nM，小於或小於約10 nM或小於或小於約1 nM。

在任何此類實施例中之一些中，抗體或片段對ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)之結合親和力至少與相應形式之抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)對相同ROR1蛋白質的結合親和力同樣高或基本同樣高。

在任何此類實施例中之一些中，抗體或片段特異性結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)中與抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)特異性結合之抗原決定基相同或重疊的抗原決定基上。在一些實施例中，抗體或片段使抗ROR1抗體R12



或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)與ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)之結合抑制大於或大於約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%，諸如大於或大於約80%或大於或大於約90%。

在任何此類實施例中之一一些中，ROR1蛋白質為人類ROR1蛋白質，且抗體或片段結合於人類ROR1蛋白質上。在一些實施例中，人類ROR1蛋白質SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，提供抗人類ROR1抗體。

在任何此類實施例中之一一些中，抗體或片段結合ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)之細胞外部分內的抗原決定基。在一些實施例中，ROR1之細胞外部分含有SEQ ID NO: 103之胺基酸1-377。在任何此類實施例中之一一些中，抗體或片段結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)中含有該ROR1蛋白質之fz域或Ig域內的殘基的抗原決定基上。在一些實施例中，抗原決定基含有ROR1蛋白質之fz域內的殘基及ROR1蛋白質之Ig域內的殘基。在一些實施例中，Ig域為含有SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列之殘基13-118的域；及/或fz域含有SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列的殘基136-270。

在一些實施例中，ROR1蛋白質為小鼠ROR1蛋白質，且抗體或片段結合於小鼠ROR1蛋白質上。在一些實施例中，小鼠ROR1蛋白質SEQ ID NO: 106中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段結合於人類ROR1蛋白質中與抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)特異性結合之抗原決定基重疊的抗原決定基



上，且該抗體或片段亦結合於小鼠ROR1上。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段不特異性結合於小鼠ROR1蛋白質上或不特異性結合於具有SEQ ID NO: 106中所述之胺基酸序列的蛋白質上。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段不含有抗ROR1抗體R12及/或抗ROR1抗體2A2之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3序列。在一些實施例中，抗體或片段不含有與抗ROR1抗體R12及/或抗ROR1抗體2A2之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3序列。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段為人類抗體或片段。

提供人類抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)中與上文所提供之抗體或其抗原結合片段或命名為R12之抗ROR1抗體或其抗原結合片段特異性結合的抗原決定基相同或重疊的抗原決定基上。亦提供人類抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於ROR1上且與上文所提供之抗體或其抗原結合片段或命名為R12之抗ROR1抗體或其抗原結合片段競爭結合於ROR1(諸如人類ROR1蛋白質)上。在一些此類實施例中，人類抗體或片段含有與存在於命名為R12及/或2A2之抗體中的相應CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3不同的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3、CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3。



在任何此類實施例中的一些中，人類抗體或片段含有V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區具有與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分、與由生殖系核苷酸人類重鏈D區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類重鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分。在任何此類實施例中的一些中，人類抗體或片段含有V<sub>L</sub>區，該V<sub>L</sub>區具有與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分。

在任何此類實施例中的一些中，人類抗體或片段含有具有分別與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的CDR-H1及/或CDR-H2之胺基酸序列相比100%一致或具有不超過一個胺基酸差異之序列的CDR-H1及/或CDR-H2；及/或含有分別與由生殖系核苷酸人類κ或λv區段編碼之序列內的CDR-L1及/或CDR-L2之胺基酸序列相比100%一致或具有不超過一個胺基酸差異之序列的CDR-L1及/或CDR-L2。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段為重組抗體或片段。在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段為單株抗體或片段。

在任何此類實施例中的一些中，抗體或片段為抗原結合片段。在一些實施例中，抗體為單鏈片段。在一些實施例中，抗體為單域抗體，諸如僅含有V<sub>H</sub>區之單域抗體。在一些實施例中，抗體含有V<sub>H</sub>區



及V<sub>L</sub>區，且為其中抗體可變區由柔性連接子接合之片段。

在任何此類實施例中之一些中，片段為scFv。在一些實施例中，scFv含有具有SEQ ID NO: 91闡述之序列的連接子。在一些實施例中，scFv含有SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列展現至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，scFv含有SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列，或與SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列展現至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，scFv含有SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列。

在一些態樣中，scFv含有如SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之V<sub>H</sub>、連接子及V<sub>L</sub>，或與此序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致，但其中V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>與此類序列相比反向配置(亦即V<sub>L</sub>-V<sub>H</sub>)的序列。

在一些實施例中，抗體或片段包含SEQ ID NO: 19中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 18中所述之V<sub>L</sub>區，及/或抗體或片段包含SEQ ID NO:



12中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段包含SEQ ID NO: 13中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 14中所述之V<sub>L</sub>區，及/或抗體或片段包含SEQ ID NO: 6中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段包含SEQ ID NO: 15中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 16中所述之V<sub>L</sub>區，及/或抗體或片段包含SEQ ID NO: 4中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段包含SEQ ID NO: 17中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 18中所述之V<sub>L</sub>區，及/或抗體或片段包含SEQ ID NO: 2中所述之胺基酸序列。

提供單鏈細胞表面蛋白質，其含有所提供之單鏈抗體片段中的任一者。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有所提供之單域抗體中的任一者。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之序列的V<sub>H</sub>區序列。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有所提供之scFv抗體片段中的任一者。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268之scFv序列。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有SEQ ID NO: 2、4、6或12之scFv序列。在一些實施例中，單鏈細胞表面蛋白質含有SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、



253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268，但其中VH及VL與此類序列相比反向配置(亦即VL-VH)的scFv序列。

在任何此類實施例中之一些中，抗體或片段進一步含有免疫球蛋白恆定區之至少一部分。在一些實施例中，抗體或片段進一步含有間隔子。在一些實施例中，抗體或片段含有SEQ ID NO: 108中所述之間隔子。在一些實施例中，抗體或片段含有SEQ ID NO: 142中所述之間隔子。在一些實施例中，抗體或片段含有SEQ ID NO: 143中所述之間隔子。在一些實施例中，抗體或片段含有含有Fc區之免疫球蛋白恆定區。在一些實施例中，Fc區為人類IgG之Fc區。

亦提供含有所提供之抗體或片段中之任一者的結合物。亦提供含有所提供之單鏈細胞表面蛋白質中之任一者的結合物。

亦提供嵌合抗原受體(CAR)，其包括含有所提供之抗體或抗原結合片段中之任一者的細胞外部分及細胞內信號傳導域。在一些實施例中，抗體或片段為scFv，且細胞內信號傳導域含有ITAM。在一些實施例中，細胞內信號傳導域含有CD3- $\zeta$  (CD3 $\zeta$ )鏈之 $\zeta$ 鏈的信號傳導域。

在任何此類實施例中之一些中，CAR亦含有連接細胞外域及細胞內信號傳導域之跨膜域。在一些實施例中，跨膜域含有共刺激分子(諸如T細胞共刺激分子，例如CD28及/或4-1BB)之跨膜部分。在一些實施例中，T細胞共刺激分子為CD28或4-1BB。在一些實施例中，細胞內信號傳導域亦包括T細胞共刺激分子之細胞內域。在一些態樣中，T細胞共刺激分子為CD28或4-1BB。



在任何所提供之CAR的一些實施例中，CAR含有如本文所提供之抗體或抗原結合片段、本身為CD28或其變異體之一部分的跨膜域、及含有CD28或其功能性變異體之信號傳導部分及CD3 $\zeta$ 或其功能性變異體之信號傳導部分的細胞內信號傳導域。在一些此類實施例中，受體在抗體或抗原結合片段與跨膜域之間進一步包括含有Ig鉸鏈(例如IgG4鉸鏈)之間隔子，諸如僅含鉸鏈之間隔子。

在任何所提供之CAR的一些實施例中，CAR含有如本文所提供之抗體或抗原結合片段、本身為CD28或其變異體之一部分的跨膜域、及含有4-1BB或其功能性變異體之信號傳導部分及CD3 $\zeta$ 或其功能性變異體之信號傳導部分的細胞內信號傳導域。在一些此類實施例中，受體在抗體或抗原結合片段與跨膜域之間進一步包括含有Ig鉸鏈(例如IgG4鉸鏈)之間隔子，諸如僅含鉸鏈之間隔子。

提供編碼所提供之抗體或其片段中之任一者、所提供之單鏈細胞表面蛋白質中之任一者、所提供之結合物中之任一者或所提供之CAR中之任一者的核酸。在一些實施例中，編碼抗體或抗原結合片段之核酸分子包含SEQ ID NO: 7或9中所述之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 7或9中所述之序列展現至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性的核苷酸序列。在一些實施例中，編碼抗體或抗原結合片段之核酸分子包含SEQ ID NO: 1、3、5或11中所述之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 1、3、5或11中所述之序列展現至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性的核苷酸序列。

亦提供含有所提供之抗體或片段中之任一者、所提供之單鏈細



胞表面蛋白質中之任一者、所提供之結合物中之任一者或所提供之CAR中之任一者的細胞。在一些實施例中，細胞為表現受體的經工程改造之細胞，且含有所提供之抗體或片段中之任一者、單鏈細胞表面蛋白質中之任一者、所提供之結合物中之任一者或所提供之CAR中之任一者。在一些實施例中，細胞或經工程改造之細胞為T細胞。

提供含有所提供之抗體或片段中之任一者、所提供之單鏈細胞表面蛋白質中之任一者、所提供之結合物中之任一者、所提供之CAR中之任一者或所提供之細胞中之任一者的組合物或醫藥組合物。在一些實施例中，組合物或醫藥組合物含有醫藥學上可接受之賦形劑。

提供治療方法，其包括向患有與ROR1相關聯之疾病或病症的個體投與所提供之組合物或醫藥組合物中之任一者。提供治療方法，其包括向患有與ROR1相關聯之疾病或病症的個體投與所提供之抗體或片段中之任一者、所提供之單鏈細胞表面蛋白質中之任一者、所提供之結合物中之任一者、所提供之CAR中之任一者或所提供之細胞中之任一者。

提供所提供之組合物或醫藥組合物中之任一者，其用於治療與ROR1相關聯之疾病或病症。提供所提供之組合物或醫藥組合物中之任一者的用途，其用於製造用於治療與ROR1相關聯之疾病或病症的藥劑。

在任何此類實施例中的一些中，疾病或病症為ROR-1表現癌症。在一些實施例中，ROR-1表現癌症為B細胞白血病、淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、伯克特氏淋巴瘤(Burkett's Lymphoma)、套細胞淋巴



瘤(MCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腎細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、上皮鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、胃癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌或頭頸癌。

在一些實施例中，與投與競爭結合於抗體或結合於重疊抗原決定基上的參考抗體(或含有參考抗體之受體)相比，投與抗體或含有該抗體之受體或結合物或細胞與較低程度之免疫原性相關聯。在一些態樣中，參考抗體為人類化、嵌合或非人類抗體。

### 【圖式簡單說明】

**圖1A**展示表現各種抗ROR1特異性CAR之初代人類CD8+ T細胞針對表現ROR1之細胞的溶胞活性。單獨tEGFR為陰性對照物；R12為R12 scFv CAR。**圖1B**展示表現各種抗ROR1特異性CAR之初代人類CD8+ T細胞在與表現ROR1之細胞共培養之後的細胞激素分泌。單獨tEGFR為陰性對照物；R12為R12 scFv CAR。

**圖2**展示表現各種抗ROR1特異性CAR之初代人類CD8+ T細胞在與表現ROR1之人類細胞(hROR1)或表現ROR1之小鼠細胞(mROR1)共培養之後的細胞激素分泌。單獨tEGFR為陰性對照物；R12為R12 scFv CAR。

### 【實施方式】

### 相關申請案之交叉參考

本申請案主張2015年1月16日提交的名稱為「針對ROR1之特異性抗體及嵌合抗原受體」之美國臨時申請案第62/104,664號的優先權，其內容以全文引用之方式併入。



## 序列表以引用之方式併入

本申請案與電子格式之序列表一起提交。序列表以2016年1月16日創建的大小為206,280千位元組之名稱為735042001742seqlist.txt之文件的形式提供。電子格式之序列表中的資訊以全文引用之方式併入。

提供ROR1結合分子，包括抗體(包括抗原結合抗體片段，諸如重鏈可變(VH)區及單鏈片段，包括scFv)及重組受體，包括含有此類抗體及片段之嵌合受體、編碼此類抗體及片段之核酸、及表現此等抗體及片段且用於其產生之細胞(諸如重組細胞)。本發明亦提供製造及使用抗體及片段之方法以及表現或含有該等抗體及片段之細胞。

### I. ROR1結合分子

在一些態樣中，提供ROR1結合分子，諸如ROR1結合多肽。此類結合分子包括特異性結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)上之抗體(包括抗原結合片段)。在該等結合分子當中亦為含有此類抗體之多肽，包括單鏈細胞表面蛋白質，例如含有此類抗體之重組受體(諸如嵌合抗原受體)。

#### A. ROR1抗體

提供抗ROR1抗體，包括功能性抗體片段。在一些實施例中，抗體包括本身為單域抗體之彼等抗體，其含有不與輕鏈抗原結合位點成對及/或不具有能夠特異性結合於ROR1上之任何其他抗體域或結合位點的可變重鏈。在該等抗體當中亦為多域抗體，諸如含有V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>域之彼等抗體，其由單域抗體之V<sub>H</sub>域或其抗原結合位點構成。在一些實施例中，抗體包括可變重鏈及可變輕鏈，諸如scFv。抗體包括特異



性結合於ROR1 (例如人類ROR1)上之抗體。在所提供之抗ROR1抗體當中為人類抗體。抗體包括經分離抗體。分子包括經分離分子。亦提供含有此類抗體之分子，例如單鏈蛋白質、融合蛋白質及/或重組受體，諸如嵌合受體，包括抗原受體。

本文中，術語「抗體」係在最廣泛意義上使用且包括多株及單株抗體，包括完整抗體及功能性(抗原結合)抗體片段，包括抗原結合片段(Fab)、F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fv片段、重組IgG (rIgG)片段、能夠特異性結合抗原之可變重鏈(V<sub>H</sub>)區、單鏈抗體片段，包括單鏈可變片段(scFv)及單域抗體(例如sdAb、sdFv、奈米抗體)片段。該術語涵蓋免疫球蛋白之經基因工程改造及/或以其他方式修飾之形式，諸如胞內抗體、肽體、嵌合抗體、完全人類抗體、人類化抗體，及異結合抗體、多特異性(例如雙特異性)抗體、雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體、串聯二-scFv、串聯三-scFv。除非另外陳述，否則術語「抗體」應理解為涵蓋其功能性抗體片段。該術語亦涵蓋完整或全長抗體，包括任何類別或子類之抗體，包括IgG及其子類、IgM、IgE、IgA及IgD。

與「高變區」或「HVR」同義之術語「互補決定區」及「CDR」在此項技術中已知係指抗體可變區內之非鄰接胺基酸序列，其賦予抗原特異性及/或結合親和力。一般而言，各重鏈可變區中存在三個CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)，且各輕鏈可變區中存在三個CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「構架區」及「FR」在此項技術中已知係指重鏈及輕鏈可變區之非CDR部分。一般而言，各全長重鏈可變區中存在四個FR (FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)，且各



全長輕鏈可變區中存在四個FR (FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。

既定CDR或FR之確切胺基酸序列邊界可容易地使用多種熟知方案中之任一者來確定，包括以下文獻中所描述之彼等方案：Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 公共衛生服務(Public Health Service), 國立衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)；MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), 「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography」, J. Mol. Biol. 262, 732-745. (「接觸」編號方案)；Lefranc MP等人, 「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains」, Dev Comp Immunol, 2003年1月;27(1):55-77 (「IMGT」編號方案)；及Honegger A及Plückthun A, 「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool」, J Mol Biol, 2001年6月8日;309(3):657-70, (「Aho」編號方案)。

既定CDR或FR之邊界可視用於鑑別之方案而變化。舉例而言，Kabat方案係基於結構比對，而Chothia方案係基於結構資訊。Kabat與Chothia方案兩者之編號均基於最共同抗體區序列長度，其中在一些抗體中出現由插入字母(例如「30a」)表示之插入及缺失。兩種方案使得某些插入及缺失(「插入缺失」)位於不同位置，產生不同編號。接觸方案係基於複合物晶體結構之分析，且在多個方面與Chothia編號方案類似。



下表1列出 CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3及 CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3的例示性位置邊界，如分別藉由 Kabat、Chothia及接觸方案所鑑別。對於 CDR-H1，使用 Kabat與 Chothia編號方案兩者列出殘基編號。FR位於 CDR之間，例如FR-L1位於 CDR-L1與CDR-L2之間等。應注意，因為所示 Kabat編號方案使得插入位於 H35A及H35B，所以視環長度而定，Chothia CDR-H1環之末端在使用所示 Kabat編號約定編號時在 H32與H34之間變化。

表1

| CDR                                 | Kabat     | Chothia      | 接觸方案      |
|-------------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| CDR-L1                              | L24--L34  | L24--L34     | L30--L36  |
| CDR-L2                              | L50--L56  | L50--L56     | L46--L55  |
| CDR-L3                              | L89--L97  | L89--L97     | L89--L96  |
| CDR-H1<br>(Kabat編號 <sup>1</sup> )   | H31--H35B | H26--H32..34 | H30--H35B |
| CDR-H1<br>(Chothia編號 <sup>2</sup> ) | H31--H35  | H26--H32     | H30--H35  |
| CDR-H2                              | H50--H65  | H52--H56     | H47--H58  |
| CDR-H3                              | H95--H102 | H95--H102    | H93--H101 |

1 - Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」，第5版，公共衛生服務，國立衛生研究院, Bethesda, MD

2 - Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948

因此，除非另外說明，否則既定抗體或其區(諸如其可變區)之「CDR」或「互補決定區」或個別特定CDR (例如「CDR-H1、CDR-



H2」)應理解為涵蓋如藉由任一前述方案所定義的互補決定區(或特定互補決定區)。舉例而言，在陳述特定CDR (例如CDR-H3)在既定V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>胺基酸序列中含有相應CDR之胺基酸序列的情況下，應理解此CDR在可變區內具有如藉由任一前述方案所定義的相應CDR (例如CDR-H3)之序列。在一些實施例中，說明具體CDR序列。

同樣，除非另外說明，否則既定抗體或其區(諸如其可變區)之FR或個別特定FR (例如FR-H1、FR-H2)應理解為涵蓋如藉由任一已知方案所定義的構架區(或特定構架區)。在一些情況下，說明用於鑑別特定CDR、FR或FRs或CDRs之方案，諸如藉由Kabat、Chothia或接觸方法所定義之CDR。在其他情況下，給出CDR或FR之特定胺基酸序列。

術語「可變區」或「可變域」係指涉及使抗體結合於抗原上的抗體重鏈或輕鏈之域。原生抗體之重鏈及輕鏈的可變域(分別為V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>)一般具有類似結構，其中各域包含四個保守性構架區(FR)及三個CDR。(參見例如Kindt等人, Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁 (2007)。單一V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>域可足以賦予抗原結合特異性。此外，可使用來自結合抗原之抗體的V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>域來分離結合特定抗原之抗體以分別篩選互補V<sub>L</sub>或V<sub>H</sub>域之文庫。參見例如Portolano等人, J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人, Nature 352:624-628 (1991)。

在所提供之抗體當中為抗體片段。「抗體片段」係指除完整抗體之外的分子，其包含完整抗體之一部分，結合完整抗體所結合之抗原。抗體片段之實例包括(但不限於)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、



$F(ab')_2$ ；雙功能抗體；線性抗體；可變重鏈( $V_H$ )區，單鏈抗體分子(諸如scFv)及單域 $V_H$ 單一抗體；及由抗體片段形成之多特異性抗體。在特定實施例中，抗體為包含重鏈可變區及/或輕鏈可變區之單鏈抗體片段，諸如scFv。

單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體。

抗體片段可藉由各種技術製得，包括(但不限於)完整抗體之蛋白分解消化以及由重組宿主細胞產生。在一些實施例中，抗體為重組產生之片段，諸如包含非天然存在之排列的片段，諸如其中兩個或兩個以上抗體區或鏈由合成連接子(例如肽連接子)接合的片段，及/或天然存在之完整抗體之酶消化不能產生的片段。在一些態樣中，抗體片段為scFv。

「人類化」抗體為其中全部或基本全部CDR胺基酸殘基均來源於非人類CDR且全部或基本全部FR胺基酸殘基均來源於人類FR的抗體。人類化抗體視情況可包括來源於人類抗體之抗體恆定區之至少一部分。非人類抗體之「人類化形式」係指已經歷人類化(通常用以降低對人類之免疫原性)，同時保持親本非人類抗體之特異性及親和力的非人類抗體變異體。在一些實施例中，人類化抗體中的一些FR殘基經來自非人類抗體(例如CDR殘基所來源之抗體)之相應殘基取代，以例如恢復或改良抗體特異性或親和力。

在所提供之抗ROR1抗體當中為人類抗體。「人類抗體」為具有對應於由人類或人類細胞所產生抗體之胺基酸序列的胺基酸序列或具有



使用人類抗體譜系或其他人類抗體編碼序列(包括人類抗體文庫)之非人類來源的抗體。該術語不包括包含非人類抗原結合區的非人類抗體之人類化形式，諸如其中全部或基本全部CDR為非人類CDR之彼等抗體。該術語包括人類抗體之抗原結合片段。

人類抗體可藉由向已經改造以響應於抗原攻擊而產生完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體的轉殖基因動物投與免疫原來製備。此類動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，其置換內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合至動物染色體中。在此類轉殖基因動物中，內源性免疫球蛋白基因座一般已不活化。人類抗體亦可來源於人類抗體文庫，包括噬菌體呈現文庫及無細胞文庫，其含有來源於人類譜系之抗體編碼序列。

在所提供之抗體當中為單株抗體，包括單株抗體片段。如本文所用，術語「單株抗體」係指一種自基本均質抗體之群體或在基本均質抗體之群體內獲得的抗體，基本均質抗體之群體亦即，除含有天然存在之突變或在產生單株抗體製劑期間出現之突變的可能變異體(此類變異體一般以少量存在)以外，構成該群體之個別抗體為相同的。與通常包括針對不同抗原決定基之不同抗體的多株抗體製劑相比，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單一抗原決定基。該術語不應解釋為需要藉由任何特定方法來產生抗體。單株抗體可藉由多種技術製得，包括(但不限於)自融合瘤產生、重組DNA方法、噬菌體呈現及其他抗體呈現方法。

術語「多肽」及「蛋白質」可互換使用且係指胺基酸殘基之聚合物，且不限於最小長度。多肽(包括所提供之抗體及抗體鏈及其他



肽，例如連接子及ROR1結合肽)可包括胺基酸殘基，包括天然及/或非天然胺基酸殘基。術語亦包括多肽之表現後修飾，例如糖基化、唾液酸化、乙醯化、磷酸化及其類似修飾。在一些態樣中，多肽可含有相對於原生或天然序列之修飾，只要蛋白質維持所需活性即可。此等修飾可為有意的，如經由定點突變誘發；或可為偶然的，諸如經由產生蛋白質之宿主的突變或因PCR擴增所致的錯誤。

### 例示性抗體

在一些實施例中，抗體(例如抗ROR1抗體，例如抗原結合抗體片段)含有如所描述之重鏈及/或輕鏈可變(V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>)區序列或其足夠抗原結合部分。在一些實施例中，抗ROR1抗體(例如抗原結合抗體片段)含有V<sub>H</sub>區序列或其足夠抗原結合部分，其含有如所描述之CDR-H1、CDR-H2及/或CDR-H3。在一些實施例中，抗ROR1抗體(例如抗原結合抗體片段)含有V<sub>L</sub>區序列或其足夠抗原結合部分，其含有如所描述之CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3。在一些實施例中，抗ROR1抗體(例如抗原結合抗體片段)含有V<sub>H</sub>區序列，其含有如所描述之CDR-H1、CDR-H2及/或CDR-H3，及含有V<sub>L</sub>區序列，其含有如所描述之CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3。在所提供之抗體中亦為具有與此序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的抗體。

在一些實施例中，抗體(例如其抗原結合片段)具有重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、



98%或99%序列一致性之胺基酸序列，或含有存在於此V<sub>H</sub>序列中之CDR-H1、CDR-H2及/或CDR-H3。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>H</sub>區為包括含有胺基酸序列：X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub>X<sub>14</sub>X<sub>15</sub>X<sub>16</sub> (SEQ ID NO: 92)之重鏈互補決定區3 (CDR-H3)的V<sub>H</sub>區，其中X<sub>1</sub>為D、V、Q、I、T、G、A或E；X<sub>2</sub>為S、F、N、R、G、T、Y、D、Q、M、K、I、L或P；X<sub>3</sub>為S、N、G、E、D、P、I、V、R、F、N或L；X<sub>4</sub>為Y、R、V、G、S、P、E、A或L；X<sub>5</sub>為D、E、W、R、S、L、A、V、G或P；X<sub>6</sub>為A、W、S、E、G、Y、R、F、H、V、D、S或Q；X<sub>7</sub>為F、Y、A、W、L、G、D、V、N、S、K或R；X<sub>8</sub>為F、Y、H、E、L、W、V、N、I、D或空；X<sub>9</sub>為F、L、V、S、E、W、G、P、Y或空；X<sub>10</sub>為S、E、L、Y、W、F、N、G、P或空；X<sub>11</sub>為Y、V、L、F、I、W、N或空；X<sub>12</sub>為F、Y、W或空；X<sub>13</sub>為Y、F、T或空；X<sub>14</sub>為F或空；X<sub>15</sub>為D或Q；且X<sub>16</sub>為I、Y或P。在一些此類實施例中，在該CDR-H3中，X<sub>1</sub>為D或V；X<sub>2</sub>為S或F；X<sub>3</sub>為S、N、G或E；X<sub>4</sub>為Y、R或V；X<sub>5</sub>為D、E、W或R；X<sub>6</sub>為A、Y、S或E；X<sub>7</sub>為F、Y或A；X<sub>8</sub>為F、Y、H或空；X<sub>9</sub>為F、L或空；X<sub>10</sub>為S或空；X<sub>11</sub>為Y或空；X<sub>12</sub>為F或空；X<sub>13</sub>為空；X<sub>14</sub>為空；X<sub>15</sub>為D；且X<sub>16</sub>為I或Y。在一些此類實施例中，在該CDR-H3中，X<sub>1</sub>為V或D；X<sub>2</sub>為S或F；X<sub>3</sub>為N或G；X<sub>4</sub>為Y或R；X<sub>5</sub>為E或W；X<sub>6</sub>為Y或G；X<sub>7</sub>為Y；X<sub>8</sub>為F或Y；X<sub>9</sub>為F或空；X<sub>10</sub>為空；X<sub>11</sub>為空；X<sub>12</sub>為空；X<sub>13</sub>為空；X<sub>14</sub>為空；X<sub>15</sub>為D；且X<sub>16</sub>為Y。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>H</sub>區為包括含有胺基酸序列：X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>DX<sub>14</sub> (SEQ ID NO: 93)之CDR-H3的V<sub>H</sub>



區，其中  $X_1$  為 D 或 V； $X_2$  為 S 或 F； $X_3$  為 S、N、G 或 E； $X_4$  為 Y、R 或 V； $X_5$  為 D、E、W 或 R； $X_6$  為 A、Y、S 或 E； $X_7$  為 F、Y 或 A； $X_8$  為 F、Y、H 或空； $X_9$  為 F、L 或空； $X_{10}$  為 S 或空； $X_{11}$  為 Y 或空； $X_{12}$  為 F 或空；且  $X_{14}$  為 I 或 Y。

在一些實施例中，抗 ROR1 抗體之  $V_H$  區為包括含有胺基酸序列： $X_1X_2X_3X_4X_5X_6YX_8X_9DY$  (SEQ ID NO: 94) 之 CDR-H3 的  $V_H$  區，其中  $X_1$  為 V 或 D； $X_2$  為 S 或 F； $X_3$  為 N 或 G； $X_4$  為 Y 或 R； $X_5$  為 E 或 W； $X_6$  為 Y 或 G； $X_8$  為 F 或 Y；且  $X_9$  為 F 或空。

在一些實施例中，抗 ROR1 抗體之  $V_H$  區為包括含有胺基酸序列： $X_1SX_3YX_5X_6X_7X_8DX_{10}$  (SEQ ID NO: 109) 之 CDR-H3 的  $V_H$  區，其中  $X_1$  為 V 或 D； $X_3$  為 S 或 N； $X_5$  為 D 或 E； $X_6$  為 Y 或 A； $X_7$  為 F 或 Y； $X_8$  為 F 或空；且  $X_{10}$  為 I 或 Y。

在一些實施例中，抗 ROR1 抗體之  $V_H$  區為包括含有胺基酸序列： $VX_2X_3X_4EYYFDY$  (SEQ ID NO: 110) 之 CDR-H3 的  $V_H$  區，其中  $X_2$  為 S 或 N 或 R； $X_3$  為 N 或 G； $X_4$  為 Y 或 G 或 S。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有 SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71 或 174 中所述之胺基酸序列的 CDR-H3。在任一此類實例中，所提供之抗體可含有 SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208 或 209 中之任一者中所述之  $V_H$  區序列，其中，其中所含之相



應CDR-H3序列(例如藉由Kabat編號，對應於胺基酸殘基H95-H102)經SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之CDR-H3序列置換。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 22、29、35、45或52中所述之胺基酸序列的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有SEQ ID NO: 22、29或35中所述之CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有SEQ ID NO: 29或35中所述之CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 29或52中所述之胺基酸序列的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H3內的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8或10中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H3內的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H3內的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13、15或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H3內的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13或15中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H3內的CDR-H3。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>H</sub>區為包括含有胺基酸序列：



$X_1X_2X_3MX_5$  (SEQ ID NO: 95)之重鏈互補決定區1 (CDR-H1)的 $V_H$ 區，其中 $X_1$ 為S、D或N； $X_2$ 為Y或A； $X_3$ 為Y、A或W；且 $X_5$ 為H或S。在一些實施例中，在該CDR-H1中， $X_1$ 為D或N； $X_2$ 為Y或A； $X_3$ 為A或W；且 $X_5$ 為S。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之 $V_H$ 區為包括含有胺基酸序列： $X_1X_2X_3MS$  (SEQ ID NO: 97)之CDR-H1的 $V_H$ 區，其中 $X_1$ 為D或N； $X_2$ 為Y或A；且 $X_3$ 為A或W。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 20、27、33、155、156、157、158、159、160、161、162或163中所述之胺基酸序列的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 27或33中所述之胺基酸序列的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 74、76或78中所述之胺基酸序列的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 75、77或79中所述之胺基酸序列的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之 $V_H$ 區胺基酸序列之CDR-H1內的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8或10中所述之 $V_H$ 區胺基酸序列之CDR-H1內的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 10、13、15、17或19中所述之 $V_H$ 區胺基酸序



列之CDR-H1內的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13、15或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H1內的CDR-H1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13或15中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H1內的CDR-H1。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>H</sub>區為包括含有胺基酸序列：  
X<sub>1</sub>IX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>GX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>TX<sub>12</sub>X<sub>13</sub>AX<sub>15</sub>X<sub>16</sub>X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>G (SEQ ID NO: 96)之重鏈互補決定區2 (CDR-H2)的V<sub>H</sub>區，其中X<sub>1</sub>為I、S或R；X<sub>3</sub>為N、S或K；X<sub>4</sub>為P、G或S；X<sub>5</sub>為K或空；X<sub>6</sub>為T或空；X<sub>7</sub>為S、D或N；X<sub>9</sub>為G或R；X<sub>10</sub>為S或T；X<sub>12</sub>為S或D；X<sub>13</sub>為Y或H；X<sub>15</sub>為Q、D或A；X<sub>16</sub>為K、Y或P；X<sub>17</sub>為F或V；且X<sub>18</sub>為Q或K。在一些實施例中，在該CDR-H2中，X<sub>1</sub>為S或R；X<sub>3</sub>為S或K；X<sub>4</sub>為G或S；X<sub>5</sub>為K或空；X<sub>6</sub>為T或空；X<sub>7</sub>為S或D；X<sub>9</sub>為G或R；X<sub>10</sub>為S或T；X<sub>12</sub>為D；X<sub>13</sub>為Y或H；X<sub>15</sub>為D或A；X<sub>16</sub>為Y或P；X<sub>17</sub>為F；且X<sub>18</sub>為K。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>H</sub>區為包括含有胺基酸序列：  
X<sub>1</sub>IX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>GX<sub>9</sub>X<sub>10</sub>TX<sub>12</sub>X<sub>13</sub>AX<sub>15</sub>X<sub>16</sub>X<sub>17</sub>X<sub>18</sub>G (SEQ ID NO: 98)之CDR-H2的V<sub>H</sub>區，其中X<sub>1</sub>為I、S或R；X<sub>3</sub>為N、S或K；X<sub>4</sub>為P、G或S；X<sub>5</sub>為K或空；X<sub>6</sub>為T或空；X<sub>7</sub>為S、D或N；X<sub>9</sub>為G或R；X<sub>10</sub>為S或T；X<sub>12</sub>為S或D；X<sub>13</sub>為Y或H；X<sub>15</sub>為Q、D或A；X<sub>16</sub>為K、Y或P；X<sub>17</sub>為F或V；且X<sub>18</sub>為Q或K。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 21、26、28、34、164、165、166、167、168、169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 21、26、28或34中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一



些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 26、28或34中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 28或34中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 80、81、82或83中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 81、82或83中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 81或82中所述之胺基酸序列的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H2內的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 8或10中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H2內的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H2內的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13、15或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H2內的CDR-H2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 13或15中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列之CDR-H2內的CDR-H2。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 20、27、33、74、75、76、77、78、79、155、156、157、158、159、160、161、162或163中所述之胺基酸序列的CDR-H1；具有SEQ ID NO: 21、26、28、34、80、81、82、83、164、165、166、167、168、



169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列的CDR-H2；及具有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 20、27、33、74、75、76、77、78或79中所述之胺基酸序列的CDR-H1；具有SEQ ID NO: 21、26、28、34、80、81、82或83中所述之胺基酸序列的CDR-H2；及具有SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 20、27、33、74、75、76、77、78或79中所述之胺基酸序列的CDR-H1；具有SEQ ID NO: 21、26、28、34、80、81、82或83中所述之胺基酸序列的CDR-H2；及具有SEQ ID NO: 22、29、35或52中所述之胺基酸序列的CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 27、33、76、77、78或79中所述之胺基酸序列的CDR-H1；具有SEQ ID NO: 28、34、81或82中所述之胺基酸序列的CDR-H2；及具有SEQ ID NO: 29或352中所述之胺基酸序列的CDR-H3。

在一些實施例中，CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 20、21及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 20、26及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 27、28及29之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及35之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及52之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分



別含有SEQ ID NO: 27、164及45之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 27、164及68之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 27、164及64之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 27、164及66之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及70之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及55之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及53之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及56之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及61之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、34及59之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、171及60之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 155、34及35之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 156、34及35之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 162、170及50之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 162、170及51之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 161、169及54之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 159、167及57之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 160、168及58之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 158、166及62之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 158、166及63之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 158、166及65之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 157、165及67之序



列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 163、173及69之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 160、172、71之序列；或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 160、172、174之序列。

在一些實施例中，CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 20、80及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 20、83及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 27、81及29之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、82及35之序列；或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 33、82及52之序列。

在一些實施例中，CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 74、80及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 74、83及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 76、81及29之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 78、82及35之序列；或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 78、82及52之序列。

在一些實施例中，CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 75、80及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 75、83及22之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 77、81及29之序列；CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 79、82及35之序列；或CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別含有SEQ ID NO: 79、82及52之序列。

在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 8、



10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 8或10中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 13、15或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 13或15中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3。

在一些實施例中，V<sub>H</sub>區含有如所描述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3中的任一者，且含有與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列中所述之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。在一些實施例中，抗ROR1抗體可含有分別含於SEQ ID NO: 8、10、



13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。

在一些實施例中，V<sub>H</sub>區含有如所描述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3中的任一者，且含有與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列中所述之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。舉例而言，抗ROR1抗體可含有分別含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、



207、208或209中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 10、13、15或19中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 13、15或19中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 13或15中所述之胺基酸序列的V<sub>H</sub>區。

亦提供具有與此類序列至少或約至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的抗體。

在一些實施例中，抗體為僅含有V<sub>H</sub>區序列(諸如上文所描述之V<sub>H</sub>區序列)的單域抗體(sdAb)，或其足夠抗原結合部分。

在一些實施例中，含有V<sub>H</sub>區之抗ROR1抗體進一步含有輕鏈或其足夠抗原結合部分。舉例而言，在一些實施例中，抗體含有V<sub>H</sub>區及V<sub>L</sub>區，或V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區之足夠抗原結合部分。在此類實施例中，V<sub>H</sub>區序列可為上文所描述之V<sub>H</sub>序列中的任一者。在一些此類實施例中，抗體為抗原結合片段，諸如Fab或scFv。在一些此類實施例中，該等抗體亦含有恆定區之全長或完整抗體。

在一些實施例中，抗體(例如其抗原結合片段)具有輕鏈可變(VL)區，該VL區具有SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、



96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，抗體(例如其抗原結合片段)具有輕鏈可變(VL)區，該VL區具有SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>L</sub>區為包括含有胺基酸序列：  
 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$  (SEQ ID NO: 99)之輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)的V<sub>L</sub>區，其中X<sub>1</sub>為Q、A或K；X<sub>2</sub>為Q、V、A或S；X<sub>3</sub>為Y、W或L；X<sub>4</sub>為E、D、K或N；X<sub>5</sub>為S、D、N或G；X<sub>6</sub>為L、T、S、D、R或Y；X<sub>7</sub>為P、G、L、S、N或T；X<sub>8</sub>為D、S、N或空；X<sub>9</sub>為H、G、L或空；X<sub>10</sub>為Y、P、V、R、H或L；且X<sub>11</sub>為T、V、S或M。  
 在一些實施例中，在該CDR-L3中，X<sub>1</sub>為Q或A；X<sub>2</sub>為Q、V或A；X<sub>3</sub>為Y或W；X<sub>4</sub>為E或D；X<sub>5</sub>為S或D；X<sub>6</sub>為L、T或S；X<sub>7</sub>為P、G或L；X<sub>8</sub>為D、S或空；X<sub>9</sub>為H、G或空；X<sub>10</sub>為Y、P或V；且X<sub>11</sub>為T或V。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>L</sub>區為包括含有胺基酸序列：  
 $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$  (SEQ ID NO: 100)之輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)的V<sub>L</sub>區，其中X<sub>1</sub>為Q或A；X<sub>2</sub>為Q、V或A；X<sub>3</sub>為Y或W；X<sub>4</sub>為E或D；X<sub>5</sub>為S或D；X<sub>6</sub>為L、T或S；X<sub>7</sub>為P、G或L；X<sub>8</sub>為D、S或空；X<sub>9</sub>為H、G或空；X<sub>10</sub>為Y、P或V；且X<sub>11</sub>為T或V。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體可含有SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、



242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區序列，其中，其中所含之相應CDR-L3序列(例如藉由Kabat編號，對應於胺基酸殘基L89至L97)經SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所述之CDR-L3序列置換。在一些實施例中，所提供之抗體可含有SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區序列，其中，其中所含之相應CDR-L3序列(例如藉由Kabat編號，對應於胺基酸殘基L89至L97)經SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48及49中所述之CDR-L3序列置換。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 25、32或38中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L3內的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 32或38中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 14或16中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L3內的CDR-L3。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>L</sub>區為包括含有胺基酸序列： $X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8SX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$  (SEQ ID NO: 101)之輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)的V<sub>L</sub>區，其中X<sub>1</sub>為Q、G或S；X<sub>2</sub>為A或G；X<sub>4</sub>為Q、N或S；X<sub>5</sub>為S或空；X<sub>6</sub>為N或空；X<sub>7</sub>為D或I；X<sub>8</sub>為I或G；X<sub>10</sub>為N或E；X<sub>11</sub>為Y或S；X<sub>12</sub>為L或V；且X<sub>13</sub>為N或Y。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、217、216、218、219或220中所述之胺基酸序列的CDR-L1。在一些實施例中，所提供之抗體含有



含於SEQ ID NO: 234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L1內的CDR-L1。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的CDR-L1。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L1內的CDR-L1。

在一些實施例中，抗ROR1抗體之V<sub>L</sub>區為包括含有胺基酸序列：X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub> (SEQ ID NO: 102)之輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)的V<sub>L</sub>區，其中X<sub>1</sub>為D或R；X<sub>2</sub>為A、T或N；X<sub>3</sub>為S、T或N；X<sub>4</sub>為Y、D或Q；X<sub>5</sub>為L或R；X<sub>6</sub>為E或P；且X<sub>7</sub>為T或S。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述之胺基酸序列的CDR-L2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L2內的CDR-L2。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的CDR-L2。在一些實施例中，所提供之抗體含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列之CDR-L2內的CDR-L2。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、216、217、218、219或220中所述之胺基酸序列的CDR-L1；具有SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述之胺基



酸序列的CDR-L2；及具有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49或233中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的CDR-L1；具有SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的CDR-L2；及具有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49或233中所述之胺基酸序列的CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的CDR-L1；具有SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的CDR-L2；及具有SEQ ID NO: 25、32或38中所述之胺基酸序列的CDR-L3。

在一些實施例中，CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 23、24及25之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 30、31及22之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 216、227及40之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 218、229及39之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 219、230及43之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 220、231及46之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 210、221及49之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 210、221及233之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 211、222及48之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 212、223及42之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 214、225



及232之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 215、226及44之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 217、228及41之序列；CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 36、37及38之序列；或CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別含有SEQ ID NO: 213、224及47之序列。

在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。在一些實施例中，所提供之抗體含有分別含於SEQ ID NO: 14或16中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

在一些實施例中，V<sub>L</sub>區含有如所描述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3中的任一者，且含有與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。舉例而言，抗ROR1抗體可含有分別含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，及與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基



酸序列之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。

在一些實施例中，V<sub>L</sub>區含有如所描述之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3中的任一者，且含有與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。舉例而言，抗ROR1抗體可含有分別含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3，及與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列之構架區含有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%序列一致性的構架區。

在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列的V<sub>L</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列的V<sub>L</sub>區。在一些實施例中，所提供之抗體含有具有SEQ ID NO: 14或16中所述之胺基酸序列的V<sub>L</sub>區。

亦提供具有與此類序列至少或約至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的抗體。

在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列，且抗體或片段之V<sub>L</sub>區包含SEQ



ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列，且抗體或片段之V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 10、13、15或19中所述之胺基酸序列，且抗體或片段之V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 13、15或19中所述之胺基酸序列，且抗體或片段之V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列。在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 13或15中所述之胺基酸序列，且抗體或片段之V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14或16中所述之胺基酸序列。

亦提供具有與此類序列至少或約至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的抗體。

在一些實施例中，抗體之V<sub>H</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且含有含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。在一些實施例中，抗體之V<sub>H</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 8、



10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。在一些實施例中，抗體之V<sub>H</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。在一些實施例中，抗體之V<sub>H</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 13、15或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。在一些實施例中，抗體之V<sub>H</sub>區含有分別含於SEQ ID NO: 13或15中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3；且含有含於SEQ ID NO: 14或16中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列。

在一些實施例中，抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 19及18之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 17及18之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 15及16之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 13及14之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 182及242之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 182及246之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 182及247之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 185及248之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包



含SEQ ID NO: 186及248之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 175及234之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 175及235之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 176及236之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 176及237之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 177及238之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 179及240之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 180及241之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 181及241之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 183及243之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 183及244之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 184及243之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 184及244之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 183及245之胺基酸序列；抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 184及245之胺基酸序列；或抗體或片段之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 178及239之胺基酸序列。

亦提供具有與此類序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的抗體。

在一些實施例中，抗體為單鏈抗體片段，諸如scFv或雙功能抗體或僅含V<sub>H</sub>之單域抗體。在一些實施例中，單鏈抗體包括一或多個接合兩個抗體域或區(諸如可變重鏈(V<sub>H</sub>)區及可變輕鏈(V<sub>L</sub>))的连接子。连接子通常為肽连接子，例如柔性及/或可溶性肽连接子。在該等連



接子當中為富含甘胺酸及絲胺酸及/或在一些情況下富含蘇胺酸之連接子。在一些實施例中，連接子進一步包括可改良溶解度之帶電殘基，諸如離胺酸及/或麩胺酸。在一些實施例中，連接子進一步包括一或多個脯胺酸。

因此，所提供之抗ROR1抗體包括單鏈抗體片段，諸如scFvs及雙功能抗體，尤其人類單鏈片段，通常包含接合兩個抗體域或區(諸如V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>域)的連接子。連接子通常為肽連接子，例如柔性及/或可溶性肽連接子，諸如富含甘胺酸及絲胺酸之肽連接子。

在一些態樣中，富含甘胺酸及絲胺酸(及/或蘇胺酸)之連接子包括至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之此類胺基酸。在一些實施例中，其包括至少或約50%、55%、60%、70%或75%之甘胺酸、絲胺酸及/或蘇胺酸。在一些實施例中，連接子基本完全由甘胺酸、絲胺酸及/或蘇胺酸構成。連接子之長度一般介於約5個與約50個胺基酸之間，通常介於10或約10個與30或約30個之間，例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30，且在一些實例中，長度介於10個與25個胺基酸之間。例示性連接子包括具有序列GGGGS (4GS；SEQ ID NO: 111)或GGGS (3GS；SEQ ID NO: 112)之各種數目重複(諸如介於2、3、4與5個之間的此序列之重複)的連接子。例示性連接子包括具有SEQ ID NO: 91中所述之序列(GGGGSGGGGSGGGGS)或由其組成的彼等連接子。例示性連接子進一步包括具有SEQ ID NO: 113中所述之序列(GSTSGSGKPGSGEGSTKG)或由其組成的彼等連接子。



因此，在一些實施例中，所提供之實施例包括單鏈片段，例如 scFv，其包含一或多種前述連接子，諸如富含甘胺酸/絲胺酸之連接子，包括具有 GGGG 或 GGGGS 之重複的連接子，諸如闡述為 SEQ ID NO: 91 之連接子。

在一些實施例中，連接子具有含有 SEQ ID NO: 91 闡述之序列的胺基酸序列。片段(例如 scFv)可包括 V<sub>H</sub> 區或其部分，接著為連接子，接著為 V<sub>L</sub> 或其部分。片段(例如 scFv)可包括 V<sub>L</sub>，接著為連接子，接著為 V<sub>H</sub>。

在一些實施例中，scFv 具有 SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267 或 268 中所述之胺基酸序列，或具有與 SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267 或 268 中所述之胺基酸序列至少或約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致的序列。在一些態樣中，scFv 具有 SEQ ID NO: 2、4、6 或 12 中所述之胺基酸序列，或具有與 SEQ ID NO: 2、4、6 或 12 中所述之胺基酸序列至少或約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致的序列。在一些態樣中，scFv 具有 SEQ ID NO: 4 或 6 中所述之胺基酸序列，或具有與 SEQ ID NO: 4 或 6 中所述之胺基酸序列至少或約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 一致的序列。

在一些態樣中，scFv 含有如 SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、



262、263、264、265、266、267或268中所述之VH、連接子及VL，或與此序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致，但其中VH及VL與此類序列相比反向配置(亦即VL-VH)的序列。在一些態樣中，scFv具有SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列，或具有與SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致，但其中VH及VL與此類序列相比反向配置(亦即VL-VH)的序列。在一些態樣中，scFv具有SEQ ID NO: 12中所述，但其中VH及VL與此類序列相比反向配置(亦即VL-VH)的胺基酸序列。在一些實施例中，scFv具有SEQ ID NO: 6中所述，但其中VH及VL與此類序列相比反向配置(亦即VL-VH)的胺基酸序列。

亦提供人類抗ROR1抗體，例如抗原結合抗體片段，其特異性結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)中與參考抗體特異性結合之抗原決定基相同或重疊的抗原決定基上。此類抗體可為任一上文所描述之抗體或命名為R12之抗ROR1抗體或其抗原結合片段。

亦提供人類抗ROR1抗體，例如抗原結合抗體片段，其特異性結合於ROR1蛋白質(諸如人類ROR1蛋白質)上且與參考抗體競爭結合於ROR1蛋白質上，該參考抗體為任一上文所描述之抗體或命名為R12之抗ROR1抗體或其抗原結合片段。

在一些此類實施例中，參考抗體可為包含SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列，或具有與SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、



253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的scFv。在一些此類實施例中，參考抗體可為包含SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列，或具有與SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列至少或約90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的scFv。在一些實施例中，參考抗體可為含有scFv之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>的抗體，該scFv包含SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述，諸如SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列。

在所提供之人類抗ROR1抗體的一些實施例中，人類抗體含有V<sub>H</sub>區，該V<sub>H</sub>區含有與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分、與由生殖系核苷酸人類重鏈D區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類重鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的部分；及/或含有V<sub>L</sub>區，該V<sub>L</sub>區含有與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的部分。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區之部分對應於CDR-H1、CDR-H2及/或CDR-H3。在一些實施例中，V<sub>H</sub>區之部分對應於構



架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。在一些實施例中，V<sub>L</sub>區之部分對應於CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3。在一些實施例中，V<sub>L</sub>區之部分對應於FR1、FR2、FR3及/或FR4。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-H1區之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-H1。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-H1區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-H1。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-H2區之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-H2。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-H2區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-H2。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段、D區段及J區段編碼之序列內的相應CDR-H3區之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-H3。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段、D區段及J區段編碼之序列內的相應CDR-H3區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-H3。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-L1區之胺基酸序列具有至少95%、96%、



97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-L1。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-L1區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-L1。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-L2區之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-L2。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段編碼之序列內的相應CDR-L2區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-L2。

在一些實施例中，人類抗體含有與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段及J區段編碼之序列內的相應CDR-L3區之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的CDR-L3。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有其序列與由生殖系核苷酸人類輕鏈V區段及J區段編碼之序列內的相應CDR-L3區相比100%一致或具有不超過一個、兩個或三個胺基酸差異的CDR-L3。

在一些實施例中，人類抗體含有含有人類生殖系基因區段序列之構架區。舉例而言，在一些實施例中，人類抗體含有V<sub>H</sub>區，其中構架區(例如FR1、FR2、FR3及FR4)與由人類生殖系抗體區段(諸如V及/或J區段)編碼之構架區具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性。在一些實施例中，人類抗體含有V<sub>L</sub>區，其中構架區(例如FR1、FR2、FR3及FR4)與由人類生殖系抗體區段(諸如V及/或J區段)編碼之構架區具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序



列一致性。舉例而言，在一些此類實施例中， $V_H$ 及/或 $V_L$ 序列之構架序列與由人類生殖系抗體區段編碼之構架區相比較的差異不超過10個胺基酸，諸如不超過9、8、7、6、5、4、3、2或1個胺基酸。

抗體(例如抗體片段)可含有免疫球蛋白恆定區之至少一部分，諸如一或多個恆定區域。在一些實施例中，恆定區包括輕鏈恆定區及/或重鏈恆定區1 (CH1)。在一些實施例中，抗體包括CH2及/或CH3域，諸如Fc區。在一些實施例中，Fc區為人類IgG (諸如IgG1或IgG4)之Fc區。

亦提供編碼抗體及/或其部分(例如鏈)之核酸。在所提供之核酸當中為編碼本文所描述之抗ROR抗體的彼等核酸。核酸可包括包涵天然及/或非天然存在之核苷酸及鹼基的彼等核酸，例如包括具有主鏈修飾之彼等核酸。術語「核酸分子」、「核酸」及「聚核苷酸」可互換使用，且係指核苷酸聚合物。此類核苷酸聚合物可含有天然及/或非天然核苷酸，且包括(但不限於) DNA、RNA及PNA。「核酸序列」係指構成核酸分子或聚核苷酸之核苷酸的線性序列。

亦提供含有核酸之載體、含有載體之宿主細胞，其用於例如產生抗體。亦提供用於產生抗體之方法。核酸可編碼包含抗體之 $V_L$ 之胺基酸序列及/或包含抗體之 $V_H$ 之胺基酸序列(例如抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一個實施例中，提供一或多種包含此類核酸之載體(例如表現載體)。在另一個實施例中，提供包含此類核酸之宿主細胞。在一個此類實施例中，宿主細胞包含(例如，已經以下轉型)：包含編碼包含抗體 $V_H$ 之胺基酸序列的核酸的載體。在另一個此類實施例中，宿主細胞包含(例如，已經以下轉型)：(1)包含編碼包含抗體 $V_L$ 之胺基酸



序列及包含抗體  $V_H$  之胺基酸序列的核酸的載體，或(2)包含編碼包含抗體  $V_L$  之胺基酸序列的核酸的第一載體及包含編碼包含抗體  $V_H$  之胺基酸序列的核酸的第二載體。

亦提供製造抗 **ROR1** 抗體(包括抗原結合片段)之方法。對於抗 **ROR1** 抗體之重組製造，可分離編碼抗體(例如如上文所述)之核酸且將其插入一或多種載體以進一步選殖及/或表現於宿主細胞中。此核酸可輕易使用習知程序(例如藉由使用能夠特異性結合於編碼抗體重鏈及輕鏈之基因的寡核苷酸探針)分離及測序。在一些實施例中，提供一種製造抗 **ROR1** 抗體之方法，其中該方法包含將如上文所提供的包含編碼該抗體之核酸的宿主細胞在適於表現該抗體之條件下培養，及視情況自該宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該抗體。

除原核生物之外，真核微生物(諸如絲狀真菌或酵母)為適用於編碼抗體之載體選殖或表現之宿主，包括糖基化路徑已經修飾以模擬或接近人類細胞之糖基化路徑的真菌及酵母株，從而產生具有部分或完全人類糖基化模式的抗體。參見 Gerngross, Nat. Biotech. 22:1409-1414 (2004)及Li等人, Nat. Biotech. 24:210-215 (2006)。

可用於表現多肽之例示性真核細胞包括(但不限於) COS細胞，包括COS 7細胞；293細胞，包括293-6E細胞；CHO細胞，包括CHO-S、DG44. Lec13 CHO細胞及FUT8 CHO細胞；PER.C6<sup>®</sup>細胞；及NSO細胞。在一些實施例中，抗體重鏈及/或輕鏈可表現於酵母中。參見例如美國公開案第US 2006/0270045 A1號。在一些實施例中，特定真核宿主細胞係基於其對重鏈及/或輕鏈產生所需之轉譯後修飾的能力選擇。舉例而言，在一些實施例中，CHO細胞產生之多肽之唾液酸化水



準高於293細胞中所產生之相同多肽。

在一些實施例中，抗體在無細胞系統中產生。例示性無細胞系統描述於例如Sitaraman等人, *Methods Mol. Biol.* 498: 229-44 (2009)；Spirin, *Trends Biotechnol.* 22: 538-45 (2004)；Endo等人, *Biotechnol. Adv.* 21: 695-713 (2003)中。

所提供之實施例進一步包括用於表現及產生抗體及其他結合蛋白的載體及宿主細胞及其他表現系統，包括真核及原核宿主細胞(包括細菌、絲狀真菌及酵母)，以及哺乳動物細胞(諸如人類細胞)，以及無細胞表現系統。

#### 例示性特徵

在一些態樣中，所提供之抗體具有一或多種特定功能性特徵，諸如結合特性，包括結合於特定抗原決定基上，諸如與其他抗體(諸如參考抗體)特異性結合之彼等抗原決定基類似或重疊的抗原決定基；競爭結合於其他抗體(諸如參考抗體)上之能力；及/或特定結合親和力。

在一些實施例中，抗體特異性結合於ROR1蛋白質上。在本文中任何實施例之一些實施例中，ROR1係指人類ROR1。抗體或其他結合分子結合於ROR1上或特異性結合於ROR1上之觀測結果不一定意謂其結合於每個物種之ROR1上。舉例而言，在一些實施例中，結合於ROR1上之特徵，諸如特異性結合於其上及/或與參考抗體競爭結合於其上之能力及/或在一些實施例中以特定親和力結合或在特定程度上競爭之能力係指相對於人類ROR1蛋白質之能力，且抗體相對於另一個物種(諸如小鼠)之ROR1可能不具有此特徵。在一些實施例中，抗



體結合於人類ROR1上且結合於另一個物種(諸如小鼠)之ROR1上。

在一些實施例中，抗體特異性結合於人類ROR1上，諸如人類ROR1之抗原決定基或區，諸如SEQ ID NO: 103中所述之人類ROR1 (GenBank編號NP\_005003.2，諸如由GenBank編號NM\_005012.3中所述之核苷酸編碼)，或其對偶基因變異體或剪接變異體。在一個實施例中，人類ROR1為具有SEQ ID NO: 104或SEQ ID NO: 105中所述之胺基酸序列的轉錄變異體或同功異型物。

在一些實施例中，抗體結合於非人類ROR1上，諸如猴、兔、大鼠、小鼠或其他ROR1物種。在一些實施例中，抗體結合於小鼠ROR1上，諸如小鼠ROR1之抗原決定基或區，諸如SEQ ID NO: 106中所述之小鼠ROR1 (GenBank編號NP\_038873，諸如由GenBank編號NM\_013845中所述之核苷酸編碼)。在一些實施例中，抗體結合於人類ROR1上且結合於小鼠ROR1上。在一些實施例中，抗ROR1抗體與非人類ROR1 (諸如小鼠ROR1)結合之程度為抗體與ROR1結合的至少或約至少75%、80%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%或150%以上。

在一些實施例中，抗體不結合於小鼠ROR1上，諸如SEQ ID NO: 106中所述之小鼠ROR1 (GenBank編號NP\_038873，諸如由GenBank編號NM\_013845中所述之核苷酸編碼)。

在一個實施例中，如例如藉由放射免疫分析(RIA)所量測的，抗ROR1抗體與不相關非ROR1蛋白質或非人類ROR1或其他非ROR1蛋白質結合之程度為抗體與人類ROR1結合的小於或約10%。在一些實施例中，在所提供之抗體當中為以下抗體，其中與小鼠ROR1之結合為



抗體與人類ROR1之結合的小於10%或10%或約10%。在一些實施例中，在所提供之抗體當中為以下抗體，其中與ROR2（諸如人類ROR2）之結合為抗體與人類ROR1之結合的小於10%或10%或約10%。

在一些實施例中，如藉由多種已知方法中之任一者所量測的，所之抗體能夠以至少一定親和力結合ROR1，諸如人類ROR1及/或小鼠ROR1。在一些實施例中，親和力由解離常數(Kd)表示。在一些實施例中，親和力由EC50表示。

在一些實施例中，抗體與ROR1（諸如人類ROR1或小鼠ROR1）之結合親和力(EC50)及/或解離常數為自或自約0.1 nM至500 nM、0.1 nM至100 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至1 nM、1 nM至500 nM、1 nM至100 nM、1 nM至50 nM、1 nM至10 nM、10 nM至500 nM、10 nM至100 nM、10 nM至50 nM、50 nM至500 nM、50 nM至100 nM或100 nM至500 nM。在某些實施例中，抗體與ROR1（諸如人類ROR1或小鼠ROR1）之結合親和力(EC50)及/或解離常數為以下或約以下或小於以下或約小於以下：100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM、10 nM、9 nM、8 nM、7 nM、6 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2 nM或1 nM。在一些實施例中，抗體以低於奈莫耳濃度之結合親和力，例如以小於1 nM，諸如小於0.9 nM、0.8 nM、0.7 nM、0.6 nM、0.5 nM、0.4 nM、0.3 nM、0.2 nM或0.1 nM之結合親和力結合於ROR1上，諸如人類ROR1或小鼠ROR1。

在一些實施例中，抗體（諸如人類抗體）特異性結合於ROR1之特定抗原決定基或區上，諸如一般為細胞外抗原決定基或區。ROR1為I



型膜蛋白質，其含有含有免疫球蛋白(Ig)域、捲曲(Fz)域及三環(Kr)域之細胞外區，其後接跨膜域。參考SEQ ID NO: 103中所述之人類ROR1，細胞外區對應於胺基酸1-377，其中胺基酸13-118對應於Ig域，胺基酸136-270對應於Fz域且胺基酸283-362對應於Kr域。在一些實施例中，抗體(諸如人類抗體)結合於包含Ig域、Fz域及/或Kr域內之殘基的抗原決定基上。在一些實施例中，抗體(諸如人類抗體)結合於包含具有Ig域及/或Fz域之殘基的抗原決定基上。在一些實施例中，抗體(諸如人類抗體)結合於包含Ig及Fz域兩者內之殘基的抗原決定基上。

在一些實施例中，所提供之抗體的特性或特徵與另一種抗體(例如參考抗體)所觀測到之特性相關描述。在一些實施例中，參考抗體為非人類抗ROR1抗體，諸如兔或嵌合或人類化抗ROR1抗體。在一些態樣中，參考抗體為命名為R12之嵌合兔/人類IgG1抗體(參見例如Yang等人 (2011) *PloS ONE*, 6:e21018；美國專利申請案第US 2013/0251642號)及/或來源於其之片段(諸如其scFv片段)，及/或含有此類抗體之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>序列及/或此類抗體之重鏈及輕鏈CDR的抗體。已展示含有R12之抗原結合scFv片段的嵌合抗原受體(CAR)在CAR療法中有效促進抗腫瘤反應性(Hudecek等人 (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19:3153；國際公開PCT申請案第WO2014031687號)。

舉例而言，在一些實施例中，參考抗體具有含有SEQ ID NO: 85中所述之序列的V<sub>H</sub>區，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3；及/或具有含有SEQ ID NO: 86中所述之序列的V<sub>L</sub>，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3。舉例而言，參考抗體可為含有AYYMS之



CDR-H1序列(SEQ ID NO: 87)、TIYPSSGKTTYATWVNG之CDR-H2序列(闡述於SEQ ID NO: 88中)、DSYADDGALFN之CDR-H3序列(SEQ ID NO: 72)、TLSSAHKTDID之CDR-L1序列(SEQ ID NO: 89)、GSYTKRP之CDR-L2序列(SEQ ID NO: 90)及/或GADYIGGYV之CDR-L3序列(SEQ ID NO: 73)的抗體。在一些實施例中，參考抗體為包含SEQ ID NO: 84中所述之胺基酸序列的scFv。

在一些實施例中，參考抗體為命名為2A2之小鼠抗人類ROR1抗體及/或來源於其之片段(諸如其scFv片段)，及/或含有此類抗體之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>序列及/或此類抗體之重鏈及輕鏈CDR的抗體(參見例如Baskar等人 (2012) I, 4:349-361；公開美國專利申請案第US2012/20058051號)。

舉例而言，在一些實施例中，參考抗體具有含有SEQ ID NO: 114中所述之序列的V<sub>H</sub>區，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3；及/或具有含有SEQ ID NO: 115中所述之序列的V<sub>L</sub>，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3。舉例而言，參考抗體可為含有DYEMH之CDR-H1序列(SEQ ID NO: 116)、AIDPETGGTAYNQKFKG之CDR-H2序列(闡述於SEQ ID NO: 117中)、YYDYDSFTY之CDR-H3序列(SEQ ID NO: 118)、KASQNVDAAVA之CDR-L1序列(SEQ ID NO: 119)、SASNRYT之CDR-L2序列(SEQ ID NO: 120)及/或QQYDIYPYT之CDR-L3序列(SEQ ID NO: 121)的抗體。在一些實施例中，參考抗體為抗體2A2之scFv形式。

在一些實施例中，參考抗體為人類或人類化抗ROR1抗體。例示性人類化抗ROR1抗體描述於國際PCT申請案第WO2014/031174號



中。在一些實施例中，參考抗體為命名為99961之抗體的人類化變異體。舉例而言，在一些實施例中，參考抗體具有含有SEQ ID NO: 122、123、124或125中所述之序列的V<sub>H</sub>區，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3；及/或具有含有SEQ ID NO: 126、127、128或129中所述之序列的V<sub>L</sub>，或包含此序列內之CDR1、CDR2及/或CDR3。在一些實施例中，參考抗體可為含有SEQ ID NO: 130或133中所述之CDR-H1序列、SEQ ID NO: 131或134中所述之CDR-H2序列、SEQ ID NO: 132或135中所述之CDR-H3序列、SEQ ID NO: 136或139中所述之CDR-L1序列、SEQ ID NO: 137或140中所述之CDR-L2序列及/或SEQ ID NO: 138或141中所述之CDR-L3序列的抗體。

在一些實施例中，所提供之抗體含有與存在於一或多種參考抗體中之CDR不同的重鏈及輕鏈CDR。在一些實施例中，所提供之抗體含有與存在於命名為R12之抗體中(諸如存在於SEQ ID NO: 85中所述之V<sub>H</sub>區及/或SEQ ID NO: 86中所述之V<sub>L</sub>區中)之CDR不同的重鏈及輕鏈CDR。在一些實施例中，所提供之抗體含有與存在於命名為2A2之抗體中(諸如存在於SEQ ID NO: 104中所述之V<sub>H</sub>區及/或SEQ ID NO: 105中所述之V<sub>L</sub>區中)之CDR不同的重鏈及輕鏈CDR。在一些實施例中，所提供之抗體含有與存在於命名為99961之抗體的人類化變異體中(諸如存在於SEQ ID NO: 122、123、124或125中所述之V<sub>H</sub>區及/或SEQ ID NO: 126、127、128或129中所述之V<sub>L</sub>區中)之CDR不同的重鏈及輕鏈CDR。

在所提供之抗體當中為競爭結合於及/或結合於ROR1中與一或多種參考抗體(諸如R12)所結合之彼等抗原決定基相同或重疊的抗原決



定基上但含有獨特 CDR (例如獨特重鏈及/或輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3)的彼等抗體。

在一些實施例中，參考抗體具有存在於如本文所描述之抗體或其部分中，諸如所提供之例示性抗體中之任一者中的序列。舉例而言，在一些實施例中，參考抗體含有包含 SEQ ID NO: 20、27 或 33 中所述之胺基酸序列的 CDR-H1；包含 SEQ ID NO: 21、26、28 或 34 中所述之胺基酸序列的 CDR-H2；包含 SEQ ID NO: 22、29、35、46、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71 或 174 中所述之胺基酸序列的 CDR-H3；包含 SEQ ID NO: 23、30 或 36 中所述之胺基酸序列的 CDR-L1；包含 SEQ ID NO: 24、31 或 37 中所述之胺基酸序列的 CDR-L2；及/或包含 SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、45、47、48 及 49 中所述之胺基酸序列的 CDR-L3。舉例而言，在一些實施例中，參考抗體具有 SEQ ID NO: 14、16 或 18 中所述之輕鏈可變(V<sub>L</sub>)區胺基酸序列，及/或具有 SEQ ID NO: 8、10、13、15、17 或 19 中所述之重鏈可變(V<sub>H</sub>)區。在一些此類實施例中，抗體具有如此類抗體中所存在的重鏈及/或輕鏈 CDR 1、2 及/或 3。

在一些實施例中，抗體之親和力(例如 EC<sub>50</sub> 或 K<sub>d</sub>)與相應形式之參考抗體的親和力大約相同或比其低，例如為相應形式之參考抗體的 EC<sub>50</sub> 或 K<sub>d</sub> 的不超過約 1.5 倍或不超過約 2 倍、不超過 3 倍及/或不超過 10 倍。在一些實施例中，抗體之親和力(例如 EC<sub>50</sub> 或 K<sub>d</sub>)為相應形式之參考抗體的 EC<sub>50</sub> 或 K<sub>d</sub> 的大於或大於約 5 倍、10 倍、20 倍、30 倍、40 倍、50 倍、60 倍、70 倍、80 倍、90 倍、100 倍、150 倍、200 倍、250 倍



或250倍以上。

在一些實施例中，與**ROR1**陰性細胞(諸如本文已知及/或描述的表現**ROR1**之特定細胞及已知不表現**ROR1**之特定細胞)相比，抗體對表現**ROR1**之細胞顯示結合偏好。在一些實施例中，在量測到結合於表現**ROR1**之細胞上的程度顯著大於非表現之細胞的情況下，觀測到結合偏好。在一些實施例中，如藉由基於流動式細胞量測術之分析中的平均螢光強度及/或解離常數或EC50所量測，所偵測之與表現**ROR1**之細胞結合的程度與非表現**ROR1**之細胞相比的變化倍數為至少或約1.5、2、3、4、5、6或6以上，及/或與對相應形式之參考抗體所觀測到的變化倍數約同樣大、約相同、至少同樣大或至少約同樣大或更大。在一些情況下，所觀測到的結合於**ROR1**上或結合於表現**ROR1**之細胞上的總程度與對相應形式之參考抗體所觀測到的總程度大致相同、至少同樣大或更大。

在一些態樣中，與相應形式之參考抗體(諸如兔**ROR1**抗體)的親和力相比較，親和力為相同或約相同程度或基本相同程度。在一些態樣中，親和力與相應形式之參考抗體之親和力至少80%、85%、90%、95%或99%相同。

在一些實施例中，抗體特異性結合於與參考抗體所結合之**ROR1**抗原決定基重疊的抗原決定基上。在一些態樣中，在此類抗體當中為與參考抗體結合於相同或類似之抗原決定基上的抗體。在一些實施例中，若抗原中減小或消除一個抗體之結合的全部或基本上全部胺基酸突變減小或消除另一種抗體之結合，則兩種抗體特異性結合於相同抗原決定基及/或重疊抗原決定基上。



在一些實施例中，抗體與參考抗體(諸如抗ROR1抗體R12或其scFv片段(闡述於SEQ ID NO: 84中；參見例如Yang等人 (2011) *PloS ONE*, 6:e21018))結合於相同或類似抗原決定基上或處於ROR1相同區內或含有ROR1相同區內之殘基的抗原決定基上。在一些此類實施例中，抗體結合於含有ROR1 (諸如人類ROR1)之Ig域及Fz域內之胺基酸的抗原決定基上，諸如包含來自此類域兩者及/或Ig與Fz域連接處之殘基的抗原決定基。在一些實施例中，抗體結合於ROR1中與R12及/或其scFv片段特異性結合之抗原決定基重疊的抗原決定基上及/或與此類抗體競爭結合。

在一些實施例中，抗體抑制與ROR1之結合及/或與參考抗體競爭結合於ROR1 (諸如人類ROR1)上。在一些實施例中，抗體抑制與ROR1之結合及/或與R12或其IgG或抗原結合片段競爭結合於ROR1 (諸如人類ROR1)上。

若抗體競爭性地抑制參考抗體與ROR1之結合，及/或若參考抗體競爭性地抑制抗體與ROR1之結合，則抗體與參考抗體「競爭結合」於ROR1上。若抗體的過量存在可偵測地抑制(阻斷)參考抗體與其抗原之結合，則抗體競爭性地抑制該另一種抗體與抗原之結合。可說明特定抑制程度。

競爭性抑制分析為已知的且包括基於ELISA之分析、基於流動式細胞量測術之分析及基於RIA之分析。在一些態樣中，競爭性抑制分析如下進行：合併過量的一種抗體之未標記形式且評估其阻斷經可偵測標記物標記之另一種抗體結合的能力，以便可藉由偵測標記或標記物來評估結合程度及其減小。



在一些實施例中，與參考抗體之量或濃度相比，所提供之抗體的過量(例如1倍、2倍、5倍、10倍、50倍或100倍過量)添加抑制參考抗體與抗原之結合(或反之亦然)。在一些實施例中，結合受到至少50%抑制，且在一些實施例中，結合受到至少75%、90%或99%抑制。在一些態樣中，競爭性抑制如在競爭性結合分析中所量測(參見例如Junghans等人, *Cancer Res.* 1990:50:1495-1502)。

在一些實施例中，在參考抗體以2 nM或約2 nM之濃度存在的情況下，所提供之抗體以小於或約200 nM、150 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM或10 nM或小於或約9 nM、8 nM、7 nM、6 nM或5 nM之IC<sub>50</sub>抑制參考抗體之結合。在一些實施例中，在所提供之抗體以2 nM或約2 nM之濃度存在的情況下，參考抗體以小於或約200 nM、150 nM、100 nM、50 nM、40 nM、30 nM、25 nM、20 nM、19 nM、18 nM、17 nM、16 nM、15 nM、14 nM、13 nM、12 nM、11 nM或10 nM或小於或約9 nM、8 nM、7 nM、6 nM或5 nM之IC<sub>50</sub>抑制所提供之抗體的結合。

在一些實施例中，所提供之抗體對參考抗體之結合的競爭性抑制(或反之亦然)與參考抗體自身(例如未標記之參考抗體)對參考抗體之結合的競爭性抑制程度相同或大約相同或至少相同或至少大約相同。在一些實施例中，所提供之抗體使參考抗體與人類ROR1之結合(諸如R12 scFv與人類ROR1的結合)抑制至少70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%。



本文所提供之抗**ROR1**抗體可藉由各種已知分析針對其物理/化學特性及/或生物學活性進行鑑別、篩選或表徵。在一個態樣中，測試抗體之抗原結合活性，例如藉由已知方法測試，諸如**ELISA**、西方墨點法及/或流動式細胞學分析，包括基於細胞之結合分析，例如評估抗體(例如與螢光標記物結合或經標記)與表現靶抗原(例如**ROR1**)之細胞的結合，在一些情況下與使用不表現靶抗原(例如**ROR1**)之細胞所得的結果相比較。結合親和力可以**Kd**或**EC50**量測。

競爭分析可用於鑑別與本文所描述之任一種抗體競爭的抗體。用於對抗體及參考抗體所結合之抗原決定基進行定位的分析亦可使用且為已知的。

### 免疫結合物

在一些實施例中，抗體為免疫結合物或為免疫結合物的一部分，其中抗體與一或多種異種分子(諸如(但不限於)細胞毒性劑或成像劑)結合。細胞毒性劑包括(但不限於)放射性同位素(例如 **At211**、**I131**、**I125**、**Y90**、**Re186**、**Re188**、**Sm153**、**Bi212**、**P32**、**Pb212**及**Lu**放射性同位素)；化學治療劑(例如甲胺喋呤(**methotrexate**)、阿德力黴素(**adriamicin**)、長春花生物鹼(長春新鹼(**vincristine**)、長春鹼(**vinblastine**)、依託泊苷(**etoposide**))、小紅莓(**doxorubicin**)、美法侖(**melphalan**)、絲裂黴素C (**mitomycin C**)、苯丁酸氮芥(**chlorambucil**)、道諾黴素(**daunorubicin**)或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核分解酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或酶促活性毒素。在一些實施例中，抗體與一或多種細胞毒性劑結合，諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如蛋白質毒素；細菌、真菌、植物或動



物來源之酶促活性毒素，或其片段)或放射性同位素。

在免疫結合物當中為抗體-藥物結合物(ADC)，其中抗體與一或多種包括(但不限於)以下之藥物結合：類美登素(maytansinoid) (參見美國專利第5,208,020號、第5,416,064號及歐洲專利EP 0 425 235 B1)；奧瑞他汀(auristatin)，諸如單甲基奧瑞他汀藥物部分DE及DF(MMAE及MMAF) (參見美國專利第5,635,483號及第5,780,588號及第7,498,298號)；海兔毒素(dolastatin)；卡奇黴素(calicheamicin)或其衍生物(參見美國專利第號5,712,374號、第5,714,586號、第5,739,116號、第5,767,285號、第5,770,701號、第5,770,710號、第5,773,001號及第5,877,296號；Hinman等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及Lode等人，*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環黴素(anthracycline)，諸如道諾黴素或小紅莓(參見Kratz等人，*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；美國專利第6,630,579號)；甲胺喋呤；長春地辛(vindesine)；紫杉烷，諸如多西他賽(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、拉洛他賽(larotaxel)、替司他賽(tesetaxel)及奧他賽(ortataxel)；單端孢黴烯族毒素(trichothecene)；及CC1065。

在免疫結合物當中亦為其中抗體與酶促活性毒素或其片段結合之彼等免疫結合物，該酶促活性毒素或其片段包括(但不限於)白喉A



鏈(diphtheria A chain)、白喉毒素(diphtheria toxin)之非結合活性片段、外毒素A鏈(來自綠膿假單胞菌)、蓖麻毒素A鏈(ricin A chain)、相思子毒素A鏈(abrin A chain)、莫迪素A鏈(modeccin A chain)、 $\alpha$ -帚麴菌素(alpha-sarcin)、油桐(Aleurites fordii)蛋白質、康乃馨(dianthin)蛋白質、洋商陸(Phytolaca americana)蛋白質(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(momordica charantia)抑制劑、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒素(crocin)、肥皂草(saponaire officinalis)抑制劑、白樹素(gelonin)、有絲分裂素(mitogellin)、侷限麴菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、伊諾黴素(enomycin)及單端孢黴烯族毒素。

在免疫結合物當中亦為其中抗體與放射性原子結合而形成放射性結合物的彼等免疫結合物。例示性放射性同位素包括 $\text{At}^{211}$ 、 $\text{I}^{131}$ 、 $\text{I}^{125}$ 、 $\text{Y}^{90}$ 、 $\text{Re}^{186}$ 、 $\text{Re}^{188}$ 、 $\text{Sm}^{153}$ 、 $\text{Bi}^{212}$ 、 $\text{P}^{32}$ 、 $\text{Pb}^{212}$ 及Lu放射性同位素。

抗體與細胞毒性劑之結合物可使用多種已知蛋白質偶合劑中之任一者(例如連接子)來製造(參見 Vitetta 等人, *Science* 238:1098 (1987)), WO94/11026。連接子可為促進細胞毒性藥物於細胞中釋放的「可裂解連接子」, 諸如酸不穩定性連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定性連接子、二甲基連接子及含二硫鍵連接子(Chari 等人, *Cancer Res.* 52:127-131 (1992); 美國專利第5,208,020號)。

### 多特異性抗體

在某些實施例中, ROR1結合分子(例如抗體或含有該等抗體之多肽, 諸如嵌合受體)具有多特異性。在多特異性結合分子當中為多特異性抗體, 包括例如雙特異性抗體。多特異性結合搭配物(例如抗體)



具有針對至少兩個可位於相同或不同抗原中之不同位點的結合特異性。在某些實施例中，結合特異性中之一者係針對**ROR1**且另一者係針對另一抗原。在某些實施例中，雙特異性抗體可結合於**ROR1**之兩個不同抗原決定基上。雙專一性抗體亦可用於使細胞毒素劑定位至表現**ROR1**之細胞。雙特異性抗體可以全長抗體或抗體片段形式製備。在多特異性抗體當中為多特異性單鏈抗體，例如雙功能抗體、三功能抗體及四功能抗體、串聯二-scFv及串聯三-scFv。亦提供含有抗體之多特異性嵌合受體，諸如多特異性**CAR**。亦提供含有抗體或包括該等抗體之多肽的多特異性細胞，諸如含有包括抗**ROR1**抗體之細胞表面蛋白質及其他細胞表面蛋白質(諸如其他嵌合受體)的細胞，該其他細胞表面蛋白質結合於**ROR1**上之不同抗原或不同抗原決定基上。

例示性其他抗原包括**B**細胞特異性抗原；其他腫瘤特異性抗原，諸如特異性地在**B**細胞白血病、淋巴瘤、**B**細胞慢性淋巴球性白血病(**CLL**)、急性骨髓性白血病(**AML**)、急性淋巴球性白血病(**ALL**)、伯克特氏淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(**MCL**)、非小細胞肺癌(**NSCLC**)、神經母細胞瘤、腎細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、上皮鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、胃癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌及/或頭頸癌上表現或與其相關聯表現的抗原；及在**T**細胞上表現之抗原。例示性抗原包括**CD4**、**CD5**、**CD8**、**CD14**、**CD15**、**CD19**、**CD20**、**CD21**、**CD22**、**CD23**、**CD25**、**CD33**、**CD37**、**CD38**、**CD40**、**CD40L**、**CD46**、**CD52**、**CD54**、**CD74**、**CD80**、**CD126**、**CD138**、**B7**、**MUC-1**、**Ia**、**HM1.24**、**HLA-DR**、肌腱蛋白(**tenascin**)、血管生成



因子、VEGF、PIGF、ED-B纖維黏連蛋白、致癌基因、致癌基因產物、CD66a-d、壞死抗原、Ii、IL-2、T101、TAC、IL-6、TRAIL-R1 (DR4)及TRAIL-R2 (DR5)。

### 變異體

在某些實施例中，抗體包括一或多個與本文所描述抗體之序列相比較的胺基酸變異，例如取代、缺失、插入及/或突變。例示性變異體包括經設計以改良抗體之結合親和力及/或其他生物特性的彼等變異體。抗體之胺基酸序列變異體可藉由將適當修飾引入至編碼該抗體之核苷酸序列中或藉由肽合成來製備。此類修飾包括例如在抗體之胺基酸序列內的殘基之缺失及/或插入及/或取代。可進行缺失、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵，例如抗原結合。

在某些實施例中，抗體包括一或多個胺基酸取代，例如與本文所描述之抗體序列相比及/或與天然譜系(例如人類譜系)之序列相比的一或多個胺基酸取代。用於取代型突變誘發之相關位點包括CDR及FR。可將胺基酸取代引入至相關抗體中且針對所需活性來篩選產物，例如保持/改良之抗原結合、降低之免疫原性、改良之半衰期及/或改良之效應功能，諸如促進抗體依賴性細胞之細胞毒性(ADCC)或補體依賴性細胞毒性(CDC)的能力。

在一些實施例中，親本抗體(例如人類化或人類抗體)之CDR內的一或多個殘基經取代。在一些實施例中，進行取代以便使序列或序列中之位置恢復為生殖系序列，諸如生殖系(例如人類生殖系)中所發現之抗體序列，以例如降低免疫原性之可能性，例如在投與人類個體時



降低免疫原性之可能性。

在一些實施例中，改變在由體細胞成熟過程期間經歷高頻率突變之密碼子編碼的CDR「熱點」殘基中進行(參見例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008))及/或在接觸抗原之殘基中進行，其中測試所得變異體 $V_H$ 或 $V_L$ 之結合親和力。藉由構建二級文庫及自二級文庫再選擇來達成親和力成熟已描述於Hoogenboom等人之*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在親和力成熟之一些實施例中，藉由多種方法(例如易錯PCR、鏈改組或寡核苷酸導引之突變誘發)中之任一者將多樣性引入至所選用於成熟之可變基因中。隨後產生二級文庫。隨後篩選該文庫以鑑別具有所需親和力之任何抗體變異體。另一種引入多樣性之方法涉及CDR導引之方法，其中將若干CDR殘基(例如，一次4-6個殘基)隨機分組。涉及抗原結合之CDR殘基可特異性地鑑別，例如使用丙胺酸掃描突變誘發或模型化來鑑別。尤其常以CDR-H3及CDR-L3為目標。

在某些實施例中，取代、插入或缺失可以發生在一或多個CDR內，只要此類改變不實質上降低抗體結合抗原之能力即可。舉例而言，不實質上降低結合親和力之保守性改變(例如，如本文所提供之保守性取代)可以在CDR中進行。此類改變可以在例如CDR中接觸抗原之殘基外側進行。在上文所提供之變異體 $V_H$ 及 $V_L$ 序列的某些實施例中，各CDR未改變或含有不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

胺基酸序列插入包括長度在一個殘基至含有一百個或一百個以上殘基之多肽範圍內的胺基端及/或羧基端融合，以及單個或多個胺



基酸殘基之序列內插入。末端插入之實例包括具有N端甲硫胺醯基殘基之抗體。抗體分子之其他插入型變異體包括抗體N端或C端融合至使抗體血清半衰期延長之酶或多肽上。

### 修飾

在某些實施例中，改變抗體以提高或降低抗體糖基化之程度，例如藉由改變胺基酸序列而移除或插入一或多個糖基化位點及/或藉由修飾連接至糖基化位點之寡醣(例如使用某些細胞株)來改變抗體。

在一些實施例中，移除或插入N連接糖基化，其為在共同序列-Asn-Xaa-Ser/Thr中天冬醯胺處出現之糖基化位點。舉例而言，藉由Kabat編號，例示性N連接共同序列對應於SEQ ID NO: 17中所述之例示性重鏈的殘基N52/P52A/S53。在一些實施例中，對應於N52、P52A及/或S53之一或多個殘基由另一種胺基酸置換以移除糖基化位點。修飾示例為S53N，諸如在SEQ ID NO: 19中所述之例示性重鏈中所提供。

例示性修飾、變異體及細胞株描述於例如專利公開案第US 2003/0157108號、第US 2004/0093621號、第US 2003/0157108號；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki等人，J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki等人，Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)；Ripka等人，Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；美國專利申請案第US 2003/0157108 A1



號(Presta, L)；及WO 2004/056312 A1，Yamane-Ohnuki等人 Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)；及WO2003/085107)；WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利第 6,602,684 號 (Umana 等人)；及 US 2005/0123546 (Umana 等人)；WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及WO 1999/22764 (Raju, S.)。

在經修飾之抗體當中為在Fc區中具有一或多個胺基酸修飾之彼等抗體，諸如具有人類Fc區序列或恆定區之其他部分(例如人類IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc區)在一或多個胺基酸位置處包含胺基酸修飾(例如取代)的彼等抗體。

可進行此類修飾以例如改良半衰期、改變與一或多種類型之Fc受體的結合及/或改變效應功能。

在變異體當中亦為經半胱胺酸工程改造之抗體(諸如「thioMAbs」)及經半胱胺酸工程改造之其他變異體，其中抗體之一或多個殘基經半胱胺酸殘基取代，以便在可接近位點處產生反應性硫醇基，例如用於藥劑與連接劑之結合以產生免疫結合物。經半胱胺酸工程改造之抗體描述於例如美國專利第7,855,275號及第7,521,541號中。

在一些實施例中，抗體經修飾以含有其他非蛋白部分，包括水溶性聚合物。例示性聚合物包括(但不限於)聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇之共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧雜環戊烷、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基酸(均聚物或無規共聚物)及聚葡萄糖或聚(N-乙烯吡咯啶



酮)聚乙二醇、聚丙二醇均聚物、聚氧化丙烯/氧化乙烯共聚物、聚氧乙基化多元醇(例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛因其於水中之穩定性而可具有製造優勢。聚合物可具有任何分子量，且可為分支或未分支的。連接至抗體之聚合物的數目可變化，且若連接一個以上聚合物，則聚合物可為相同或不同分子。一般而言，用於衍生化之聚合物的數目及/或類型可基於包括(但不限於)待改良抗體之特定特性或功能、抗體衍生物是否將用於限定條件下之療法等考慮因素來確定。

## B. 重組受體

在所提供之結合分子(例如**ROR1**結合分子)當中為重組受體，諸如包括所提供之抗體中之一者的彼等重組受體。受體包括抗原受體及特異性結合於**ROR1**上之其他嵌合受體，諸如含有所提供之抗**ROR1**抗體(例如抗體片段)的受體。在抗原受體當中為功能性非**TCR**抗原受體，諸如嵌合抗原受體(**CAR**)。亦提供表現重組受體之細胞及其用於授受細胞療法中之用途，諸如治療與**ROR1**表現相關聯之疾病及病症。

例示性抗原受體(包括**CAR**)及對此類受體進行工程改造且將其引入至細胞中之方法包括例如國際專利申請公開案第**WO200014257**號、第**WO2013126726**號、第**WO2012/129514**號、第**WO2014031687**號、第**WO2013/166321**號、第**WO2013/071154**號、第**WO2013/123061**號、美國專利申請公開案第**US2002131960**號、第**US2013287748**號、第**US20130149337**號、美國專利第**6,451,995**號、第**7,446,190**號、第**8,252,592**號、第**8,339,645**號、第**8,398,282**號、第**7,446,179**號、第



6,410,319 號、第 7,070,995 號、第 7,265,209 號、第 7,354,762 號、第 7,446,191 號、第 8,324,353 號及第 8,479,118 號以及歐洲專利申請案第 EP2537416 號中所描述之彼等內容及/或由 Sadelain 等人, *Cancer Discov.* 2013 年 4 月; 3(4): 388-398; Davila 等人 (2013) *PLoS ONE* 8(4): e61338; Turtle 等人, *Curr. Opin. Immunol.*, 2012 年 10 月; 24(5): 633-39; Wu 等人, *Cancer*, 2012 年 3 月 18(2): 160-75 所描述之彼等內容。在一些態樣中, 抗原受體包括如美國專利第 7,446,190 號中所描述之 CAR 及國際專利申請公開案第 WO/2014055668 A1 號中所描述之彼等受體。例示性 CAR 包括如任一前述公開案(諸如 WO2014031687、US 8,339,645、US 7,446,179、US 2013/0149337、美國專利第 7,446,190 號、美國專利第 8,389,282 號)中所揭示之 CAR, 例如其中抗原結合部分(例如 scFv)經例如本文所提供之抗體置換。

在嵌合受體當中為嵌合抗原受體(CAR)。嵌合受體(諸如 CAR)一般包括細胞外抗原結合域, 其包括所提供之抗 ROR1 抗體中之一者、其為所提供之抗 ROR1 抗體中之一者或其包含於所提供之抗 ROR1 抗體中之一者內。因此, 嵌合受體(例如 CAR)通常在其細胞外部分中包括一或多個 ROR1 結合分子, 諸如一或多個抗原結合片段、域或部分, 或一或多個抗體可變域, 及/或抗體分子, 諸如本文所描述之彼等抗體分子。在一些實施例中, CAR 包括抗體分子之一或多個 ROR1 結合部分, 諸如抗體之可變重(V<sub>H</sub>)鏈區及/或可變輕(V<sub>L</sub>)鏈區, 例如 scFv 抗體片段。

靶向 ROR1 之 CAR 例如由 Hudecek 等人, *Clin Cancer Res*, 19(12), 3153-3164 (2013) 及 Baskar 等人 *MAbs*. 4(3): 349-361 (2012) 描述。亦



參見WO2014031687。

在一些實施例中，重組受體(諸如CAR，諸如其抗體部分)進一步包括間隔子，該間隔子可為或包括免疫球蛋白恆定區之至少一部分或其變異體或經修飾型式，諸如鉸鏈區，例如IgG4鉸鏈區，及/或CH1/CL及/或Fc區。在一些實施例中，恆定區或部分來自人類IgG，諸如IgG4或IgG1。在一些態樣中，恆定區之部分充當抗原識別組分(例如scFv)與跨膜域之間的間隔區。間隔子之長度可使得細胞在抗原結合後之反應性與間隔子不存在之情況相比增加。在一些實施例中，間隔子長度為12或約12個胺基酸或長度不超過12個胺基酸。例示性間隔子包括具有至少約10至229個胺基酸、約10至200個胺基酸、約10至175個胺基酸、約10至150個胺基酸、約10至125個胺基酸、約10至100個胺基酸、約10至75個胺基酸、約10至50個胺基酸、約10至40個胺基酸、約10至30個胺基酸、約10至20個胺基酸或約10至15個胺基酸(且包括任一所列範圍之端點之間的任何整數)的彼等間隔子。在一些實施例中，間隔區具有約12或少於12個胺基酸、約119個或少於119個胺基酸、或約229個或少於229個胺基酸。例示性間隔子包括單獨IgG4鉸鏈、連接至CH2及CH3域之IgG4鉸鏈，或連接至CH3域之IgG4鉸鏈。例示性間隔子包括(但不限於)Hudecek等人 (2013) *Clin. Cancer Res.*, 19:3153或國際專利申請公開案第WO2014031687號中所描述之彼等間隔子。在一些實施例中，間隔子具有SEQ ID NO: 108中所述之序列，且由SEQ ID NO: 107中所述之序列編碼。在一些實施例中，間隔子具有SEQ ID NO: 142中所述之序列。在一些實施例中，間隔子具有SEQ ID NO: 143中所述之序列。



在一些實施例中，恆定區或部分來自IgD。在一些實施例中，間隔子具有SEQ ID NO: 144中所述之序列。在一些實施例中，間隔子具有與SEQ ID NO: 108、142、143或144中之任一者展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性的胺基酸序列。

抗原識別域一般連接至一或多種細胞內信號傳導組分，諸如在CAR之情況下經由抗原受體複合物(諸如TCR複合物)模擬活化及/或經由另一細胞表面受體傳導信號的信號傳導組分。因此，在一些實施例中，ROR1特異性結合組分(例如抗體)連接至一或多種跨膜及細胞內信號傳導域。在一些實施例中，跨膜域與細胞外域融合。在一個實施例中，使用與受體(例如CAR)中之一個域天然關聯的跨膜域。在一些情況下，跨膜域可經選擇或藉由胺基酸取代加以修飾以避免此類域結合於相同或不同表面膜蛋白質之跨膜域上，從而使與受體複合物之其他成員的相互作用最小化。

在一些實施例中，跨膜域來源於天然或合成來源。在天然來源的情況下，在一些態樣中，域來源於任何膜結合蛋白或跨膜蛋白。跨膜區包括來源於以下各者之彼等跨膜區(亦即包含至少以下各者之跨膜區)：T細胞受體之 $\alpha$ 、 $\beta$ 或 $\zeta$ 鏈、CD28、CD3 $\epsilon$ 、CD45、CD4、CD5、CDS、CD9、CD 16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD 134、CD137、CD 154。或者，在一些實施例中，跨膜域為合成的。在一些態樣中，合成性跨膜域主要包含疏水性殘基，諸如白胺酸及纈胺酸。在一些態樣中，將在合成性跨膜域之各端處發現苯丙胺酸、色胺酸及纈胺酸之三聯體。在一些實施例中，藉由連接子、間隔



子及/或跨膜域連接。

在細胞內信號傳導域當中為經由天然抗原受體來模擬或接近信號、經由此受體與共刺激受體之組合來模擬或接近信號及/或經由單獨共刺激受體來模擬或接近信號的彼等域。在一些實施例中，存在短寡肽或多肽連接子(例如長度在2個與10個胺基酸之間的連接子，諸如含有甘胺酸及絲胺酸之連接子，例如甘胺酸-絲胺酸二聯體)且其在CAR之跨膜域與細胞質信號傳導域之間形成連接。

受體(例如CAR)一般包括至少一種細胞內信號傳導組分。在一些實施例中，受體包括TCR複合物之細胞內組分，諸如介導T細胞活化及細胞毒性之TCR CD3鏈，例如CD3 ζ鏈。因此，在一些態樣中，ROR1結合抗體連接至一或多個細胞信號傳導模組。在一些實施例中，細胞信號傳導模組包括CD3跨膜域、CD3細胞內信號傳導域及/或其他CD跨膜域。在一些實施例中，受體(例如CAR)另外包括一或多種其他分子(諸如Fc受體γ、CD8、CD4、CD25或CD16)之一部分。舉例而言，在一些態樣中，CAR包括CD3-zeta (CD3-ζ)或Fc受體γ與CD8、CD4、CD25或CD16之間的嵌合分子。

在一些實施例中，在CAR連接後，CAR之細胞質域或細胞內信號傳導域使至少一種正常效應功能或免疫細胞(例如經工程改造以表現CAR之T細胞)反應活化。舉例而言，在一些情形下，CAR誘導T細胞功能，諸如溶胞活性；或T輔助細胞活性，諸如細胞激素或其他因子之分泌。在一些實施例中，使用抗原受體組分或共刺激分子之細胞內信號傳導域的截短部分置換完整免疫刺激鏈，例如在該部分轉導效應功能信號之情況下使用。在一些實施例中，一或多種細胞內信號傳導



域包括T細胞受體(TCR)之細胞質序列，且在一些態樣中，亦包括在天然環境下與此類受體協同作用以在抗原受體接合之後起始信號轉導之共受體的細胞質序列，及/或此類分子之任何衍生物或變異體，及/或具有相同功能能力之任何合成序列。

在天然TCR之情形下，完全活化一般不僅需要經由TCR傳導信號，而且需要共刺激信號。因此，在一些實施例中，為了促進完全活化，CAR中亦包括用於產生二級或共刺激信號之組分。在其他實施例中，CAR不包括產生共刺激信號之組分。在一些態樣中，另一種CAR表現於相同細胞中且提供產生二級或共刺激信號之組分。

T細胞活化在一些態樣中描述為由兩類細胞質信號傳導序列介導：經由TCR起始抗原依賴性一級活化之彼等細胞質信號傳導序列(一級細胞質信號傳導序列)，及以抗原非依賴性方式起作用以提供二級或共刺激信號之彼等細胞質信號傳導序列(二級細胞質信號傳導序列)。在一些態樣中，CAR包括此類信號傳導組分之一者或兩者。

在一些態樣中，CAR包括調節TCR複合物之一級活化的一級細胞質信號傳導序列。以刺激方式起作用之一級細胞質信號傳導序列可含有信號傳導基元，其稱為基於免疫受體酪胺酸之活化基元或ITAM。含有ITAM之一級細胞質信號傳導序列的實例包括來源於TCR或CD3 $\zeta$ 、FcR $\gamma$ 、FcR $\beta$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CDS、CD22、CD79a、CD79b及CD66d之彼等一級細胞質信號傳導序列。在一些實施例中，CAR中之細胞質信號傳導分子含有細胞質信號傳導域、其部分或來源於CD3 $\zeta$ 之序列。

在一些實施例中，CAR包括共刺激受體(諸如CD28、4-1BB、



OX40、DAP10及ICOS)之信號傳導域及/或跨膜部分。在一些態樣中，同一CAR包括活化組分及共刺激組分。

在一些實施例中，活化域包括在一個CAR內，而共刺激組分由識別另一抗原之另一個CAR提供。在一些實施例中，CAR包括均表現於相同細胞上的活化或刺激CAR及共刺激CAR（參見WO2014/055668）。在一些態樣中，靶向ROR1之CAR為刺激或活化CAR；在其他態樣中，其為共刺激CAR。在一些實施例中，細胞進一步包括抑制性CAR（iCAR，參見Fedorov等人，*Sci. Transl. Medicine*, 5(215) (2013年12月)，諸如識別除ROR1之外之抗原的CAR，其中藉由抑制性CAR與其配位體之結合來減弱或抑制經由靶向ROR1之CAR遞送的活化信號，以例如減少脫靶效應。

在某些實施例中，細胞內信號傳導域包含連接至CD3（例如CD3- $\zeta$ ）細胞內域之CD28跨膜及信號傳導域。在一些實施例中，細胞內信號傳導域包含連接至CD3 $\zeta$ 細胞內域之嵌合CD28及CD137（4-1BB、TNFRSF9）共刺激域。

在一些實施例中，CAR在細胞質部分中包涵一或多個（例如兩個或兩個以上）共刺激域及一個活化域（例如一級活化域）。例示性CAR包括CD3- $\zeta$ 、CD28及4-1BB之細胞內組分。

在一些實施例中，CAR或其他抗原受體進一步包括標記物，諸如細胞表面標記物，其可用於確認細胞得到轉導或工程改造以表現受體，諸如細胞表面受體之截短型式，諸如截短之EGFR（tEGFR）。在一些態樣中，標記物包括CD34、NGFR或表皮生長因子受體（例如tEGFR）之全部或一部分（例如截短形式）。在一些實施例中，編碼標記



物之核酸可操作地連接至編碼連接子序列(諸如可裂解連接子序列，例如T2A)之聚核苷酸。參見WO2014031687。在一些實施例中，引入編碼由T2A核糖體開關分開之CAR及EGFRt的構築體可表現來自同一構築體之兩種蛋白質，以使得EGFRt可用作偵測表現此類構築體之細胞的標記物。在一些實施例中，標記物及視情況存在之連接子序列可為如公開之專利申請案第WO2014031687號中所揭示的任一者。舉例而言，標記物可為視情況連接至連接子序列(諸如T2A可裂解連接子序列)之截短EGFR (tEGFR)。截短EGFR (例如tEGFR)之例示性多肽包含SEQ ID NO: 154中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 154展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性之胺基酸序列。例示性T2A連接子序列包含SEQ ID NO: 153中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 153展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性之胺基酸序列。

在一些實施例中，標記物為非天然發現於T細胞上或非天然發現於T細胞之表面上的分子，例如細胞表面蛋白質，或其一部分。

在一些實施例中，分子為非自身分子，例如非自身蛋白質，亦即未由細胞所授受性轉移之宿主的免疫系統識別為「自身」的分子。

在一些實施例中，標記物不提供治療功能及/或除作為標記物用於基因工程改造(例如用於選擇成功地經工程改造之細胞)以外不產生作用。在其他實施例中，標記物可為治療性分子或以其他方式發揮一些所需作用之分子，諸如活體內所遇到之細胞的配位體，諸如共刺激



或免疫檢查點分子，以在授受性轉移及與配位體相遇時增強及/或減弱細胞反應。

在一些情況下，CAR稱為第一、第二及/或第三代CAR。在一些態樣中，第一代CAR為僅在抗原結合時提供CD3鏈誘導之信號的CAR；在一些態樣中，第二代CAR為提供此信號及共刺激信號之CAR，諸如包括來自共刺激受體(諸如CD28或CD137)之細胞內信號傳導域的CAR；在一些態樣中，第三代CAR在一些態樣中為包括不同共刺激受體之多個共刺激域的CAR。

在一些實施例中，嵌合抗原受體包括含有本文所描述之抗體或片段的細胞外部分。在一些態樣中，嵌合抗原受體包括含有本文所描述之抗體或片段及細胞內信號傳導域的細胞外部分。在一些實施例中，抗體或片段包括scFv或單域V<sub>H</sub>抗體，且細胞內域含有ITAM。在一些態樣中，細胞內信號傳導域包括CD3- $\zeta$  (CD3 $\zeta$ )鏈之 $\zeta$ 鏈的信號傳導域。在一些實施例中，嵌合抗原受體包括連接細胞外域及細胞內信號傳導域的跨膜域。

在一些態樣中，跨膜域含有CD28之跨膜部分。細胞外域與跨膜域可直接或間接連接。在一些實施例中，細胞外域與跨膜域係藉由間隔子(諸如本文所描述之任何間隔子)連接。在一些實施例中，嵌合抗原受體含有T細胞共刺激分子之細胞內域，諸如在跨膜域與細胞內信號傳導域之間的細胞內域。在一些態樣中，T細胞共刺激分子為CD28或4-1BB。

在一些實施例中，CAR含有抗體，例如抗體片段，本身為CD28或其功能性變異體之跨膜部分或含有該跨膜部分的跨膜域，及含有



CD28或其功能性變異體之信號傳導部分及CD3 $\zeta$ 或其功能性變異體之信號傳導部分的細胞內信號傳導域。在一些實施例中，CAR含有抗體，例如抗體片段，本身為CD28或其功能性變異體之跨膜部分或含有該跨膜部分的跨膜域，及含有4-1BB或其功能性變異體之信號傳導部分及CD3 $\zeta$ 或其功能性變異體之信號傳導部分的細胞內信號傳導域。在一些此類實施例中，受體進一步包括含有Ig分子(諸如人類Ig分子)之一部分(諸如Ig鉸鏈，例如IgG4鉸鏈)的間隔子，諸如僅含鉸鏈之間隔子。

在一些實施例中，受體(例如CAR)之跨膜域為人類CD28或其變異體之跨膜域，例如人類CD28的27個胺基酸之跨膜域(寄存編號：P10747.1)，或為包含SEQ ID NO: 145中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 145展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致之胺基酸序列的跨膜域；在一些實施例中，含有重組受體之部分的跨膜域包含SEQ ID NO: 146中所述之胺基酸序列或與其具有至少或約85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性的胺基酸序列。

在一些實施例中，嵌合抗原受體含有T細胞共刺激分子之細胞內域。在一些態樣中，T細胞共刺激分子為CD28或4-1BB。

在一些實施例中，細胞內信號傳導域包含人類CD28或其功能性變異體或其部分之細胞內共刺激信號傳導域，諸如其41個胺基酸之域，及/或在原生CD28蛋白質之位置186-187處具有LL經GG取代的此域。在一些實施例中，細胞內信號傳導域可包含SEQ ID NO: 147或



148中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 147或148展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，細胞內域包含4-1BB或其功能性變異體或部分之細胞內共刺激信號傳導域，諸如人類4-1BB的42個胺基酸之細胞質域(寄存編號Q07011.1)或其功能性變異體或部分，諸如SEQ ID NO: 149中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 149展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性之胺基酸序列。

在一些實施例中，細胞內信號傳導域包含人類CD3 $\zeta$ 刺激信號傳導域或其功能性變異體，諸如人類CD3 $\zeta$ 之同功異型物3的112 AA細胞質域(寄存編號：P20963.2)或如美國專利第7,446,190號或美國專利第8,911,993號中所描述之CD3 $\zeta$ 信號傳導域。在一些實施例中，細胞內信號傳導域包含SEQ ID NO: 150、151或152中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 150、151或152展現至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上序列一致性之胺基酸序列。

在一些態樣中，間隔子僅含有IgG之鉸鏈區，諸如僅含有IgG4或IgG1之鉸鏈，諸如SEQ ID NO: 108中所述的僅含鉸鏈之間隔子。在其他實施例中，間隔子為連接至CH2及/或CH3域之Ig鉸鏈，例如IgG4鉸鏈。在一些實施例中，間隔子為連接至CH2及CH3域之Ig鉸鏈，例如IgG4鉸鏈，諸如SEQ ID NO: 143中所述。在一些實施例中，間隔子為僅連接至CH3域之Ig鉸鏈，例如IgG4鉸鏈，諸如SEQ ID NO: 142中所



述。在一些實施例中，間隔子為或包含富含甘胺酸-絲胺酸之序列或其他柔性連接子，諸如已知柔性連接子。

舉例而言，在一些實施例中，CAR包括ROR-1抗體或片段，諸如本文所描述之任一人類ROR1抗體，包括sdAb（例如僅含有V<sub>H</sub>區）及scFv；間隔子，諸如任一含有Ig鉸鏈之間隔子；CD28跨膜域、CD28細胞內信號傳導域及CD3 $\zeta$ 信號傳導域。在一些實施例中，CAR包括ROR-1抗體或片段，諸如本文所描述之任一人類ROR1抗體，包括sdAb及scFv；間隔子，諸如任一含有Ig鉸鏈之間隔子；CD28跨膜域、CD28細胞內信號傳導域及CD3 $\zeta$ 信號傳導域。在一些實施例中，此類CAR構築體在例如CAR下游進一步包括T2A核糖體跨越元件及/或tEGFR序列。

### C. 經工程改造之細胞

亦提供細胞，諸如含有經工程改造之抗原受體的細胞，該經工程改造之抗原受體例如含有包括本文所描述之抗ROR1抗體或片段之細胞外域的經工程改造之抗原受體。亦提供此類細胞之群體、含有此類細胞及/或富集此類細胞之組合物，諸如其中表現ROR1結合分子之細胞構成組合物中總細胞或某一類型之細胞（諸如T細胞或CD8+或CD4+細胞）的至少50%、60%、70%、80%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99%以上。在組合物當中為用於投藥（諸如用於授受細胞療法）之醫藥組合物及調配物。亦提供用於向個體（例如患者）投與細胞及組合物之治療方法。

因此，亦提供表現含有抗體之重組受體的經基因工程改造之細胞，例如含有CAR之細胞。細胞一般為真核細胞，諸如哺乳動物細



胞，且通常為人類細胞。在一些實施例中，細胞來源於血液、骨髓、淋巴或淋巴器官，為免疫系統細胞，諸如先天性或後天性免疫細胞，例如骨髓或淋巴細胞，包括淋巴球，通常為T細胞及/或NK細胞。其他例示性細胞包括幹細胞，諸如多潛能 (multipotent) 及多能 (pluripotent) 幹細胞，包括經誘導之多能幹細胞(iPSC)。細胞通常為初代細胞，諸如直接自個體分離及/或自個體分離且冷凍之細胞。在一些實施例中，細胞包括T細胞或其他細胞類型之一或多個亞群，諸如完整T細胞群體、CD4+細胞、CD8+細胞及其亞群，諸如根據以下定義之細胞：功能、活化狀態、成熟度、分化潛能、擴增、再循環、位置及/或持久能力、抗原特異性、抗原受體類型、特定器官或區室中之存在、標記物或細胞激素分泌概況及/或分化程度。提及所治療之個體時，細胞可為同種異體細胞及/或自體細胞。在該等方法當中包括現成方法。在一些態樣中，諸如在現成技術中，細胞為多能及/或多潛能細胞，諸如幹細胞，諸如經誘導之多能幹細胞(iPSC)。在一些實施例中，該等方法包括如如本文所描述自個體分離出細胞、對其進行製備、處理、培養及/或工程改造，及在低溫保存之前或之後將其再引入至同一患者中。

在T細胞及/或CD4+ T細胞及/或CD8+ T細胞之亞型及亞群當中為原初T (T<sub>N</sub>)細胞、效應子T細胞(T<sub>EFF</sub>)、記憶T細胞及其亞型，諸如幹細胞記憶T (T<sub>SCM</sub>)、中樞記憶T (T<sub>CM</sub>)、效應子記憶T (T<sub>EM</sub>)或末期分化效應子記憶T細胞；腫瘤浸潤性淋巴球(TIL)、不成熟T細胞、成熟T細胞、輔助T細胞、細胞毒性T細胞、黏膜相關不變T (MAIT)細胞、天然存在及適應性調節T (Treg)細胞、輔助T細胞，諸如TH1細胞、TH2



細胞、TH3細胞、TH17細胞、TH9細胞、TH22細胞、濾泡性輔助T細胞； $\alpha/\beta$  T細胞及 $\delta/\gamma$  T細胞。

在一些實施例中，細胞為天然殺手(NK)細胞。在一些實施例中，細胞為單核細胞或粒細胞，例如骨髓細胞、巨噬細胞、嗜中性球、樹突狀細胞、肥大細胞、嗜伊紅血球及/或嗜鹼性血球。

在一些實施例中，細胞包括一或多種經由基因工程改造引入之核酸，且藉此表現此類核酸的重組產物或經基因工程改造之產物。在一些實施例中，核酸為異質核酸，亦即通常不存在於細胞或自該細胞獲得之樣品中的核酸，諸如自另一生物體或細胞獲得之核酸，此類核酸例如在經工程改造之細胞及/或此類細胞所來源之生物體中通常未發現。在一些實施例中，核酸並非天然存在，諸如自然界中未發現之核酸，包括包含編碼來自多種不同細胞類型之各種域之核酸之嵌合組合的核酸。

#### *用於基因工程改造之載體及方法*

亦提供用於表現結合分子(包括包含抗體之受體)及用於產生表現此類結合分子之經基因工程改造之細胞的方法、核酸、組合物及套組。基因工程改造一般涉及將編碼重組組分或經工程改造之組分的核酸引入至細胞中，諸如藉由反轉錄病毒轉導、轉染或轉型來引入。

在一些實施例中，基因轉移藉由以下來實現：首先刺激細胞，諸如藉由將細胞與誘導反應(諸如增殖、存活及/或活化，例如，如由細胞激素或活化標記物之表現所量測)之刺激物組合，隨後轉導經活化之細胞，且在培養物中擴增至足以用於臨床應用之數目。

在一些情形下，刺激因子(例如淋巴激素或細胞激素)之過度表現



可能對個體具有毒性。因此，在一些情形下，經工程改造之細胞包括使得細胞對活體內陰性選擇敏感(諸如在以授受性免疫療法投藥時)的基因區段。舉例而言，在一些態樣中，細胞經工程改造以使得其可由於其所投與之患者的活體內條件變化而排除。陰性可選表型可由賦予對所投與藥劑(例如化合物)之敏感性之基因的插入產生。陰性可選基因包括賦予更昔洛韋(ganciclovir)敏感性之單純性疱疹病毒I型胸苷激酶(HSV-I TK)基因(Wigler等人, Cell II:223, 1977)；細胞次黃嘌呤磷酸核糖基轉移酶(HPRT)基因、細胞腺嘌呤磷酸核糖基轉移酶(APRT)基因、細菌胞嘧啶脫胺酶(Mullen等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 89:33 (1992))。

在一些態樣中，細胞進一步經工程改造以促進細胞激素或其他因子表現。用於引入經基因工程改造之組分(例如抗原受體，例如CAR)的各種方法為人所熟知且可與所提供之方法及組合物一起使用。例示性方法包括轉移編碼受體之核酸的方法，包括經由病毒(例如反轉錄病毒或慢病毒)、轉導、轉座子及電穿孔。

在一些實施例中，使用重組感染性病毒顆粒(諸如來源於猴病毒40 (SV40)、腺病毒、腺相關病毒(AAV)之載體)將重組核酸轉移至細胞中。在一些實施例中，使用重組慢病毒載體或反轉錄病毒載體(諸如 $\gamma$ -反轉錄病毒載體)將重組核酸轉移至T細胞中(參見例如Koste等人 (2014) Gene Therapy 2014年4月3日. doi: 10.1038/gt.2014.25；Carlens等人 (2000) Exp Hematol 28(10): 1137-46；Alonso-Camino等人 (2013) Mol Ther Nucl Acids 2, e93；Park等人, Trends Biotechnol. 2011年11月 29(11): 550-557。



在一些實施例中，反轉錄病毒載體具有長末端重複序列(LTR)，例如來源於莫洛尼鼠白血病毒(Moloney murine leukemia virus, MoMLV)、骨髓增生性肉瘤病毒(MPSV)、鼠類胚幹細胞病毒(MESV)、鼠類幹細胞病毒(MSCV)、脾病灶形成病毒(SFFV)，或腺相關病毒(AAV)。大部分反轉錄病毒載體來源於鼠類反轉錄病毒。在一些實施例中，反轉錄病毒包括來源於任何禽鳥或哺乳動物細胞來源之彼等反轉錄病毒。反轉錄病毒通常具有雙嗜性，意謂其能夠感染若干物種(包括人類)之宿主細胞。在一個實施例中，待表現之基因置換反轉錄病毒gag、pol及/或env序列。已描述許多說明性反轉錄病毒系統(例如美國專利第5,219,740號；第6,207,453號；第5,219,740號；Miller及Rosman (1989) *BioTechniques* 7:980-990；Miller, A. D. (1990) *Human Gene Therapy* 1:5-14；Scarpa等人 (1991) *Virology* 180:849-852；Burns等人 (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:8033-8037；及Boris-Lawrie及Temin (1993) *Cur. Opin. Genet. Develop.* 3:102-109。

慢病毒轉導方法為已知的。例示性方法描述於例如Wang等人 (2012) *J. Immunother.* 35(9): 689-701；Cooper等人 (2003) *Blood*. 101:1637-1644；Verhoeyen等人 (2009) *Methods Mol Biol.* 506: 97-114；及Cavalieri等人 (2003) *Blood*. 102(2): 497-505中。

在一些實施例中，重組核酸經由電穿孔轉移至T細胞中(參見例如Chicaybam等人，(2013) *PLoS ONE* 8(3): e60298及Van Tedeloo等人，(2000) *Gene Therapy* 7(16): 1431-1437)。在一些實施例中，重組核酸經由轉位轉移至T細胞中(參見例如Manuri等人 (2010) *Hum Gene Ther* 21(4): 427-437；Sharma等人 (2013) *Molec Ther Nucl Acids* 2, e74；及



Huang等人 (2009) *Methods Mol Biol* 506: 115-126)。將基因材料引入且表現於免疫細胞中的其他方法包括磷酸鈣轉染(例如，如 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, N.Y.中所描述)、原生質體融合、陽離子脂質體介導之轉染；鎢顆粒促進之微粒轟擊(Johnston, *Nature*, 346: 776-777 (1990))；及磷酸鋇DNA共沈澱(Brash等人, *Mol. Cell Biol.*, 7: 2031-2034 (1987))。

用於轉移編碼重組產物之核酸的其他方法及載體為例如國際專利申請公開案第WO2014055668號及美國專利第7,446,190號中所描述之彼等方法及載體。

在其他核酸(例如用於引入之基因)當中為改良治療功效(諸如藉由促進所轉移細胞之存活力及/或功能來改良)的核酸；為選擇及/或評價細胞(諸如評估活體內存活或定位)提供基因標記物之基因；改良安全性(例如藉由使得細胞對活體內陰性選擇敏感來改良)之基因，如由 Lupton S. D.等人, *Mol. and Cell Biol.*, 11:6 (1991)；及Riddell等人, *Human Gene Therapy* 3:319-338 (1992)所描述；亦參見Lupton等人之公開案PCT/US91/08442及PCT/US94/05601，其描述經由顯性陽性可選標記物與陰性可選標記物融合所得之雙功能可選融合基因的用途。參見例如Riddell等人之美國專利第6,040,177號的第14-17行。

### 製備用於工程改造之細胞

在一些實施例中，經工程改造之細胞的製備包括一或多個培養及/或製備步驟。用於引入ROR1結合分子(例如CAR)之細胞可自樣品分離，諸如生物樣品，例如自個體獲得或來源於個體之樣品。在一些實施例中，經分離細胞所來自之個體為患有疾病或病狀、或需要細胞



療法、或細胞療法將投與之個體。在一些實施例中，個體為需要特定治療性干預(諸如為其進行細胞分離、處理及/或工程改造之授受細胞療法)的人類。

因此，在一些實施例中，細胞為初代細胞，例如初代人類細胞。樣品包括直接自個體獲取之組織、流體及其他樣品，以及由一或多個處理步驟(諸如分離、離心、基因工程改造(例如經病毒載體轉導)、洗滌及/或培育)產生之樣品。生物樣品可為直接自生物來源獲得之樣品或經處理之樣品。生物樣品包括(但不限於)體液，諸如血液、血漿、血清、腦脊髓液、滑液、尿液及汗液；組織及器官樣品，包括來源於其之經處理樣品。

在一些態樣中，所得或經分離之細胞所來自的樣品為血液或血液源性樣品，或為或來源於清除術或白血球清除術產物。例示性樣品包括全血、周邊血液單核細胞(PBMC)、白血球、骨髓、胸腺、組織活檢體、腫瘤、白血病、淋巴瘤、淋巴結、腸道相關淋巴組織、黏膜相關淋巴組織、脾臟、其他淋巴組織、肝臟、肺、胃、腸、結腸、腎臟、胰臟、乳房、骨骼、前列腺、子宮頸、睪丸、卵巢、扁桃體或其他器官，及/或來源於其之細胞。在細胞療法(例如授受細胞療法)之情形下，樣品包括來自自體及同種異體來源之樣品。

在一些實施例中，細胞來源於細胞株，例如T細胞株。在一些實施例中，細胞自異種來源獲得，例如自小鼠、大鼠、非人類靈長類動物及豬獲得。

在一些實施例中，細胞之分離包括一或多個製備步驟及/或基於非親和力之細胞分離步驟。在一些實例中，對細胞進行洗滌、離心及



/或在一或多種試劑存在下培育，以例如移除不合需要之組分、富集所需組分、溶解或移除對特定試劑敏感之細胞。在一些實例中，基於一或多種特性(諸如密度、黏附特性、大小、敏感性及/或對特定組分之耐受性)分離細胞。

在一些實例中，獲得個體循環血液中之細胞，例如藉由清除術或白血球清除術獲得。在一些態樣中，樣品含有淋巴球，包括T細胞、單核細胞、粒細胞、B細胞、其他成核白血球、紅血球及/或血小板，且在一些態樣中含有除紅血球及血小板之外的細胞。

在一些實施例中，對自個體收集之血細胞進行洗滌以例如移除血漿部分，且將細胞置放於適當緩衝液或培養基中用於後續處理步驟。在一些實施例中，細胞用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)洗滌。在一些實施例中，洗滌溶液缺乏鈣及/或鎂及/或多種或全部二價陽離子。在一些態樣中，利用半自動化「流過」式離心機(例如Cobe 2991細胞處理器，Baxter)，根據製造商說明書完成洗滌步驟。在一些態樣中，根據製造商說明書，藉由切向流過濾(TFF)完成洗滌步驟。在一些實施例中，在洗滌之後將細胞再懸浮於多種生物相容性緩衝液(諸如無 $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 之PBS)中。在某些實施例中，移除血細胞樣品之組分，且將細胞直接再懸浮於培養基中。

在一些實施例中，該等方法包括基於密度之細胞分離方法，諸如藉由使紅血球溶解而自周邊血液製備白血球及經由Percoll或Ficoll梯度離心。

在一些實施例中，分離方法包括基於一或多種特異性分子(諸如表面標記物(例如表面蛋白質)、細胞內標記物或核酸)在細胞中之表現



或存在來分離不同細胞類型。在一些實施例中，可使用用於基於此類標記物分離之任何已知方法。在一些實施例中，分離為基於親和力或免疫親和力之分離。舉例而言，在一些態樣中，分離包括基於一或多種標記物(通常為細胞表面標記物)之細胞表現或表現水準來分離細胞及細胞群體，例如藉由與特異性結合於此類標記物上之抗體或結合搭配物一起培育，接著一般進行洗滌步驟且將已結合抗體或結合搭配物之細胞與尚未結合於抗體或結合搭配物上之彼等細胞分離。

此類分離步驟可基於陽性選擇，其中保留已結合試劑之細胞供進一步使用；及/或陰性選擇，其中保留尚未結合於抗體或結合搭配物上之細胞。在一些實例中，兩個部分均保留以供進一步使用。在一些態樣中，在其中無法獲得特異性鑑別非均質群體中之細胞類型的抗體的情況下，陰性選擇可為特別適用的，使得分離最佳基於除所需群體以外之細胞所表現的標記物來進行。

分離無需對特定細胞群體或表現特定標記物之細胞進行100%富集或移除。舉例而言，特定類型之細胞(諸如表現標記物之彼等細胞)的陽性選擇或富集係指增加此類細胞之數目或百分比，但無需使得不表現該標記物之細胞完全不存在。同樣，特定類型之細胞(諸如表現標記物之彼等細胞)的陰性選擇、移除或耗乏係指減少此類細胞之數目或百分比，但無需使得全部此類細胞完全移除。

在一些實例中，進行多輪分離步驟，其中對來自一個步驟的經陽性或陰性選擇之部分進行另一個分離步驟，諸如後續陽性或陰性選擇。在一些實例中，單個分離步驟可耗乏同時表現多個標記物之細胞，諸如藉由使細胞與各自對陰性選擇所靶向之標記具有特異性的複



數種抗體或結合搭配物一起培育。同樣，多種細胞類型可藉由使細胞與各種細胞類型上所表現之複數種抗體或結合搭配物一起培育而同時進行陽性選擇。

舉例而言，在一些態樣中，具體T細胞亞群，諸如對一或多種表面標記物(例如CD28<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CCR7<sup>+</sup>、CD27<sup>+</sup>、CD127<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD45RA<sup>+</sup>及/或CD45RO<sup>+</sup> T細胞)呈陽性或高水準表現此等標記物的細胞，係藉由陽性或陰性選擇技術加以分離。

舉例而言，CD3<sup>+</sup>、CD28<sup>+</sup> T細胞可使用CD3/CD28結合之磁性珠粒(例如DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 T細胞擴增器)進行陽性選擇。

在一些實施例中，分離如下進行：藉由陽性選擇富集特定細胞群體，或藉由陰性選擇耗乏特定細胞群體。在一些實施例中，陽性或陰性選擇分別藉由將細胞與一或多種特異性結合於一或多個表面標記物上的抗體或其他結合劑一起培育來實現，該等表面標記物分別在陽性或陰性選擇之細胞上表現(標記物<sup>+</sup>)或以相對較高水準(標記物<sup>高</sup>)表現。

在一些實施例中，藉由對非T細胞(諸如B細胞、單核細胞或其他白血球)上所表現之標記物(諸如CD14)進行陰性選擇來將T細胞與PBMC樣品分離。在一些態樣中，使用CD4<sup>+</sup>或CD8<sup>+</sup>選擇步驟分離CD4<sup>+</sup>輔助細胞及CD8<sup>+</sup>細胞毒性T細胞。此類CD4<sup>+</sup>及CD8<sup>+</sup>群體可藉由對在一或多種原初、記憶及/或效應子T細胞亞群上表現或以相對較高程度表現之標記物進行陽性或陰性選擇而進一步分選成亞群。

在一些實施例中，CD8<sup>+</sup>細胞相對於原初、中樞記憶、效應子記



憶及/或中樞記憶幹細胞進一步富集或耗乏，諸如藉由基於與相應亞群相關聯之表面抗原的陽性或陰性選擇。在一些實施例中，對中樞記憶T ( $T_{CM}$ )細胞進行富集以增加功效，諸如在投與後改良長期存活率、擴增及/或移植，在一些態樣中，功效在此類亞群中尤其穩固。參見 Terakura 等人 (2012) *Blood*.1:72-82；Wang 等人 (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701。在一些實施例中，將 $T_{CM}$ 富集之 $CD8^+$ T細胞與 $CD4^+$ T細胞組合進一步增強功效。

在實施例中，記憶T細胞存在於 $CD8^+$ 周邊血液淋巴球之 $CD62L^+$ 與 $CD62L^-$ 亞群兩者中。PBMC可在 $CD62L^-CD8^+$ 及/或 $CD62L^+CD8^+$ 部分中富集或耗乏，諸如使用抗 $CD8$ 及抗 $CD62L$ 抗體來富集或耗乏。

在一些實施例中，中樞記憶T ( $T_{CM}$ )細胞之富集係基於 $CD45RO$ 、 $CD62L$ 、 $CCR7$ 、 $CD28$ 、 $CD3$ 及/或 $CD127$ 之陽性或高表面表現；在一些態樣中，其係基於對表現或高度表現 $CD45RA$ 及/或顆粒酶B之細胞進行的陰性選擇。在一些態樣中，藉由耗乏表現 $CD4$ 、 $CD14$ 、 $CD45RA$ 之細胞及對表現 $CD62L$ 之細胞進行陽性選擇或富集來分離 $T_{CM}$ 細胞富集之 $CD8^+$ 群體。在一個態樣中，如下在中樞記憶T ( $T_{CM}$ )細胞中進行富集：以基於 $CD4$ 表現所選擇之陰性細胞部分為起始物，基於 $CD14$ 及 $CD45RA$ 之表現進行陰性選擇，且基於 $CD62L$ 進行陽性選擇。此類選擇在一些態樣中同時進行且在其他態樣中按任一次序依序進行。在一些態樣中，製備 $CD8^+$ 細胞群體或亞群中所用的基於 $CD4$ 表現之相同選擇步驟亦用於產生 $CD4^+$ 細胞群體或亞群，從而保留基於 $CD4$ 之分離所得的陽性與陰性部分兩者且將其用於該等方法之後續步驟，視情況在一或多個其他陽性或陰性選擇步驟之後。



在一個特定實例中，對PBMC樣品或其他白血球樣品進行CD4<sup>+</sup>細胞之選擇，其中保留陰性與陽性部分。隨後基於CD14及CD45RA或ROR1之表現對陰性部分進行陰性選擇，且基於中樞記憶T細胞所特有之標記物(諸如CD62L或CCR7)進行陽性選擇，其中陽性及陰性選擇以任一次序進行。

藉由鑑別具有細胞表面抗原之細胞群體來將CD4<sup>+</sup> T輔助細胞分選為原初、中樞記憶及效應子細胞。CD4<sup>+</sup>淋巴球可藉由標準方法獲得。在一些實施例中，原初CD4<sup>+</sup> T淋巴球為CD45RO<sup>-</sup>、CD45RA<sup>+</sup>、CD62L<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T細胞。在一些實施例中，中樞記憶CD4<sup>+</sup>細胞為CD62L<sup>+</sup>及CD45RO<sup>+</sup>。在一些實施例中，效應子CD4<sup>+</sup>細胞為CD62L<sup>-</sup>及CD45RO<sup>-</sup>。

在一個實例中，為了藉由陰性選擇來富集CD4<sup>+</sup>細胞，單株抗體混合液通常包括針對CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR及CD8之抗體。在一些實施例中，抗體或結合搭配物結合於固體載體或基質上，諸如磁性珠粒或順磁珠粒，以便分離用於陽性及/或陰性選擇之細胞。舉例而言，在一些實施例中，細胞及細胞群體使用免疫磁性(或親和磁性)分離技術來分離(separate)或分離(isolate) (回顧於Methods in Molecular Medicine, 第58卷: Metastasis Research Protocols, 第2卷: Cell Behavior In Vitro and In Vivo, 第17-25頁, 編輯為S.A.Brooks及U.Schumacher © Humana Press Inc., Totowa, NJ)。

在一些態樣中，將所分離之細胞的樣品或組合物與可磁化或磁性反應之小材料(諸如磁性反應顆粒或微粒，諸如順磁珠粒(例如Dynalbeads或MACS珠粒))一起培育。磁性反應材料(例如顆粒)一般直



接或間接連接至結合搭配物(例如抗體)，該結合搭配物特異性結合於需要分離(例如需要陰性或陽性選擇)之一或多種細胞或細胞群體中所存在的分子(例如表面標記物)上。

在一些實施例中，磁性顆粒或珠粒包含結合於特異性結合成員(諸如抗體或其他結合搭配物)上之磁性反應材料。存在多種磁性分離方法中所用之熟知磁性反應材料。適合之磁性顆粒包括Molday之美國專利第4,452,773號及歐洲專利說明書EP 452342 B中所描述之彼等磁性顆粒，該等專利以引用之方式併入本文中。膠態尺寸化顆粒(諸如Owen之美國專利第4,795,698號及Liberti等人之美國專利第5,200,084號中所描述之彼等顆粒)為其他實例。

培育一般在一定條件下進行，藉此使連接至磁性顆粒或珠粒之抗體或結合搭配物或特異性結合於此類抗體或結合搭配物上之分子(諸如二級抗體或其他試劑)特異性結合於樣品內細胞之細胞表面分子(若存在)上。

在一些態樣中，將樣品置放於磁場中，且連接有磁性反應或可磁化顆粒之彼等細胞將吸引至磁體且與未標記之細胞分離。對於陽性選擇，保留吸引至磁體之細胞；對於陰性選擇，保留未吸引之細胞(未標記之細胞)。在一些態樣中，在同一選擇步驟期間執行陽性及陰性選擇之組合，其中陽性及陰性部分保留且進一步處理或進行其他分離步驟。

在某些實施例中，磁性反應顆粒塗佈有一級抗體或其他結合搭配物、二級抗體、凝集素、酶或抗生蛋白鏈菌素。在某些實施例中，磁性顆粒經由對一或多種標記物具有特異性之一級抗體的塗佈而連接



至細胞。在某些實施例中，細胞(而非珠粒)經一級抗體或結合搭配物標記，且隨後添加經對細胞類型具有特異性之二級抗體或其他結合搭配物(例如抗生蛋白鏈菌素)塗佈的磁性顆粒。在某些實施例中，經抗生蛋白鏈菌素塗佈之磁性顆粒與生物素化之一級或二級抗體結合使用。

在一些實施例中，磁性反應顆粒保持連接至待隨後培育、培養及/或工程改造之細胞；在一些態樣中，顆粒保持連接至用於向患者投與之細胞。在一些實施例中，自細胞移除可磁化或磁性反應顆粒。自細胞移除可磁化顆粒之方法為已知的，且包括例如使用未經標記之競爭性抗體、可磁化顆粒或與可裂解連接子結合之抗體等。在一些實施例中，可磁化顆粒為可生物降解的。

在一些實施例中，基於親和力之選擇係經由磁性活化細胞分選術(MACS) (Miltenyi Biotech, Auburn, CA)。磁性活化細胞分選術(MACS)系統能夠高純度選擇連接有磁化顆粒之細胞。在某些實施例中，MACS係以其中在施加外部磁場之後依序溶離非目標及目標物質的模式操作。亦即，連接至磁化顆粒之細胞保持在適當位置，同時溶離未連接之物質。隨後，在此第一溶離步驟完成之後，使在磁場中捕獲且防止其溶離之物質以某一方式釋放，以使得其可溶離及回收。在某些實施例中，非靶細胞經標記且自非均質細胞群體耗乏。

在某些實施例中，使用進行該等方法之分離(isolation)、細胞製備、分離(separation)、處理、培育、培養及/或調配步驟中之一或多者的系統、裝置或設備來進行分離(isolation)或分離(separation)。在一些態樣中，系統用於在封閉或無菌環境中進行此等步驟中之每一



者，以例如使誤差、使用者操作及/或污染最小化。在一個實例中，系統為如國際專利申請案公開案第 WO2009/072003 號或 US 20110003380 A1中所描述之系統。

在一些實施例中，系統或設備在整合式或整裝式系統中及/或以自動化或可程式化方式進行分離、處理、工程改造及調配步驟中之一或多者(例如全部)。在一些態樣中，系統或設備包括與系統或設備通信之電腦及/或電腦程式，其允許使用者對處理、分離、工程改造及調配步驟進行程式化、控制、評估其結果及/或調整其各個態樣。

在一些態樣中，分離及/或其他步驟係使用例如在封閉且無菌之系統中、在臨床規模水準上自動化分離細胞的 **CliniMACS** 系統 (**Miltenyi Biotec**)進行。組件可包括整合式微電腦、磁性分離單元、蠕動泵及各種夾閥。在一些態樣中，整合式電腦控制儀器之所有組件且導引系統以標準化順序執行重複程序。在一些態樣中，磁性分離單元包括可移動永久磁體及用於選擇管柱之固持器。蠕動泵控制通過整個管組之流動速率，且連同夾閥一起確保緩衝液通過系統之受控流動及細胞之持續懸浮。

在一些態樣中，**CliniMACS**系統使用以無菌非熱解溶液供應之抗體偶聯可磁化顆粒。在一些實施例中，在細胞經磁性顆粒標記之後，洗滌細胞以移除過量顆粒。隨後使細胞製劑袋連接至管組，管組隨後又連接至含有緩衝液之袋及細胞收集袋。管組由預組裝之無菌管組成，包括前管柱及分離管柱，且僅用於單次使用。在起始分離程式之後，系統自動地將細胞樣品施加至分離管柱上。經標記之細胞保留於管柱內，而未標記之細胞藉由一系列洗滌步驟移除。在一些實施例



中，適用於本文所描述之方法的細胞群體未標記且未保留於管柱中。在一些實施例中，適用於本文所描述之方法的細胞群體經標記且保留於管柱中。在一些實施例中，在移除磁場之後，自管柱溶離適用於本文所描述之方法的細胞群體，且收集於細胞收集袋內。

在某些實施例中，使用CliniMACS Prodigy系統(Miltenyi Biotec)進行分離及/或其他步驟。在一些態樣中，CliniMACS Prodigy系統配備有允許自動化洗滌及藉由離心對細胞進行分級分離之細胞處理單元。CliniMACS Prodigy系統亦可包括機載照相機及影像識別軟體，該軟體藉由辨別源細胞產物之宏觀層來確定最佳細胞分級分離終點。舉例而言，周邊血液可自動分離成紅血球、白血球及血漿層。CliniMACS Prodigy系統亦可包括整合式細胞培育室，其實現細胞培養方案，諸如細胞分化及擴增、抗原負載及長期細胞培養。輸入埠可允許對培養基進行無菌移除及補充，且細胞可使用整合式顯微鏡來進行監測。參見例如Klebanoff等人 (2012) *J Immunother.* 35(9): 651-660，Terakura等人 (2012) *Blood*.1:72-82及Wang等人 (2012) *J Immunother.* 35(9):689-701。

在一些實施例中，本文所描述之細胞群體經由流動式細胞量測術收集及富集(或耗乏)，其中經多種細胞表面標記物染色之細胞運載於流體流中。在一些實施例中，本文所描述之細胞群體經由製備級(FACS)分選術收集及富集(或耗乏)。在某些實施例中，本文所描述之細胞群體藉由使用微機電系統(MEMS)晶片與基於FACS之偵測系統的組合來收集及富集(或耗乏)(參見例如WO 2010/033140；Cho等人(2010) *Lab Chip* 10, 1567-1573；及Godin等人(2008) *J Biophoton.*



1(5):355-376。在兩種情況下，細胞可經多種標記物標記，從而允許以高純度對界限分明之T細胞亞群進行分離。

在一些實施例中，抗體或結合搭配物經一或多種可偵測標記物標記，以促進用於陽性及/或陰性選擇之分離。舉例而言，分離可基於與經螢光標記之抗體的結合。在一些實例中，基於對一或多種細胞表面標記物具有特異性之抗體或其他結合搭配物之結合的細胞分離在流體流中進行，諸如藉由螢光活化細胞分選術(FACS)，包括製備級(FACS)及/或微機電系統(MEMS)晶片，例如與流動式細胞學偵測系統組合。此類方法允許基於多種標記物同時進行陽性及陰性選擇。

在一些實施例中，製備方法包括在分離、培育及/或工程改造之前或之後，冷凍(例如低溫保藏)細胞之步驟。在一些實施例中，冷凍及後續解凍步驟移除細胞群體中之粒細胞且在一定程度上移除單核細胞。在一些實施例中，將細胞懸浮於冷凍溶液中，例如在洗滌步驟之後將細胞懸浮於冷凍溶液中，以移除血漿及血小板。在一些態樣中，可使用多種已知冷凍溶液及參數中之任一者。一個實例涉及使用含有20% DMSO及8%人類血清白蛋白(HSA)之PBS，或其他適合之細胞冷凍培養基。隨後用培養基對此進行1:1稀釋，使得DMSO及HSA之最終濃度分別為10%及4%。細胞隨後以每分鐘1°之速率冷凍至-80°C且儲存於液氮儲槽之氣相中。

在一些實施例中，所提供之方法包括培育(cultivation)、培育(incubation)、培養及/或基因工程改造步驟。舉例而言，在一些實施例中，提供對所耗乏之細胞群體進行培育及/或工程改造的方法及起始培養之組合物。



因此，在一些實施例中，在起始培養之組合物中培育細胞群體。培育(incubation)及/或工程改造可在培養容器中進行，諸如用於培養或培育(cultivate)細胞之單元、腔室、孔、管柱、管、管組、閥、小瓶、培養盤、袋或其他容器。

在一些實施例中，細胞在基因工程改造之前或與基因工程改造結合進行培育及/或培養。培育(incubation)步驟可包括培養、培育(cultivation)、刺激、活化及/或繁殖。在一些實施例中，組合物或細胞在刺激條件或刺激劑存在下培育。此類條件包括經設計以誘導群體中之細胞增殖、擴增、活化及/或存活、模擬抗原暴露及/或使用於基因工程改造(諸如用於引入重組抗原受體)之細胞預致敏的彼等條件。

該等條件可包括以下中之一或多者：特定培養基、溫度、氧氣含量、二氧化碳含量、時間、藥劑，例如營養物、胺基酸、抗生素、離子及/或刺激因子，諸如細胞激素、趨化激素、抗原、結合搭配物、融合蛋白、重組可溶性受體及經設計以使細胞活化之任何其他藥劑。

在一些實施例中，刺激條件或藥劑包括一或多種能夠使TCR複合物之細胞內信號傳導域活化的藥劑，例如配位體。在一些態樣中，藥劑開啟或起始T細胞中之TCR/CD3細胞內信號傳導級聯。此類藥劑可包括抗體，諸如對TCR組分及/或共刺激受體(例如抗CD3、抗CD28，例如結合於固體載體上，諸如珠粒)及/或一或多種細胞激素具有特異性之抗體。視情況，擴增方法可進一步包含向培養基中添加抗CD3及/或抗CD28抗體(例如以至少約0.5 ng/ml之濃度添加)的步驟。在一些實施例中，刺激劑包括IL-2及/或IL-15，例如至少約10個單位/毫升之



IL-2濃度。

在一些態樣中，根據以下技術進行培育，諸如Riddell等人之美國專利第6,040,177號、Klebanoff等人 (2012) J Immunother. 35(9): 651-660、Terakura等人 (2012) Blood.1:72-82及/或Wang等人 (2012) J Immunother. 35(9):689-701中所描述之彼等技術。

在一些實施例中，藉由以下來擴增T細胞：向起始培養之組合物中添加飼養細胞，諸如非分裂周邊血液單核細胞(PBMC) (例如使得所得細胞群體對於待擴增之初始群體中的每個T淋巴細胞含有至少約5、10、20或40或40個以上PBMC飼養細胞)；及培育培養物(例如持續足以使T細胞數目擴增之時間)。在一些態樣中，非分裂飼養細胞可包含 $\gamma$ 輻射PBMC飼養細胞。在一些實施例中，PBMC經約3000至3600拉德範圍內之 $\gamma$ 射線輻射以防止細胞分裂。在一些態樣中，在添加T細胞群體之前，向培養基中添加飼養細胞。

在一些實施例中，刺激條件包括適於人類T淋巴球生長之溫度，例如至少約25攝氏度，一般至少約30度且一般或約37攝氏度。視情況，培育可進一步包含添加非分裂EBV轉型類淋巴母細胞(LCL)作為飼養細胞。LCL可經約6000至10,000拉德範圍內之 $\gamma$ 射線輻射。在一些態樣中，LCL飼養細胞以任何適合量提供，諸如LCL飼養細胞與初始T淋巴球之比率至少約10:1。

在實施例中，抗原特異性T細胞(諸如抗原特異性CD4+及/或CD8+ T細胞)藉由用抗原刺激原初或抗原特異性T淋巴球來獲得。舉例而言，針對細胞巨大病毒抗原之抗原特異性T細胞株或純系可藉由自經感染之個體分離T細胞且用相同抗原活體外刺激該等細胞來產



生。

## II. 組合物、方法及用途

亦提供包括ROR1結合分子及經工程改造之細胞的組合物(包括醫藥組合物及調配物)；以及使用該等分子及組合物之方法及該等分子及組合物之用途，諸如用於治療其中表現ROR1的疾病、病狀及病症，及/或偵測、診斷及預後方法。

### A. 醫藥組合物及調配物

提供醫藥調配物，其包括ROR1結合分子(例如抗體或嵌合受體)及/或表現該等分子的經工程改造之細胞。醫藥組合物及調配物一般包括一或多種視情況存在的醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，組合物包括至少一種其他治療劑。

術語「醫藥調配物」係指所呈形式允許其中所含活性成分之生物活性有效發揮，且不含對調配物將投與之個體具有不可接受毒性之其他組分的製劑。

「醫藥學上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成分外之對個體無毒的成分。醫藥學上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

在一些態樣中，載劑之選擇部分地由特定細胞、結合分子及/或抗體及/或由投藥方法決定。因此，存在多種適合調配物。舉例而言，醫藥組合物可含有防腐劑。適合之防腐劑可包括例如對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、苯甲酸鈉及苯紫氯銨(benzalkonium chloride)。在一些態樣中，使用兩種或兩種以上防腐劑之混合物。防腐劑或其混合物通常以總組合物之約0.0001重量%至約2重量%的量存



在。載劑由例如Remington's Pharmaceutical Sciences 第16版, Osol, A. 編 (1980)。醫藥學上可接受之載劑在所採用之劑量及濃度下一般對接受者無毒，且包括(但不限於)：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苜索氯銨(benzethonium chloride)；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約10個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、雙醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖類，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型界面活性劑，諸如聚乙二醇(PEG)。

在一些態樣中，組合物中包括緩衝劑。適合之緩衝劑包括例如檸檬酸、檸檬酸鈉、磷酸、磷酸鉀以及各種其他酸及鹽。在一些態樣中，使用兩種或兩種以上緩衝劑之混合物。緩衝劑或其混合物通常以總組合物之約0.001重量%至約4重量%的量存在。製備可投與之醫藥組合物的方法為已知的。例示性方法更詳細地描述於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins; 第21版 (2005年5月1日)中。

抗體調配物可包括凍乾調配物及水溶液。

調配物或組合物亦可含有超過一種適用於特定適應症、疾病或



病狀的活性成分，該適應症、疾病或病狀用結合分子或細胞(較佳具有與該結合分子或細胞互補之活性的彼等結合分子或細胞)治療，其中各別活性彼此間無不利影響。此類活性成分適合地以對預期目的有效之量組合存在。因此，在一些實施例中，醫藥組合物進一步包括其他醫藥活性劑或藥物，諸如化學治療劑，例如天冬醯胺酶、白消安(busulfan)、卡鉑、順鉑、道諾黴素、小紅莓、氟尿嘧啶、吉西他濱(gemcitabine)、羥脲、甲胺喋呤、太平洋紫杉醇、利妥昔單抗(rituximab)、長春鹼、長春新鹼等。在一些實施例中，細胞或抗體以鹽(例如醫藥學上可接受之鹽)形式投與。適合的醫藥學上可接受之酸加成鹽包括衍生自無機酸及有機酸之彼等酸加成鹽，無機酸諸如鹽酸、氫溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸及硫酸，有機酸諸如酒石酸、乙酸、檸檬酸、蘋果酸、乳酸、反丁烯二酸、苯甲酸、乙醇酸、葡萄糖酸、丁二酸及芳基磺酸，例如對甲苯磺酸。

活性成分可截留於微膠囊、膠態藥物遞送系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)或巨乳液中。在某些實施例中，醫藥組合物調配為包合錯合物，諸如環糊精包合錯合物；或調配為脂質體。脂質體可用於使宿主細胞(例如T細胞或NK細胞)靶向特定組織。多種方法可供用於製備脂質體，諸如以下文獻中所描述之彼等方法：例如Szoka等人，Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9: 467 (1980)，及美國專利4,235,871、4,501,728、4,837,028及5,019,369。

在一些態樣中，醫藥組合物可採用定時釋放型、延遲釋放型及持續釋放型遞送系統，使得組合物之遞送發生在所治療之部位敏感化之前且有充分時間以引起所治療之部位敏感化。多種類型之釋放遞送



系統可用且已知。此等系統可避免重複投與組合物，從而提高個體及醫師之便利性。

在一些實施例中，醫藥組合物含有有效治療或預防疾病或病狀之量(諸如治療有效量或預防有效量)的結合分子及/或細胞。在一些實施例中，治療或預防功效係由定期評估所治療個體來監測。對於經數天或更長時間之重複投與，視病狀而定，重複治療直至所欲之疾病症狀之抑制發生為止。然而，其他給藥方案可適用且可確定。所需劑量可藉由單次推注(bolus)投與組合物、藉由多次推注投與組合物或藉由連續輸注投與組合物來遞送。

在某些實施例中，在經基因工程改造之細胞含有結合分子的情形下，向個體投與範圍為約一百萬至約1000億個細胞，諸如1百萬至約500億個細胞(例如約5百萬個細胞、約2500萬個細胞、約5億個細胞、約10億個細胞、約50億個細胞、約200億個細胞、約300億個細胞、約400億個細胞，或任何兩個前述值所界定之範圍)，諸如約1千萬至約1000億個細胞(例如約2千萬個細胞、約3千萬個細胞、約4千萬個細胞、約6千萬個細胞、約7千萬個細胞、約8千萬個細胞、約9千萬個細胞、約100億個細胞、約250億個細胞、約500億個細胞、約750億個細胞、約900億個細胞，或任何兩個前述值所界定之範圍)，且在一些情況下為約1億個細胞至約500億個細胞(例如約1.2億個細胞、約2.5億個細胞、約3.5億個細胞、約4.5億個細胞、約6.5億個細胞、約8億個細胞、約9億個細胞、約30億個細胞、約300億個細胞、約450億個細胞)或此等範圍之間的任何值，及/或此數目之細胞/公斤之個體體重。



可使用標準投藥技術、調配物及/或裝置投藥。提供調配物及用於儲存及投與組合物之裝置，諸如注射器及小瓶。細胞之投與可為自體或異質的。舉例而言，免疫反應性細胞或祖細胞可自一位個體獲得且向同一個體或不同的相容個體投與。來源於周邊血液之免疫反應性細胞或其後代(例如活體內、離體或活體外來源)可經由局域化注射投與，包括導管投與、全身性注射、局域化注射、靜脈內注射或非經腸投與。當投與治療性組合物(例如含有經基因修飾之免疫反應性細胞的醫藥組合物)時，其將一般調配成單位劑量可注射形式(溶液、懸浮液、乳液)。

調配物包括用於經口、靜脈內、腹膜內、皮下、經肺、經皮、肌肉內、鼻內、經頰、舌下或栓劑投與之彼等調配物。在一些實施例中，非經腸投與細胞群體。如本文所用之術語「非經腸」包括靜脈內、肌內、皮下、經直腸、經陰道、顱內、胸內及腹膜內投藥。在一些實施例中，細胞群體使用周邊全身性遞送藉由靜脈內、腹膜內或皮下注射來向個體投與。

在一些實施例中，組合物以無菌液體製劑形式提供，例如等張性水溶液、懸浮液、乳液、分散液或黏稠組合物，在一些態樣中，其可緩衝至所選擇之pH。製備液體製劑通常比凝膠、其他黏稠組合物及固體組合物更容易。另外，投與液體組合物在某種程度上更方便，尤其藉由注射投與。另一方面，黏稠組合物可在適當黏度範圍內調配以使得與特定組織接觸之時段更長。液體或黏稠組合物可包含載劑，載劑可為含有例如水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、多元醇(例如甘油、丙二醇、液體聚乙二醇)及其適合混合物的溶劑或分散介質。



無菌可注射溶液可藉由將結合分子併入溶劑(諸如與適合載劑、稀釋劑或賦形劑(諸如無菌水、生理鹽水、葡萄糖、右旋糖或其類似物)混合)來製備。組合物亦可凍乾。視投藥途徑及所需製劑而定，組合物可含有輔助物質，諸如濕潤劑、分散劑或乳化劑(例如甲基纖維素)、pH緩衝劑、膠凝或黏度增強添加劑、防腐劑、調味劑、顏料及類似物。在一些態樣中，可查詢標準文本以製備適合製劑。

可添加增強組合物之穩定性及無菌性的各種添加劑，包括抗微生物防腐劑、抗氧化劑、螯合劑及緩衝劑。可藉由各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保防止微生物之作用。可注射醫藥形式之延長吸收可藉由使用延遲吸收劑(諸如單硬脂酸鋁及明膠)來實現。

可製備持續釋放製劑。持續釋放製劑之適合實例包括含有抗體之固體疏水性聚合物之半滲透基質，該等基質呈成形物品形式，例如膜或微膠囊。

用於活體內投與之調配物一般為無菌的。無菌性可藉由例如經由無菌過濾膜過濾來容易地實現。

## **B. 治療及預防方法及用途**

亦提供投與ROR1結合分子(包括抗ROR1抗體，例如抗體片段及含有其之蛋白質，諸如嵌合受體及/或表現該等重組受體的經工程改造之細胞)的方法及其用途，諸如治療及預防用途。此類方法及用途包括以下治療方法及用途，例如涉及向患有疾病、病狀或病症之個體投與分子、細胞或含有其之組合物，該疾病、病狀或病症表現ROR1或與ROR1表現相關聯，及/或其中細胞或組織表現(例如特異性地表



現) ROR1。在一些實施例中，分子、細胞及/或組合物以實現疾病或病症之治療的有效量進行投與。用途包括結合分子、CAR、抗體及細胞在此類方法及治療中及在進行此類治療方法之藥劑的製備中的用途。在一些實施例中，該等方法係藉由向患有、曾患有或疑似患有疾病或病狀之個體投與抗體或細胞或包含其之組合物來進行。在一些實施例中，該等方法由此治療個體之疾病或病狀或病症。

如本文所用，「治療(treatment)」(及其文法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指疾病或病狀或病症、或症狀、不良作用或後果、或與其相關聯之表型完全或部分改善或減輕。所需治療作用包括(但不限於)預防疾病出現或復發、緩解症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理性後果、預防癌轉移、降低疾病進展速率、改善(amelioration)或緩和疾病病況及緩解或改善(improved)預後。該術語不暗示疾病之完全治癒或任何症狀之完全消除或對所有症狀或結果均有作用。

如本文所用，「延遲疾病發展」意謂延緩、阻礙、減緩、扼止、穩定、抑止及/或推遲疾病(諸如癌症)之發展。此延遲可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，足夠或顯著延遲可實際上涵蓋預防，從而使個體不出現疾病。舉例而言，可延遲晚期癌症，諸如癌轉移發展。

如本文所用，「預防」包括在個體疾病出現或復發方面提供預防作用，該個體可能易患該疾病但尚未診斷患有該疾病。在一些實施例中，所提供之分子及組合物用於延遲疾病發展或減慢疾病進展。

如本文所用，「抑止」功能或活性為當與除相關條件或參數以外



在其他方面相同之條件相比或者與另一條件相比時，減小功能或活性。舉例而言，與在不存在抗體或組合物或細胞之情況下的腫瘤生長速率相比較，抑止腫瘤生長之抗體或組合物或細胞使腫瘤生長速率降低。

藥劑(例如醫藥調配物、結合分子、抗體或細胞)或組合物在投與情形下之「有效量」係指在必要劑量/量下及在必要時間段內有效達成所需結果(諸如治療或預防結果)的量。

藥劑(例如醫藥調配物、抗體或細胞)之「治療有效量」係指在必要劑量/量下及在必要時間段內達成所需治療結果(諸如治療疾病、病狀或病症，及/或治療之藥物動力學或藥效學作用)的量。治療有效量可根據以下因素而變化：諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及所投與之細胞群體。在一些實施例中，所提供之方法涉及以有效量(例如治療有效量)投與分子、細胞及/或組合物。

「預防有效量」係指必要劑量下及在必要時間段內有效達成所需預防結果的量。通常但不一定，由於個體在患病之前或在疾病早期使用預防劑量，故預防有效量將低於治療有效量。

如本文所用，「個體」為哺乳動物，諸如人類或其他動物，且通常為人類。

在待治療之疾病當中為任何**ROR1**相關疾病或病狀，或其中特異性地表現**ROR1**之疾病或病狀。在某些疾病及病狀中，**ROR1**在惡性細胞及癌症上表現。在一些實施例中，疾病或病狀為表現**ROR1**之癌症。在可治療之**ROR1**相關疾病或病狀當中包括(但不限於)**B**細胞白血病、淋巴瘤、**B**細胞慢性淋巴球性白血病(**CLL**)、急性骨髓性白血病



(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、伯克特氏淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腎細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、上皮鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、胃癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌及頭頸癌。

在一些實施例中，該等方法可鑑別患有**ROR1**相關疾病或病症、疑似患有該疾病或病症、或具有發展出該疾病或病症之風險的個體。因此，提供用於鑑別患有與較高**ROR1**表現相關聯之疾病或病症的個體及選擇其使用所提供之**ROR1**結合分子(包括任一抗**ROR1**抗體，例如抗體片段及含有其之蛋白質，諸如嵌合受體及/或表現該等重組受體的經工程改造之細胞)治療的方法。

舉例而言，可針對與較高**ROR1**表現相關聯之疾病或病症(諸如表現**ROR1**之癌症)的存在來篩選個體。在一些實施例中，該等方法包括篩選或檢測**ROR1**相關疾病(例如腫瘤)之存在。因此，在一些態樣中，樣品可自疑似患有與較高**ROR1**表現相關聯之疾病或病症的患者獲得且分析其**ROR1**表現水準。在一些態樣中，可選擇對**ROR1**相關疾病或病症測試為陽性的個體進行藉由本發明方法之治療，且可投與治療有效量的如本文所描述之**ROR1**抗體、表現**ROR1**之CAR、含有CAR之細胞或其醫藥組合物。在一些實施例中，該等方法可用於隨時間(例如在藉由該等方法治療之前、期間或之後)監測表現**ROR1**之組織(例如腫瘤)的大小或密度。

在一些實施例中，個體患有持久性或復發疾病，例如在用另一種**ROR1**特異性抗體及/或表現靶向**ROR1**之嵌合受體的細胞及/或其他



療法(包括化學療法、輻射及/或造血幹細胞移植(HSCT)，例如同種異體HSCT)治療之後患有持久性或復發疾病。在一些實施例中，儘管個體對另一種靶向**ROR1**之療法變得具有耐藥性，但投藥有效地治療個體。在一些實施例中，個體未復發，但經測定具有復發之風險，諸如具有高復發風險，且因此預防性投與化合物或組合物，以例如降低復發可能性或防止復發。

在一些實施例中，治療未能誘導個體對療法之免疫反應，及/或未在妨礙有效治療疾病或病狀的程度上誘導此反應。在一些態樣中，免疫原性程度及/或移植物抗宿主反應小於使用不同但類似療法所觀測者。舉例而言，與包括與所提供之抗體(諸如小鼠或兔或人類化抗體)結合於類似(例如重疊)抗原決定基上及/或競爭結合於**ROR1**上之不同抗體的**CAR**相比較，在使用表現包括所提供之抗**ROR1**抗體之**CAR**的細胞授受細胞療法的情況下，免疫原性程度在一些實施例中降低。

在一些實施例中，該等方法包括授受細胞療法，其中向個體投予表現所提供之含抗**ROR1**受體(例如以**ROR1**為目標之**CAR**)的經基因工程改造之細胞。此類投藥可促進細胞以靶向**ROR1**之方式活化(例如T細胞活化)，以使得疾病或病症之細胞成為破壞目標。

因此，所提供之方法及用途包括用於授受細胞療法之方法及用途。在一些實施例中，方法包括向個體、組織或細胞(諸如患有疾病、病狀或病症，具有疾病、病狀或病症之風險或疑似患有疾病、病狀或病症者)投與細胞或含有細胞之組合物。在一些實施例中，向患有待治療之特定疾病或病狀的個體投與細胞、群體及組合物，例如經由授受細胞療法(諸如授受性T細胞療法)投與。在一些實施例中，向



個體(諸如患有疾病或病狀或具有疾病或病狀之風險的個體)投與細胞或組合物。在一些態樣中，該等方法由此治療(例如改善)疾病或病狀之一或多種症狀，諸如藉由減輕表現**ROR1**之癌症中的腫瘤負荷來治療。

投與用於授受細胞療法之細胞的方法為已知的，且可與所提供之方法及組合物結合使用。舉例而言，授受性T細胞療法描述於例如 Gruenberg 等人之美國專利申請公開案第2003/0170238號；Rosenberg 之美國專利第4,690,915號；Rosenberg (2011) Nat Rev Clin Oncol. 8(10):577-85)中。參見例如 Themeli 等人 (2013) Nat Biotechnol. 31(10): 928-933；Tsukahara 等人 (2013) Biochem Biophys Res Commun 438(1): 84-9；Davila等人 (2013) PLoS ONE 8(4): e61338。

在一些實施例中，細胞療法(例如授受細胞療法，例如授受性T細胞療法)藉由自體轉移來進行，其中自將接受細胞療法之個體或自來源於此個體之樣品分離細胞及/或以其他方式製備細胞。因此，在一些態樣中，細胞來源於需要治療之個體(例如患者)且細胞在分離及處理之後向同一個體投與。

在一些實施例中，細胞療法(例如授受細胞療法，例如授受性T細胞療法)藉由同種異體轉移來進行，其中自除將接受或最終接受細胞療法之個體以外的個體(例如第一個體)分離細胞及/或以其他方式製備。在此類實施例中，隨後向相同物種之不同個體(例如第二個體)投與該等細胞。在一些實施例中，第一及第二個體在基因上相同。在一些實施例中，第一及第二個體在基因上類似。在一些實施例中，第二個體表現與第一個體相同之**HLA**類別或超型。



在一些實施例中，細胞、細胞群體或組合物所投與之個體為靈長類動物，諸如人類。在一些實施例中，靈長類動物為猴或猿。個體可為雄性或雌性且可為任何適齡(包括嬰兒、幼年、青年、成年及老年)個體。在一些實施例中，個體為非靈長類哺乳動物，諸如嚙齒動物。在一些實施例中，患者或個體為經驗證之動物模型，其用於疾病、授受細胞療法及/或用於評估毒性結果，諸如細胞激素釋放症候群(CRS)。

ROR1結合分子(諸如抗體及含有該等抗體之嵌合受體及表現其之細胞)可藉由任何適合之方式投與，例如藉由注射，例如靜脈內或皮下注射、眼內注射、眼周注射、視網膜下注射、玻璃體內注射、經中隔注射、鞏膜下注射、脈絡膜內注射、前房內注射、結膜下注射(subconjunctival injection)、結膜下注射(subconjunctival injection)、眼球筋膜囊下注射(sub-Tenon's injection)、眼球後注射、眼球周注射，或後近鞏膜遞送。在一些實施例中，其藉由非經腸、肺內及鼻內投與，且若需要用於局部治療，藉由病灶內投藥來投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜內、顱內、胸內或皮下投藥。給藥及投藥可部分地視投藥是短暫還是長期而定。各種給藥時程包括(但不限於)單次投藥或在各時間點多次投藥、推注投藥及脈動輸注。

預防或治療疾病時，結合分子或細胞之適當劑量可視以下而定：待治療之疾病的類型、結合分子之類型、疾病之嚴重程度及病程、結合分子是為預防還是治療目的而投與、先前療法、患者臨床病史及對結合分子之反應，及主治醫師之判斷。在一些實施例中，組合物及分子及細胞適合一次性或經一系列治療而向患者投與。



視疾病之類型及嚴重程度而定，抗體劑量可包括約1  $\mu\text{g/kg}$ 至15  $\text{mg/kg}$  (例如0.1  $\text{mg/kg}$ -10  $\text{mg/kg}$ )、約1  $\mu\text{g/kg}$ 至100  $\text{mg/kg}$ 或100  $\text{mg/kg}$ 以上、約0.05  $\text{mg/kg}$ 至約10  $\text{mg/kg}$ 、0.5  $\text{mg/kg}$ 、2.0  $\text{mg/kg}$ 、4.0  $\text{mg/kg}$ 或10  $\text{mg/kg}$ 。可間歇地投與多次劑量，例如每週或每三週。可投與初始較高起始劑量，接著可投與一或多種較低劑量。

在某些實施例中，在含有結合分子的經基因工程改造之細胞的情形下，向個體投與範圍為約一百萬至約1000億細胞及/或以每公斤體重計的該細胞量，諸如1百萬至約500億細胞(例如約5百萬細胞、約2500萬細胞、約5億細胞、約10億細胞、約50億細胞、約200億細胞、約300億細胞、約400億細胞，或藉由任何兩個前述值限定之範圍)，諸如約1千萬至約1000億細胞(例如約2千萬細胞、約3千萬細胞、約4千萬細胞、約6千萬細胞、約7千萬細胞、約8千萬細胞、約9千萬細胞、約100億細胞、約250億細胞、約500億細胞、約750億細胞、約900億細胞，或藉由任何兩個前述值限定之範圍)，且在一些情況下，為約1億細胞至約500億細胞(例如約1.2億細胞、約2.5億細胞、約3.5億細胞、約4.5億細胞、約6.5億細胞、約8億細胞、約9億細胞、約30億細胞、約300億細胞、約450億細胞)或此等範圍之間及/或以每公斤體重計的任何值。此外，劑量可視疾病或病症特有之性質及/或患者及/或其他療法而變化。

在一些實施例中，細胞或抗體作為組合療法之一部分進行投與，諸如與另一種治療性干預(諸如另一種抗體或經工程改造之細胞或受體或藥劑，諸如細胞毒性劑或治療劑)同時投與或以任何次序依序投與。



在一些實施例中，細胞或抗體與一或多種其他治療劑一起共投與或與另一種治療性干預結合，同時或以任何次序依序共投與。在一些情形下，細胞與另一種療法在足夠接近之時間上共投與，使得細胞群體增強一或多種其他治療劑之作用，或反之亦然。在一些實施例中，細胞或抗體係在一或多種其他治療劑之前投與。在一些實施例中，細胞或抗體係在一或多種其他治療劑之後投與。

在一些態樣中，一旦向哺乳動物(例如人類)投與細胞之後，藉由多種已知方法中之任一者來量測經工程改造之細胞群體及/或抗體的生物活性。評估參數包括經工程改造或天然T細胞或其他免疫細胞在活體內對抗原的特異性結合，例如藉由成像或離體分析，例如藉由ELISA或流動式細胞量測術。在某些實施例中，經工程改造之細胞破壞靶細胞的能力可使用此項技術中已知的任何適合方法來量測，諸如下文獻中所描述之細胞毒性分析：例如 Kochenderfer 等人，J. Immunotherapy, 32(7): 689-702 (2009)，及 Herman 等人，J. Immunological Methods, 285(1): 25-40 (2004)。在某些實施例中，細胞之生物活性亦可藉由分析某些細胞激素(諸如CD 107a、IFN $\gamma$ 、IL-2及TNF)之表現及/或分泌來量測。在一些態樣中，藉由評估臨床結果(諸如腫瘤負荷或負載之減小)來量測生物活性。

在某些實施例中，經工程改造之細胞以多種方式進行修飾，使得其治療或預防功效增加。舉例而言，在一些實施例中，由群體表現的經工程改造之CAR或TCR直接或經由連接子間接與靶向部分結合。使化合物(例如CAR或TCR)與靶向部分結合之實踐為此項技術中已知的。參見例如 Wadwa 等人，J. Drug Targeting 3: 111 (1995)及美國專利



5,087,616。

### C. 診斷及偵測方法

亦提供涉及使用所提供之結合分子(例如抗體)的方法，其用於偵測ROR1，例如用於與表現ROR1之疾病或病狀相關聯的診斷及/或預後方法中。在一些實施例中，該等方法包括將生物樣品與抗體一起培育及/或向個體投與抗體。在某些實施例中生物樣品包括細胞或組織，諸如腫瘤或癌症組織。在某些實施例中，接觸在容許抗ROR1抗體與ROR1結合且檢測在抗ROR1抗體與ROR1之間是否形成複合物的條件下進行。此方法可為活體外或活體內方法。在一個實施例中，抗ROR1抗體用於選擇適合用抗ROR1抗體或經工程改造之抗原受體治療的個體，例如其中ROR1為用於選擇患者之生物標記。

在一些實施例中，使樣品(諸如細胞、組織樣品、溶解物、組合物，或來源於其之其他樣品)與抗ROR1抗體接觸，且測定或偵測抗體與樣品(例如樣品中之ROR1)之間的結合或複合物形成。當與相同組織類型之參考細胞相比展示出或偵測到測試樣品中之結合時，其可指示相關疾病或病狀存在。在一些實施例中，樣品來自人類組織。

可使用此項技術中已知用於偵測特異性抗體-抗原結合的各種方法。例示性免疫分析包括螢光偏振免疫分析(FPIA)、螢光免疫分析(FIA)、酶免疫分析(EIA)、散射濁度量測型抑制免疫分析(nephelometric inhibition immunoassay, NIA)、酶聯免疫吸附分析(ELISA)及放射免疫分析(RIA)。指示部分或標記基團可連接至個體抗體且經選擇以便滿足該方法各種用途之需要，該等用途通常由分析設備及相容性免疫分析程序之可獲得性決定。例示性標記包括放射性核



素(例如 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^3\text{H}$ 或 $^{32}\text{P}$ )、酶(例如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、螢光素酶或 $\beta$ -半乳糖苷酶)、螢光部分或蛋白質(例如螢光素、若丹明(rhodamine)、藻紅素、GFP或BFP)或發光部分(例如Quantum Dot Corporation, Palo Alto, Calif.供應之Qdot™奈米顆粒)。用於執行上文所提及之各種免疫分析的一般技術為一般熟習此項技術者已知的。

出於診斷之目的，抗體可經可偵測部分(包括(但不限於)放射性同位素、螢光標記及此項技術中已知的各種酶受質標記)標記。標記與抗體結合之方法為此項技術中已知的。

在一些實施例中，抗體無需經標記，且其存在可使用結合於該等抗體上之經標記抗體來偵測。

在一些實施例中，所提供之抗體可用於任何已知分析方法中，諸如競爭性結合分析、直接及間接夾心分析，及免疫沈澱分析。Zola, Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques, 第147-158頁(CRC Press, Inc. 1987)。

抗體及多肽亦可用於活體內診斷分析，諸如活體內成像。一般而言，抗體經放射性核素(諸如 $^{111}\text{In}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 或 $^3\text{H}$ )標記，使得在向個體投與後，可對相關細胞或組織進行活體內定位。

抗體亦可在病理學中用作染色試劑，例如使用已知技術。

### III. 製品

亦提供製品，其含有所提供之結合分子，例如抗體及CAR及/或經基因工程改造之細胞，及/或組合物。製品可包括容器及附於或系連於容器之標籤或藥品說明書。適合之容器包括例如瓶子、小瓶、注射器、IV溶液袋等。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。在一



些實施例中，容器裝有單獨或與另一種有效治療、預防及/或診斷病狀之組合物組合的組合物。在一些實施例中，容器具有無菌接取口。例示性容器包括靜脈內溶液袋、小瓶，包括具有可由注射用針刺穿之塞子的彼等容器。標籤或藥品說明書可指示組合物用於治療表現ROR1或與ROR1相關之疾病或病狀。製品可包括(a)其中含有組合物之第一容器，其中該組合物包括抗體或經工程改造之抗原受體；及(b)其中含有組合物之第二容器，其中該組合物包括另一種藥劑，諸如細胞毒性劑或另外的治療劑。製品可進一步包括指示組合物可用於治療特定病狀的藥品說明書。或者或另外，製品可進一步包括包含醫藥學上可接受之緩衝液的另一或相同容器。其可進一步包括其他材料，諸如其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針及/或注射器。

如本文所用，提及抗體之「相應形式」意謂當比較兩種抗體之特性或活性時，使用相同之抗體形式來比較該特性。舉例而言，若陳述抗體活性大於第一抗體之相應形式的活性，則意謂該抗體之特定形式(諸如scFv)的活性大於該第一抗體之scFv形式。

「效應功能」係指可歸因於抗體之Fc區之彼等生物活性，其隨抗體同型變化。抗體效應功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體)之減量下調；及B細胞活化。

本文中之術語「Fc區」用於定義含有恆定區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈C端區。該術語包括原生序列Fc區及變異Fc區。在一個實施例中，人類IgG重鏈Fc區自Cys226或自Pro230延伸至重鏈之羧基



端。然而，Fc區之C端離胺酸(Lys447)可存在或可不存在。除非本文另外說明，否則Fc區或恆定區中胺基酸殘基之編號係依據EU編號系統，亦稱為EU索引，如Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，公共衛生服務，國立衛生研究院，Bethesda, MD 1991中所描述。

術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用且係指結構基本類似於原生抗體結構或具有含有如本文所定義之Fc區之重鏈的抗體。

「經分離」抗體為已與其天然環境之組分分離的抗體。在一些實施例中，抗體純化至大於95%或99%之純度，如藉由例如電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或逆相HPLC)所測定。用於評估抗體純度之方法的綜述參見例如Flatman等人, *J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

「經分離」核酸係指已與其天然環境之組分分離的核酸分子。經分離核酸包括通常含有核酸分子之細胞中所含的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或存在於不同於其天然染色體位置之染色體位置置處。

「編碼抗ROR1抗體之經分離核酸」係指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)之一或多種核酸分子，包括單一載體或各別載體中之此類核酸分子及存在於宿主細胞中之一或多個位置處的此類核酸分子。

術語「宿主細胞」、「宿主細胞株」及「宿主細胞培養物」可互換使用且係指已引入外源核酸之細胞，包括此類細胞之後代。宿主細胞包括「轉型體」及「轉型細胞」，其包括初代轉型細胞及來源於其



之後代(不考慮繼代次數)。後代之核酸含量可與親本細胞不完全相同，而且可能含有突變。本文包括針對原始轉型細胞篩選或選擇的具有相同功能或生物活性之突變型後代。

如本文所用，「胺基酸序列一致性百分比(%)」及「一致性百分比」當結合胺基酸序列(參考多肽序列)使用時，定義為在比對序列且在必要時引入空隙以達成最大序列一致性百分比之後且在不將任何保守性取代視為序列一致性之一部分的情況下，與參考多肽序列中胺基酸殘基一致之候選序列(例如個體抗體或片段)中胺基酸殘基的百分比。用於測定胺基酸序列一致性百分比之目的的比對可以此項技術之技能範圍內之多種方式達成，例如使用公開可獲得之電腦軟體，諸如 **BLAST**、**BLAST-2**、**ALIGN**、**ALIGN**或**Megalign (DNASTAR)**軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較序列之全長內達成最大比對所需的任何算法。

胺基酸取代可包括多肽中之一個胺基酸經另一個胺基酸置換。例示性取代展示於表1中。可將胺基酸取代引入至相關結合分子(例如抗體)中且根據所需活性(例如保持/改良之抗原結合、降低之免疫原性，或改良之ADCC或CDC)篩選產物。

胺基酸一般可根據以下共同側鏈特性分組：

- (1) 疏水性：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 鹼性：His、Lys、Arg；
- (5) 影響鏈取向之殘基：Gly、Pro；



(6) 芳族：Trp、Tyr、Phe。

非保守取代將涉及將此等類別中之一者的成員換成另一類別。

如本文所用，術語「載體」係指一種核酸分子，其能夠傳播其所連接之另一核酸。該術語包括呈自我複製核酸結構之載體以及併入已引入其之宿主細胞之基因組中的載體。某些載體能夠導引其可操作地連接之核酸的表現。此類載體在本文中稱為「表現載體」。

術語「藥品說明書」用於指通常包括於治療性產品之商業包裝中的說明書，其含有關於與使用此類治療性產品有關之適應症、用法、劑量、投藥、組合療法、禁忌症及/或警告的信息。

除非另有定義，否則本文所用之所有技術術語、標記法及其他技術及科學術語意欲具有與一般熟習所主張標的物所屬技術者通常所理解相同的含義。在一些情況下，出於清楚起見及/或方便參考，在本文中定義具有通常所理解含義之術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與此項技術中通常所理解存在實質性差異。

除非上下文另外明確規定，否則如本文所用，單數形式「一(a/an)」及「該」包括複數個指示物。舉例而言，「一(a/an)」意謂「至少一個/種」或「一或多個/種」。應理解，本文所描述之態樣及變化形式包括「組成」及/或「基本上由…組成」態樣及變化形式。

在本發明通篇中，所主張之標的物的各種態樣均以範圍形式呈現。應理解，範圍形式之描述僅為方便及簡潔起見，且不應解釋為對所主張標的物之範疇的不靈活限制。因此，範圍之描述應視為已特定揭示所有可能之子範圍以及該範圍內之個別數值。舉例而言，在提供值範圍之情況下，應理解，該範圍之上限與下限之間的各中間值及該



所陳述範圍內的任何其他所陳述值或中間值均涵蓋於所主張之標的物內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於所主張之標的物內，在所陳述範圍內受到任何特定排他性限制。在所陳述之範圍包括一個或兩個限制之情況下，排除彼等所包括之限制中之任一者或兩者的範圍亦包括於所主張之標的物中。不管範圍之寬度此均適用。

如本文所用，術語「約」係指此技術領域之技術人員易於知曉之相應值的常見誤差範圍。本文中，提及「約」一個值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，提及「約X」之描述包括「X」之描述。

如本文所用，組合物係指兩種或兩種以上產物、物質或化合物(包括細胞)之任何混合物。其可為溶液、懸浮液、液體、粉末、膏劑、水溶液、非水溶液或其任何組合。

如本文所用，細胞或細胞群體對於特定標記物呈「陽性」之表述係指特定標記物(通常為表面標記物)可偵測地存在於細胞表面或細胞內。當提及表面標記物時，該術語係指如藉由流動式細胞量測術所偵測存在表面表現，例如藉由用特異性結合於標記物上之抗體染色且偵測該抗體，其中該染色在基本高於使用同型匹配對照物在其他方面相同的條件下執行相同程序所偵測之染色的水準下，及/或在基本類似於已知對標記物呈陽性之細胞的水準下，及/或在基本高於已知對標記物呈陰性之細胞的水準下可藉由流動式細胞量測術偵測。

如本文所用，細胞或細胞群體對特定標記物呈「陰性」之表述係指不存在基本可偵測存在於細胞表面或細胞內之特定標記物(通常



為表面標記物)。當提及表面標記物時，該術語係指如藉由流動式細胞量測術所偵測不存在表面表現，例如藉由用特異性結合於標記物上之抗體染色且偵測該抗體，其中該染色在基本高於使用同型匹配對照物在其他方面相同的條件下執行相同程序所偵測之染色的水準下，及/或在基本低於已知對標記物呈陽性之細胞的水準下，及/或在基本類似於已知對標記物呈陰性之細胞的水準下無法藉由流動式細胞量測術偵測。

本申請案中所提及的所有公開案，包括專利文件、科學論文及資料庫，出於所有目的均以全文引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各個別公開案以引用之方式個別地併入一般。若本文所述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中所述的定義相反或另外不一致，則以本文所述之定義為準，而非以以引用方式併入本文中的定義為準。

本文所用之章節標題僅出於組織目的而不應解釋為限制所描述之標的物。

#### **IV. 例示性實施例**

在本文所提供之實施例當中為：

1. 一種抗體或其抗原結合片段，該抗體或抗原結合片段包含重鏈可變( $V_H$ )區，該 $V_H$ 區包含：

包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)；或

含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、



178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之重鏈可變(V<sub>H</sub>)序列內的CDR-H3。

2. 一種抗體或其抗原結合片段，該抗體或抗原結合片段包含重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列包含至少90%序列一致性。

3. 如實施例2之抗體或其抗原結合片段，該抗體或抗原結合片段包含重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列包含至少90%序列一致性。

4. 如實施例2或實施例3之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含含有SEQ ID NO: 92、93、94、109或110中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)。

5. 如實施例2至4中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：  
包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)；或

含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、



202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。

6. 如實施例2至5中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：  
包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)；或  
含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。

7. 如實施例2至6中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：  
包含SEQ ID NO: 22、29、35或52中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區3 (CDR-H3)；或  
含於SEQ ID NO: 10、13、15或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。

8. 如實施例2或實施例3之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含含有SEQ ID NO: 72中所述之胺基酸序列的CDR-H3或含於SEQ ID NO: 85中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H3。

9. 如實施例1至8中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：  
包含SEQ ID NO: 95或97中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)；及/或  
包含SEQ ID NO: 96或98中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)。

10. 如實施例1至9中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：  
包含SEQ ID NO: 20、27、33、155、156、157、158、159、



160、161、162或163中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H1；及/或

包含SEQ ID NO: 21、26、28、34、164、165、166、167、168、169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H2。

11. 如實施例1至10中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：

包含SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H1；及/或

包含SEQ ID NO: 21、26、28或34中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)及/或含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H2。

12. 如實施例1至11中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含：

包含SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區1 (CDR-H1)及/或含於SEQ ID NO: 10、13、15或19中所述之V<sub>H</sub>序



列內的CDR-H1；及/或

包含SEQ ID NO: 26、28或34中所述之胺基酸序列的重鏈互補決定區2 (CDR-H2)及/或含於SEQ ID NO: 10、13、15或19中所述之V<sub>H</sub>序列內的CDR-H2。

13. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區包含重鏈互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3，其中：

該CDR-H1包含SEQ ID NO: 20、27、33、74、75、76、77、78、79、155、156、157、158、159、160、161、162或163中所述之胺基酸序列；

該CDR-H2包含SEQ ID NO: 21、26、28、34、80、81、82、83、164、165、166、167、168、169、170、171、172或173中所述之胺基酸序列；及/或

該CDR-H3包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71或174中所述之胺基酸序列。

14. 如實施例11之抗體或抗原結合片段，其中：

該CDR-H1包含SEQ ID NO: 20、27或33中所述之胺基酸序列；

該CDR-H2包含SEQ ID NO: 21、26、28或34中所述之胺基酸序列；及/或

該CDR-H3包含SEQ ID NO: 22、29、35、45、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70或71中所述之胺基酸序列。

15. 如實施例1、4至7及9至14中任一者之抗體或片段，其中該



CDR-H3 包含胺基酸序列 VSNYEYYFDY (SEQ ID NO: 29)、DFGRWGYYFDY (SEQ ID NO: 52)、DFGRWSYYFDY (SEQ ID NO: 35)或DSSYDAFDI (SEQ ID NO: 22)。

16. 如實施例1至7及9至15中任一者之抗體或片段，其包含重鏈可變( $V_H$ )區，該  $V_H$  區包含重鏈互補決定區1 (CDR-H1)、CDR-H2及CDR-H3，其中：

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 20、21及22之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 20、26及22之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、28及29之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及35之序列；或

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及52之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及45之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及68之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及64之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 27、164及



66之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及70之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及55之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及53之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及56之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及61之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、34及59之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 33、171及60之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 155、34及35之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 156、34及35之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 162、170及50之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含SEQ ID NO: 162、170及51之序列；



該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 161、169 及 54 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 159、167 及 57 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 160、168 及 58 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 158、166 及 62 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 158、166 及 63 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 158、166 及 65 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 157、165 及 67 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 163、173 及 69 之序列；或

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 160、172、71 之序列；或

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 160、172、174 之序列。

17. 如實施例 1 至 7 及 9 至 16 中任一者之抗體或片段，其包含重鏈可變 ( $V_H$ ) 區，該  $V_H$  區包含重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)、CDR-H2 及 CDR-H3，其中：



該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 20、21 及 22 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 20、26 及 22 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 27、28 及 29 之序列；

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 33、34 及 35 之序列；或

該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含 SEQ ID NO: 33、34 及 52 之序列。

18. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變(VH)區，該 VH 區包含分別包含有含於 SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208 或 209 中所述之 V<sub>H</sub> 區胺基酸序列內的 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 之胺基酸序列的重鏈互補決定區 1 (CDR-H1)、CDR-H2 及 CDR-H3。

19. 如實施例 18 之抗體或抗原結合片段，其中該 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 分別包含有含於 SEQ ID NO: 8、10、13、15、17 或 19 中所述之 V<sub>H</sub> 區胺基酸序列內的 CDR-H1、CDR-H2 及 CDR-H3 之胺基酸序列。

20. 如實施例 1 至 19 中任一者之抗體或片段，其中該 V<sub>H</sub> 區包含有分別與 SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、



179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4包含至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。

21. 如實施例1至20中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含有分別與SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4包含至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。

22. 如實施例1至7及9至21中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之胺基酸序列。

23. 如實施例1至7及9至22中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之胺基酸序列。

24. 如實施例23之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 8或10中所述之胺基酸序列。

25. 如實施例1至7及9至24中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 20、26及22中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 19中所述之胺基酸序列。

26. 如實施例1至7及9至24中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 33、34及52中所述之CDR-H1、CDR-H2及



CDR-H3，及/或該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 10中所述之胺基酸序列。

27. 如實施例1至7及9至24中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 33、34及35中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 13中所述之胺基酸序列。

28. 如實施例1至7及9至24中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>H</sub>區包含分別在SEQ ID NO: 27、28及29中所述之CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3，及/或該V<sub>H</sub>區包含SEQ ID NO: 15中所述之胺基酸序列。

29. 如實施例1至28中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段不包含輕鏈可變(VL)區，不包含CDR-L1、CDR-L2及/或CDR-L3，及/或為僅包含V<sub>H</sub>區之單域抗體(sdAb)。

30. 如實施例1至29中任一者之抗體或片段，其為僅包含V<sub>H</sub>區之sdAb。

31. 如實施例1至28中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段進一步包含輕鏈可變(VL)區。

32. 如實施例31之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區與SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列包含至少90%序列一致性。

33. 如實施例31或實施例32之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列包含至少90%序列一致性。

34. 如實施例31至33中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含含有SEQ ID NO: 99或100中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3



(CDR-L3)。

35. 如實施例31至34中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含含有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。

36. 如實施例31至35中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含含有SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48或49中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。

37. 如實施例31至36中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含含有SEQ ID NO: 101中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)及/或包含SEQ ID NO: 102中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)。

38. 如實施例31至37中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含：

包含SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、217、216、218、219或220中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)及/或含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>序列內的CDR-L1；及/或

包含SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)及/或含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中



所述之 $V_L$ 序列內的CDR-L2。

39. 如實施例31至38中任一者之抗體或片段，其中該 $V_L$ 區包含：

包含SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列之輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)及/或含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之 $V_L$ 序列內的CDR-L1；及/或

包含SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)及/或含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之 $V_L$ 序列內的CDR-L2。

40. 如實施例31至39中任一者之抗體或片段，其中該 $V_L$ 區包含：

包含SEQ ID NO: 23、30、36、210、211、212、213、214、215、217、216、218、219或220中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)；

包含SEQ ID NO: 24、31、37、221、222、223、224、225、226、227、228、229、230或231中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)；及

包含SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48、49、232或233中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。

41. 如實施例31至40中任一者之抗體或片段，其中該 $V_L$ 區包含：

包含SEQ ID NO: 23、30或36中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決



定區1 (CDR-L1)；

包含SEQ ID NO: 24、31或37中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2 (CDR-L2)；及

包含SEQ ID NO: 25、32、38、39、40、41、42、43、44、46、47、48或49中所述之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3 (CDR-L3)。

42. 如實施例36至41中任一者之抗體或片段，其中該CDR-L3包含SEQ ID NO: 25、32或38中所述之胺基酸序列。

43. 如實施例31至42中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含選自以下之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3：

分別包含SEQ ID NO: 23、24及25之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 30、31及32之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 216、227及40之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 218、229及39之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 219、230及43之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 220、231及46之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；



分別包含SEQ ID NO: 210、221及49之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 210、221及233之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 211、222及48之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 212、223及42之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 214、225及232之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 215、226及44之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 217、228及41之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或

分別包含SEQ ID NO: 213、224及47之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3。

44. 如實施例31至43中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含選自以下之CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3：

分別包含SEQ ID NO: 23、24及25之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；

分別包含SEQ ID NO: 30、31及32之序列的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3；或

分別包含SEQ ID NO: 36、37及38之序列的CDR-L1、CDR-L2及



CDR-L3。

45. 如實施例31至44中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含分別含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)、CDR-L2及CDR-L3。

46. 如實施例31至45中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含分別含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之V<sub>L</sub>區胺基酸序列內的輕鏈互補決定區1 (CDR-L1)、CDR-L2及CDR-L3。

47. 如實施例31至46中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含分別與SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列的FR1、FR2、FR3及/或FR4包含至少90%序列一致性的構架區1 (FR1)、FR2、FR3及/或FR4。

48. 如實施例31至47中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之胺基酸序列。

49. 如實施例31至48中任一者之抗體或片段，其中該V<sub>L</sub>區包含SEQ ID NO: 14、16或18中所述之胺基酸序列。

50. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別包含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列之胺基酸序列的



重鏈互補決定區1、2及3 (CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)；及/或

分別包含有含於SEQ ID NO: 14、16、18、234、235、236、237、238、239、240、241、242、243、244、245、246、247或248中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1、2及3 (CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3)。

51. 如實施例50之抗體或抗原結合片段，其中：

該CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3分別包含有含於SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>區胺基酸序列內的CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3序列之胺基酸序列；及/或

該CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3分別包含有含於SEQ ID NO: 14、16或18中所述之輕鏈可變(VL)區胺基酸序列內的CDR-L1、CDR-L2及CDR-L3序列之胺基酸序列。

52. 一種抗體或其抗原結合片段，其包含：

包含分別與SEQ ID NO: 19及18具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 17及18具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 15及16具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；或

包含分別與SEQ ID NO: 13及14具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 182及242具有至少90%一致性之胺基酸



序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 182及246具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 182及247具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 185及248具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 186及248具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 175及234具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 175及235具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 176及236具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 176及237具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 177及238具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 179及240具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 180及241具有至少90%一致性之胺基酸

序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；



包含分別與SEQ ID NO: 181及241具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 183及243具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 183及244具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 184及243具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 184及244具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 183及245具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 184及245具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；或

包含分別與SEQ ID NO: 178及239具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區。

53. 如實施例52之抗體或抗原結合片段，其包含：

包含分別與SEQ ID NO: 19及18具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 17及18具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；

包含分別與SEQ ID NO: 15及16具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區；或



包含分別與SEQ ID NO: 13及14具有至少90%一致性之胺基酸序列的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區。

54. 如實施例52或實施例53之抗體或片段，其中：

該等V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 19及18之胺基酸序列；

該等V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 17及18之胺基酸序列；

該等V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 15及16之胺基酸序列；或

該等V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>區分別包含SEQ ID NO: 13及14之胺基酸序列。

55. 如實施例1至54中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段特異性結合於ROR1蛋白質上。

56. 如實施例55之抗體或片段，其中該ROR1蛋白質為人類ROR1蛋白質。

57. 如實施例55之抗體或片段，其中該ROR1蛋白質為小鼠ROR1蛋白質。

58. 如實施例1至57中任一者之抗體或片段，其中：

該抗體或片段對ROR1蛋白質之結合親和力的EC<sub>50</sub>為自或自約0.1 nM至100 nM、0.5 nM至50 nM或1 nM至10 nM；或

該抗體或片段對ROR1蛋白質之結合親和力的EC<sub>50</sub>小於或小於約100 nM，小於或小於約50 nM，小於或小於約10 nM或小於或小於約1 nM。

59. 如實施例1至58中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段對人類ROR1蛋白質之結合親和力至少與相應形式之抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)對該ROR1蛋白質的結合親和力同樣高或基本同樣高。



60. 如實施例1至59中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段特異性結合於人類ROR1蛋白質中與抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)特異性結合之抗原決定基相同或重疊的抗原決定基上。

61. 如實施例1至60中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段與抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)競爭結合於人類ROR1蛋白質上。

62. 如實施例1至61中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段使抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)與人類ROR1蛋白質之結合抑制大於或大於約80%或大於或大於約90%。

63. 如實施例1至62中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段結合於人類ROR1蛋白質中與抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段(其視情況為R12之scFv片段)特異性結合之抗原決定基重疊的抗原決定基上，且該抗體或片段結合於小鼠ROR1上。

64. 如實施例55、56及58至63中任一者之抗體或抗原結合片段，其中該人類ROR1蛋白質包含SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列。

65. 如實施例55、56及58至64中任一者之抗體或抗原結合片段，其

結合該ROR1蛋白質之細胞外部分內的抗原決定基；及/或

結合於該ROR1蛋白質中包含該ROR1蛋白質之fz域或Ig域內殘基的抗原決定基上。

66. 如實施例65之抗體或抗原結合片段，其中該抗原決定基包



含該ROR1蛋白質之該fz域內的殘基及該ROR1蛋白質之該Ig域內的殘基。

67. 如實施例65或實施例66之抗體或其抗原結合片段，其中該Ig域包含SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列的殘基13-118；及/或該fz域包含SEQ ID NO: 103中所述之胺基酸序列的殘基136-270。

68. 如實施例65之抗體或抗原結合片段，其中該細胞外部分包含SEQ ID NO: 103之胺基酸1-377。

69. 如實施例1至56、58至62及64至68中任一者之抗體或其片段，其中該抗體不特異性結合於小鼠ROR1蛋白質上或不特異性結合於具有SEQ ID NO: 106中所述之胺基酸序列的蛋白質上。

70. 如實施例1至7及9至69中任一者之抗體或片段，其不包含該抗ROR1抗體R12及/或抗ROR1抗體2A2之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3序列。

71. 如實施例1至7及9至70中任一者之抗體或片段，其不包含與該抗ROR1抗體R12及/或該抗ROR1抗體2A2之CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3序列具有至少90%一致性的CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3及/或CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3序列。

72. 如實施例1至71中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段為人類抗體或片段。

73. 一種人類抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於ROR1蛋白質中與參考抗體特異性結合之抗原決定基相同或重疊的抗原決定基上，其中該參考抗體為如實施例1至72中任一者之抗體或其片段或為



抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段，該人類抗體或片段包含與存在於R12及/或2A2中之CDRs不同的重鏈及輕鏈CDRs。

74. 一種人類抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於ROR1上且與參考抗體競爭結合於ROR1上，其中該參考抗體為如實施例1至72中任一者之抗體或片段或為抗ROR1抗體R12或其抗原結合片段，該人類抗體或片段包含與存在於R12及/或2A2中之CDRs不同的重鏈及輕鏈CDRs。

75. 如實施例72至74中任一者之人類抗體或片段，其中：

該抗體包含重鏈可變(V<sub>H</sub>)區，該V<sub>H</sub>區包含與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分、與由生殖系核苷酸人類重鏈D區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類重鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分；及/或

該抗體包含輕鏈可變(V<sub>L</sub>)區，該V<sub>L</sub>區包含與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈V區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分及/或與由生殖系核苷酸人類κ或λ鏈J區段編碼之胺基酸序列具有至少95%、96%、97%、98%、99%或100%序列一致性的部分。

76. 如實施例72至75中任一者之人類抗體或片段，其中：

該CDR-H1及/或CDR-H2包含分別與由生殖系核苷酸人類重鏈V區段編碼之序列內的CDR-H1及/或CDR-H2之胺基酸序列相比100%一



致或具有不超過一個胺基酸差異之序列；及/或

該CDR-L1及/或CDR-L2包含分別與由生殖系核苷酸人類 $\kappa$ 或 $\lambda$  V區段編碼之序列內的CDR-L1及/或CDR-L2之胺基酸序列相比100%一致或具有不超過一個胺基酸差異之序列。

77. 如實施例1至76中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段為重組抗體或片段。

78. 如實施例1至77中任一者之抗體或片段，其為單株抗體或片段。

79. 如實施例1至78中任一者之抗體或片段，其為抗原結合片段。

80. 如實施例1至79中任一者之抗體或片段，其為單鏈片段。

81. 如實施例31至80中任一者之抗體或片段，其為包含由柔性連接子接合之抗體 $V_H$ 及 $V_L$ 區的片段。

82. 如實施例80或實施例81之抗體或片段，其中該片段包含scFv。

83. 如實施例82之抗體或片段，其中該scFv包含含有SEQ ID NO: 91所述之序列的连接子。

84. 如實施例82或實施例83之抗體或片段，其中該scFv包含SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、260、261、262、263、264、265、266、267或268中所述之胺基酸序列展現至少90%序



列一致性的胺基酸序列。

85. 如實施例82至84中任一者之抗體或片段，其中該scFv包含SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列展現至少90%序列一致性的胺基酸序列。

86. 如實施例82至85中任一者之抗體或片段，其中該scFv包含SEQ ID NO: 2、4、6或12中所述之胺基酸序列。

87. 如實施例31至86中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段包含SEQ ID NO: 19中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 18中所述之V<sub>L</sub>區，及/或該抗體或片段包含SEQ ID NO: 12中所述之胺基酸序列。

88. 如實施例31至86中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段包含SEQ ID NO: 13中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 14中所述之V<sub>L</sub>區，及/或該抗體或片段包含SEQ ID NO: 6中所述之胺基酸序列。

89. 如實施例31至86中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段包含SEQ ID NO: 15中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 16中所述之V<sub>L</sub>區，及/或該抗體或片段包含SEQ ID NO: 4中所述之胺基酸序列。

90. 如實施例31至86中任一者之抗體或片段，其中該抗體或片段包含SEQ ID NO: 17中所述之V<sub>H</sub>區及SEQ ID NO: 18中所述之V<sub>L</sub>區，及/或該抗體或片段包含SEQ ID NO: 2中所述之胺基酸序列。

91. 一種單鏈細胞表面蛋白質，其包含如實施例1至90中任一者之抗體或片段。

92. 一種單鏈細胞表面蛋白質，其包含SEQ ID NO: 2、4、6、12、249、250、251、252、253、254、255、256、257、258、259、



260、261、262、263、264、265、266、267或268之scFv序列或包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17、19、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、200、201、202、203、204、205、206、207、208或209中所述之V<sub>H</sub>序列。

93. 如實施例92之單鏈細胞表面蛋白質，其包含SEQ ID NO: 2、4、6或12之scFv序列或包含SEQ ID NO: 8、10、13、15、17或19中所述之V<sub>H</sub>序列。

94. 如實施例1至90中任一者之抗體或片段，其進一步包含免疫球蛋白恆定區之至少一部分。

95. 如實施例94之抗體或片段，其進一步包含SEQ ID NO: 108中所述之間隔子。

96. 如實施例94之抗體或片段，其中免疫球蛋白恆定區之該至少一部分包含Fc區。

97. 如實施例96之抗體或片段，其中該Fc區為人類IgG之Fc區。

98. 一種結合物，其包含如實施例1至97中任一者之抗體或片段及異種分子或部分。

99. 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含含有如實施例1至97中任一者之抗體或片段的細胞外部分及細胞內信號傳導域。

100. 如實施例99之嵌合抗原受體，其中該抗體或片段包含VHsdAb、scFv且該細胞內信號傳導域包含ITAM。

101. 如實施例99或100之嵌合抗原受體，其中該細胞內信號傳導域包含CD3- $\zeta$  (CD3 $\zeta$ )鏈之 $\zeta$ 鏈的信號傳導域。



102. 如實施例99至101中任一者之嵌合抗原受體，其進一步包含連接該細胞外域及該細胞內信號傳導域之跨膜域。

103. 如實施例102之嵌合抗原受體，其中該跨膜域包含CD28之跨膜部分。

104. 如實施例99至103中任一者之嵌合抗原受體，其進一步包含T細胞共刺激分子之細胞內信號傳導域。

105. 如實施例104之嵌合抗原受體，其中該T細胞共刺激分子係選自由CD28及4-1BB組成之群。

106. 一種核酸，其編碼如實施例1至97中任一者之抗體或其片段、如實施例98之結合物或如實施例99至105中任一者之嵌合抗原受體。

107. 一種表現受體的經工程改造之細胞，其包含如實施例1至97中任一者之抗體或片段、如實施例98之結合物或如實施例99至105中任一者之嵌合抗原受體。

108. 如實施例107之經工程改造之細胞，其為T細胞。

109. 一種組合物，其包含如實施例1至97中任一者之抗體或片段、如實施例98之結合物、如實施例99至105中任一者之CAR或如實施例107或108之細胞。

110. 如實施例109之組合物，其進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。

111. 一種治療方法，其包含向患有與ROR1相關聯之疾病或病症的個體投與如實施例109或實施例110之組合物。

112. 一種治療方法，其包含向患有與ROR1相關聯之疾病或病症



的個體投與如實施例1至97中任一者之抗體或片段、如實施例98之結合物、如實施例99至103中任一者之CAR或如實施例107或108之細胞。

113. 一種治療方法，其包含向患有與ROR1相關聯之疾病或病症的個體投與如實施例107或實施例108之細胞。

114. 如實施例112至113中任一者之方法，其中該疾病或病症為表現ROR1之癌症。

115. 如實施例112至114中任一者之方法，其中該表現ROR1之癌症係選自由以下組成之群：B細胞白血病、淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、伯克特氏淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腎細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、上皮鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、胃癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌及頭頸癌。

116. 如實施例109或實施例110之組合物，其用於治療與ROR1相關聯之疾病或病症。

117. 一種如實施例109或實施例110之組合物的用途，其用於製造用於治療與ROR1相關聯之疾病或病症的藥劑。

118. 如實施例116之所用組合物或如實施例117之用途，其中該疾病或病症為表現ROR1之癌症。

119. 如實施例118之所用組合物或用途，其中該表現ROR1之癌症係選自由以下組成之群：B細胞白血病、淋巴瘤、B細胞慢性淋巴



球性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性淋巴球性白血病(ALL)、伯克特氏淋巴瘤、套細胞淋巴瘤(MCL)、非小細胞肺癌(NSCLC)、神經母細胞瘤、腎細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、乳癌、上皮鱗狀細胞癌、黑素瘤、骨髓瘤、胃癌、腦癌、肺癌、胰臟癌、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸癌、甲狀腺癌、子宮癌、腎上腺癌及頭頸癌。

## V. 實例

以下實施例僅為說明之目的而包括在內且不意欲限制本發明之範疇。

### 實例1：產生及評估抗ROR1抗體(VH)

產生及評估例示性抗ROR1抗體，即使在不存在可變輕(V<sub>L</sub>)鏈之情況下仍特異性地結合於ROR1上之重(V<sub>H</sub>)鏈。抗ROR1抗體(V<sub>H</sub>)得自於基於特異性結合於表現ROR1之細胞上及/或與兔源性抗ROR1參考抗體競爭結合之能力的選擇。

#### 1A. 文庫選擇、抗體產生

經由對無細胞系統中所呈現之dsDNA編碼人類原初抗體V<sub>H</sub>文庫進行的一系列選擇步驟來產生例示性抗ROR1抗體(V<sub>H</sub>)。經由五輪連續選擇來選出結合於活細胞上之V<sub>H</sub>文庫成員，富集特異性結合於經穩定轉染之表現ROR1之CHOK1、K562及/或HEK293細胞(而非不表現ROR1之親本K562及/或CHOK1細胞)上的成員。為回收V<sub>H</sub>結合子，執行另一個選擇。在分支(a)中，對全部5輪選擇應用表面剝離以回收覆蓋寬抗原決定基及親和力範圍之ROR1 V<sub>H</sub>結合子。在另一個分支(b)中，在兩輪表面剝離之後，使用兔抗ROR1抗體R12 scFv (具有SEQ



ID NO: 84中所述之序列，包括來自命名為R12之兔-人類抗體的V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>序列)來應用競爭性溶離，以富集與R12 scFv競爭結合於ROR1上(諸如結合於R12 scFv抗原決定基上)之結合子。

使用正向及反向引子對某些所得純系進行測序以測定胺基酸序列。表2A列出例示性純系及其中相應例示性CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3之V<sub>H</sub>序列的序列標識符。表2B列出對應於例示性純系之例示性CDR-H3 (Kabat)胺基酸序列的序列標識符。純系V70之V<sub>H</sub>序列闡述於SEQ ID NO: 8中，其具有分別如SEQ ID NO: 27及28中所述之CDR-H1及CDR-H2 (Kabat)序列。純系V353之V<sub>H</sub>序列闡述於SEQ ID NO: 10中，其具有分別在SEQ ID NO: 33及34中所述之CDR-H1及CDR-H2 (Kabat)序列。表2B亦列出兔源性參考抗體R12(其具有SEQ ID NO: 85中所述之V<sub>H</sub>序列)之CDR-H3 (Kabat)序列，該參考抗體之scFv片段在此研究中用作對照物。純系V355具有其序列來源於V<sub>H</sub>1序列之重鏈框架；純系V331及V345具有其序列來源於人類V<sub>H</sub>4序列之重鏈構架。表2A及2B中所列之所有其他純系(除R12以外)均含有其序列來源於人類V<sub>H</sub>3序列之構架。

| 表2A：例示性純系之序列(SEQ ID NO.) |                        |       |                                        |                  |
|--------------------------|------------------------|-------|----------------------------------------|------------------|
|                          | 重鏈可變(V <sub>H</sub> )區 |       |                                        |                  |
| 純系#                      | (胺基酸)                  | (核苷酸) | CDR-H<br>(1, 2, 3)<br>(Kabat)<br>(胺基酸) | 所來源之<br>重鏈框架     |
| V70                      | 8                      | 7     | 27, 28, 29                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V420                     | 206                    |       | 162, 170, 50                           | V <sub>H</sub> 3 |
| V282                     | 203                    |       | 162, 170, 51                           | V <sub>H</sub> 3 |
| V353                     | 10                     | 9     | 33, 34, 52                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V163                     | 193                    |       | 33, 34, 53                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V355                     | 201                    |       | 161, 169, 54                           | V <sub>H</sub> 1 |
| V18                      | 179                    |       | 33, 34, 35                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V224                     | 192                    |       | 33, 34, 55                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V95                      | 194                    |       | 33, 34, 56                             | V <sub>H</sub> 3 |
| V316                     | 198                    |       | 159, 167, 57                           | V <sub>H</sub> 3 |



|      |         |  |                  |                  |
|------|---------|--|------------------|------------------|
| V331 | 199     |  | 160, 168, 58     | V <sub>H</sub> 4 |
| V357 | 202     |  | 33, 34, 59       | V <sub>H</sub> 3 |
| V397 | 205     |  | 33, 171, 60      | V <sub>H</sub> 3 |
| V312 | 197     |  | 33, 34, 61       | V <sub>H</sub> 3 |
| V278 | 200     |  | 158, 166, 62     | V <sub>H</sub> 3 |
| V86  | 191     |  | 158, 166, 63     | V <sub>H</sub> 3 |
| V102 | 195     |  | 27, 164, 64      | V <sub>H</sub> 3 |
| V365 | 204     |  | 158, 166, 65     | V <sub>H</sub> 3 |
| V181 | 196     |  | 27, 164, 66      | V <sub>H</sub> 3 |
| V128 | 188     |  | 156, 34, 35      | V <sub>H</sub> 3 |
| V71  | 190     |  | 157, 165, 67     | V <sub>H</sub> 3 |
| V68  | 189     |  | 27, 164, 68      | V <sub>H</sub> 3 |
| V336 | 208/209 |  | 163, 173, 69/174 | V <sub>H</sub> 3 |
| V9   | 187     |  | 33, 34, 70       | V <sub>H</sub> 3 |
| V345 | 207     |  | 160, 172, 71     | V <sub>H</sub> 4 |

表2B：

| 純系#          | CDR-H3序列(Kabat)  | SEQ ID NO: |
|--------------|------------------|------------|
| V70          | VSNEYEYYFDY      | 29         |
| V420         | VNGGEYYFDY       | 50         |
| V282         | VRGSEYYFDY       | 51         |
| V353         | DFGRWGYYFDY      | 52         |
| V163         | QGDSSSWYVEVYYFDY | 53         |
| V355         | ITPPDAFDI        | 54         |
| V18          | DFGRWSYYFDY      | 35         |
| V224         | TYSSSWYESLLFDY   | 55         |
| V95          | GSGELRFLESYYFDY  | 56         |
| V316         | VDSERFLEWYYFDY   | 57         |
| V331         | GQIAAHVWGWFDP    | 58         |
| V357         | DMVGAWLVLSYFDY   | 59         |
| V397         | AKGLWFGESYYFDY   | 60         |
| V312         | TSRGRFLEWLLFDY   | 61         |
| V278         | ERSRWGDNWFDP     | 62         |
| V86          | VIFGVVNIPDY      | 63         |
| V102         | VGPSWDYYFDY      | 64         |
| V365         | GIGYSSSWYEIWTFDY | 65         |
| V181         | DFEVREAHLSYFDY   | 66         |
| V128         | DFGRWSYYFDY      | 35         |
| V71          | VLRSGFLEWNLFDY   | 67         |
| V68          | DFEVRGAHLSYFDY   | 68         |
| V336         | VYGYDYRDFGWFDP   | 69         |
| V9           | GSNERFLEWLNFDY   | 70         |
| V345         | GPLRPQKVLPFQI    | 71         |
| R12 scFv參考抗體 | DSYADDGALFNI     | 72         |

1B. 結合親和力、與參考抗體之競爭

進一步評估在實例1A中所描述之選擇方法中產生的例示性ROR1



結合V<sub>H</sub>純系。對純系進行純化及滴定，且藉由流動式細胞量測術來評估其與表現ROR1之K562及CHOK1細胞的結合親和力(EC<sub>50</sub>)，其中參考抗體(R12 scFv)之EC<sub>50</sub>充當陽性對照物。

亦執行分析以評估該等純系與參考抗體(R12 scFv)結合於表現ROR1之細胞上的競爭。針對ROR1/K562細胞上之2nM Myc-R12滴定V<sub>H</sub>純系，且用抗Myc-Alexa647二級抗體評估競爭，且測定相應純系之半最大抑制濃度(IC<sub>50</sub>)。

另外，計算與表現ROR1之細胞的最大結合百分比(%)及與參考抗體(R12 scFv)之最大競爭%。基於預測平台(藉由Prism®使用四參數非線性回歸來量測)，分別相對於R12 scFv結合及抑制值(在各研究中指定為100%)來計算最大結合及競爭百分比值。

結果呈現於表2C中，基於對各種純系所指示之實驗數目，列出平均EC<sub>50</sub> (結合親和力)、IC<sub>50</sub> (競爭)、最大結合%及最大競爭%值。正如預期的，確認參考抗體(R12 scFv)在此研究中特異性結合於ROR1上且與其自身競爭。結果展示各種純系不同程度的ROR1特異性結合及與R12 scFv參考抗體之競爭。在所產生之純系當中為展現與參考抗體類似的對ROR1之親和力(EC<sub>50</sub>)及類似的競爭結合於ROR1上之水準的彼等純系。

在單個R12 scFv競爭分析中測試兩個純系V9製劑，且發現其不具有任何可偵測競爭性結合活性。

| 表2C：各種結合及競爭分析之結果 |                       |       |                       |         |
|------------------|-----------------------|-------|-----------------------|---------|
| 純系#              | 與表現ROR1之細胞的結合親和力      |       | 與R12 scFv之競爭結合        |         |
|                  | EC <sub>50</sub> (nM) | 最大結合% | IC <sub>50</sub> (nM) | 最大競爭%   |
| V70              | 3.1 ± 0.3 (n=7)       | 92 ±6 | 38.2 ± 4.8 (n=8)      | 92 ± 12 |
| V420             | 8.0 (n=1)             | 74    | 71.5 (n=1)            | 58      |
| V282             | 13.1 (n=1)            | 64    | 94.3 (n=1)            | 48      |
| V353             | 0.7 (n=2)             | 35 ±5 | .4 (n=2)              | 62      |



| 表2C：各種結合及競爭分析之結果 |                       |        |                       |         |
|------------------|-----------------------|--------|-----------------------|---------|
| 純系#              | 與表現ROR1之細胞的結合親和力      |        | 與R12 scFv之競爭結合        |         |
|                  | EC <sub>50</sub> (nM) | 最大結合%  | IC <sub>50</sub> (nM) | 最大競爭%   |
| V163             | 92.9 (n=1)            | 122    | 154.2 (n=1)           | 58      |
| V355             | 0.9 (n=1)             | 54     | 1.9± 0.4 (n=2)        | 53 ± 8  |
| V18              | 0.2 ± 0.1 (n=2)       | 37 ±12 | 3.4 ± 0.8 (n=3)       | 54 ± 6  |
| V224             | 46.2 (n=1)            | 74     | 94.6 ± 56.7           | 32 ± 17 |
| V95              | 35.5 ± 2.1 (n=2)      | 61 ±14 | 19.0 ± 2.1 (n=2)      | 36 ± 7  |
| V316             | 28.7 (n=1)            | 78     | 28.8± 4.9 (n=2)       | 37 ± 14 |
| V331             | 18.8 (n=1)            | 70     | 32.4 (n=1)            | 31      |
| V357             | 46.0 (n=1)            | 22     | 74.0 (n=1)            | 44      |
| V397             | 49.7 (n=1)            | 18     | 25.2 (n=1)            | 18      |
| V312             | 23.7 (n=1)            | 29     | 5.6 (n=1)             | 19      |
| V278             | 31.5 (n=1)            | 22     | ND (n=2)              |         |
| V86              | 97.7 ± 62.1 (n=2)     |        | ND (n=2)              |         |
| V102             | 128.9 ± 46.0 (n=2)    |        | ND (n=1)              |         |
| V365             | >200 (n=1)            | 8      | ND (n=1)              |         |
| V181             | >200 (n=1)            |        | >200 (n=1)            | 76      |
| V128             | >200 (n=1)            |        | >200 (n=1)            |         |
| V71              | >200 (n=2)            |        | ND (n=2)              |         |
| V68              | >200 (n=2)            |        | ND (n=2)              |         |
| V336             | >200 (n=1)            | 72     | ND (n=1)              |         |
| V345             | ND (n=1)              |        | ND (n=1)              |         |
| R12 scFv參考抗體     | 0.8 ±0.1 (n=20)       | 100    | 3.3 ±0.2 (n=17)       | 100     |

ND=未偵測到

實例2：產生及評估抗ROR1抗體(scFvs)

產生及評估特異性地結合於ROR1上之例示性抗ROR1抗體(scFv)，包括與R12 scFv參考抗體競爭結合之彼等抗體。

2A. 文庫選擇、抗體產生

經由對無細胞系統中所呈現之dsDNA編碼人類原初抗體文庫進行的各種選擇方法來產生例示性抗ROR1 scFv抗體。在一些方法中，使V<sub>L</sub>文庫成員與在實例1中所描述之研究中產生的僅含V<sub>H</sub>之ROR1特異性抗體成對。

在一種方法中，經由三輪連續富集來富集V<sub>H</sub>文庫中特異性結合於經穩定轉染之表現ROR1之CHOK1、K562及/或HEK293細胞(而非親本ROR1陰性細胞)上的成員。藉由與原初人類V<sub>L</sub>文庫一起改組而將所



得經過富集之 $V_H$ 文庫轉化為呈 $VH-(G4S)_3-V_L$ 形式之scFv文庫。隨後在第四及第五輪選擇中對經過改組之scFv文庫進行富集，富集特異性結合於表現ROR1 (而非親本) CHOK1細胞上的成員，其中藉由表面剝離來溶離。在第六輪中，陰性選擇富集不結合親本細胞(K562、CHOK1)之成員，接著陽性選擇結合於表現ROR1之K562及/或CHOK1細胞上的成員。藉由(a)表面剝離或(b) R12競爭性溶離來產生溶離池。

在另一種方法中，藉由以下來進行重新(*de novo*)選擇：在多輪內藉由在各輪中交替細胞株而富集與ROR1-HEK293、ROR1-CHO及ROR1-K562細胞進行ROR1特異性結合而不與HEK293、CHO-K1及K562親本細胞結合的原初人類scFv文庫，接著進行表面剝離(R1)、與R12 scFv之競爭性溶離(R2-4)及免疫沈澱(R5)的組合來回收scFv結合子。

在另一種方法中，藉由dsDNA呈現來使在實例1B中所描述之研究中產生的僅含 $V_H$ 之ROR1特異性抗體與人類原初 $V_L$ 文庫(由與原初 $V_H$ 文庫相同之供體組構建)之成員非共價成對，接著連續3輪選擇與ROR1-HEK293及ROR1-CHO細胞之ROR1結合。所選擇之 $V_L$ 的序列用於產生scFv純系。

與不表現ROR1之對照細胞相比，藉由流動式細胞量測術使用活體外轉譯之粗物細胞溶解物或使用細菌產生之上清液來評估在此各種方法中所選擇之scFv純系與表現ROR1之K562細胞的特異性結合。進一步分析呈現ROR1結合偏好之某些純系。

使用正向及反向引子對純系進行測序。例示性純系及相應序列



標識符之例示性CDR-H3 (Kabat)胺基酸序列列於表3A。純系83之脫糖基化變異體純系「83B」藉由在V<sub>H</sub>位置53 (Kabat)處引入絲胺酸(S)經天冬醯胺(N)取代以移除純系83之N-糖基化基元來產生。表3B列出例示性純系之V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>序列及例示性CDR -H 1、2及3 (Kabat)及CDR-L序列的序列標識符。表3A亦列出個別抗體之構架序列所來源之相應輕鏈人類v區段。此表中之各抗體包括來源於人類VH3序列之重鏈框架序列。

| 表3A：例示性純系    |                |            |             |            |          |
|--------------|----------------|------------|-------------|------------|----------|
| 純系/抗體        | CDR-H3         | SEQ ID NO. | CDR-L3      | SEQ ID NO: | 所來源之輕鏈框架 |
| 83B          | DSSYDAFDI      | 22         | QQYESLPYT   | 25         | Vk1      |
| 83           | DSSYDAFDI      | 22         | QQYESLPYT   | 25         | Vk1      |
| 305          | VSNYEYYFDY     | 29         | QVWDNDSDHRV | 39         | Vλ3      |
| 298          | VSNYEYYFDY     | 29         | QVWDDTGDHPV | 32         | Vλ3      |
| 350          | VSNYEYYFDY     | 29         | QSYDSSNHV   | 40         | Vλ6      |
| 20           | DFGRWSYYFDY    | 35         | QQLKSRPLS   | 41         | Vk1      |
| 16           | DFGRWSYYFDY    | 35         | QQLNSYPLT   | 42         | Vk1      |
| 48           | DFGRWSYYFDY    | 35         | AAWDDSLSGVV | 39         | Vλ3      |
| 43           | DFGRWSYYFDY    | 35         | AAWDDSLSGVV | 38         | Vλ1      |
| 366          | VSNYEYYFDY     | 29         | AAWDDSLNGYV | 43         | Vλ1      |
| 40           | DFGRWSYYFDY    | 35         | QSYDGRNLM   | 44         | Vλ6      |
| 461          | DFEVREAHLSYFDY | 45         | QVWDSSSDHRV | 46         | Vλ3      |
| 65           | DFGRWSYYFDY    | 35         | KSWDSSGSLYV | 47         | Vλ3      |
| 81           | DFGRWSYYFDY    | 35         | QVWDSSSDHYV | 48         | Vλ3      |
| 7            | DFGRWSYYFDY    | 35         | QAWDSSTVV   | 49         | Vλ3      |
| R12 scFv參考抗體 | DSYADDGALFN    | 72         | GADYIGGYV   | 73         | Rb       |

| 表3B：例示性純系及參考抗體之序列(SEQ ID NO: ) |                             |                             |                 |                               |                               |                  |          |
|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------|----------|
| 純系#                            | 重鏈可變(V <sub>H</sub> )區(胺基酸) | 輕鏈可變(V <sub>L</sub> )區(胺基酸) | ScFv序列胺基酸(核苷酸)  | CDR-H (1, 2, 3) (Kabat) (胺基酸) | CDR-L (1, 2, 3) (Kabat) (胺基酸) | 所來源之重鏈框架         | 所來源之輕鏈框架 |
| 83                             | 17                          | 18                          | 2 (1)           | 20, 21, 22                    | 23, 24, 25                    | V <sub>H</sub> 3 | Vk1      |
| 83B                            | 19                          | 18                          | 12 (11)         | 20, 26, 22                    | 23, 24, 25                    | V <sub>H</sub> 3 | Vk1      |
| 305                            | 182                         | 246                         | 265             | 27, 28, 29                    | 218, 229, 39                  | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3      |
| 298                            | 15                          | 16                          | 4 (3)           | 27, 28, 29                    | 30, 31, 32                    | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3      |
| 350                            | 182                         | 242                         | 258             | 27, 28, 29                    | 216, 227, 40                  | V <sub>H</sub> 3 | Vλ6      |
| 20                             | 183/184                     | 243/244                     | 259/260/261/262 | 33, 34, 35                    | 217, 228, 41                  | V <sub>H</sub> 3 | Vk1      |



|                      |         |         |         |            |                |                  |     |
|----------------------|---------|---------|---------|------------|----------------|------------------|-----|
| 16                   | 177     | 238     | 253     | 33, 34, 35 | 212, 223, 42   | V <sub>H</sub> 3 | Vκ1 |
| 48                   | 13      | 14      | 6 (5)   | 33, 34, 35 | 36, 37, 38     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3 |
| 43                   | 183/184 | 245     | 263/264 | 33, 34, 35 | 36, 37, 38     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ1 |
| 366                  | 182     | 247     | 266     | 27, 28,29  | 219,230,43     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ1 |
| 40                   | 180/181 | 241     | 256/257 | 33, 34, 35 | 215,226,44     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ6 |
| 461                  | 185/186 | 248     | 267/268 | 27,164,45  | 220,231,46     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3 |
| 65                   | 178     | 239     | 254     | 155,34,35  | 213,224,47     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3 |
| 81                   | 176     | 236/237 | 251/252 | 33,34,35   | 211,222,48     | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3 |
| 7                    | 175     | 234/235 | 249/250 | 33, 34, 35 | 210,221,49/233 | V <sub>H</sub> 3 | Vλ3 |
| R12 scFv<br>參考抗<br>體 | 85      | 86      | 84      | 87, 88, 72 | 89, 90, 73     | Rb               | Rb  |

2B. 結合親和力、與參考抗體之競爭

對純系進行純化及滴定，且藉由流動式細胞量測術來評估其與表現ROR1之K562及CHOK1細胞的結合親和力(EC<sub>50</sub>)。R12 scFv參考抗體之EC<sub>50</sub>在此研究中充當陽性對照物。

如實例1中所描述，亦執行分析以評估純系與R12 scFv參考抗體結合於表現ROR1之細胞的競爭(量測為半最大抑制濃度(IC<sub>50</sub>))。如實例1中所描述測定與R12 scFv參考抗體相比之最大ROR1百分比(%)及最大競爭%。

結果呈現於表3C中，如在複數個實驗內所測定，列出平均EC<sub>50</sub>(結合親和力)、IC<sub>50</sub>(競爭)、最大結合%及最大競爭%值。正如預期的，確認參考抗體在此研究中展現ROR1特異性結合及與其自身之競爭。結果展示各種純系當中不同程度的ROR1特異性結合及與R12 scFv參考抗體之競爭。在所分析之純系當中為ROR1結合親和力與參考抗體類似之彼等純系及與參考抗體競爭結合之程度類似參考抗體自身的彼等純系。

| 表3C：各種結合及競爭分析之結果 |                       |       |                       |       |
|------------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| 純系#              | 與表現ROR1之細胞的結合親和力      |       | 與R12 scFv之競爭結合        |       |
|                  | EC <sub>50</sub> (nM) | 最大結合% | IC <sub>50</sub> (nM) | 最大競爭% |
| 83B              | 6.4 (n=1)             | 140   | 15.0 (n=1)            | 103   |



|              |                  |        |                  |        |
|--------------|------------------|--------|------------------|--------|
| 83           | 2.5 ±0.3 (n=2)   | 70 ±7  | 11.1 ±3.4 (n=3)  | 103 ±3 |
| 305          | 5.1 (n=1)        | 86     | 62.5 (n=1)       | 97     |
| 298          | 5.9 (n=1)        | 96     | 41.3 (n=1)       | 88     |
| 350          | 22.9 (n=1)       | 137    | 49.1 (n=1)       | 80     |
| 20           | 2.6 ±1.1 (n=9)   | 97 ±18 | 4.7 ±2.2 (n=5)   | 77 ±7  |
| 16           | 3.7 ±1.3 (n=6)   | 91 ±23 | 4.2 ±1.8 (n=4)   | 71 ±8  |
| 48           | 9.2 ±1.9 (n=4)   | 69 ±24 | 53.7 ±18.7 (n=3) | 55 ±11 |
| 43           | 10.6 ±3.4 (n=4)  | 66 ±14 | 56.1 ±28.4       | 56 ±17 |
| 366          | 10.0 (n=1)       | 104    | 53.9 (n=1)       | 71     |
| 40           | 3.2 ±0.8 (n=4)   | 81 ±20 | 22.8 ±11.2 (n=4) | 70 ±11 |
| 461          | 22.8 (n=1)       | 63     | 99.8 (n=1)       | 48     |
| 65           | 18.4 ±11.6 (n=2) |        | ND (n=3)         |        |
| 81           | >200 (n=2)       |        | 未分析              |        |
| R12 scFv參考抗體 | 0.8 ±0.1 (n=20)  | 100    | 3.3 ±0.2 (n=17)  | 100    |

ND=未偵測到

**實例3：產生針對ROR1之嵌合抗原受體(CAR)，對表現此類CAR之細胞進行工程改造，及評估此類表現CAR之細胞的效應功能**

產生各種例示性嵌合抗原受體(CAR)，其抗原結合區含有如實例1中所描述之人類抗ROR1抗原結合域。具體言之，產生核酸分子，其編碼含有呈VH-VL形式之scFv抗原結合域(純系83B、純系298或純系48)或僅含VH之抗原結合域(純系V70及純系V353)的CAR。對於例示性scFv抗原結合域，亦產生編碼具有相同VH及VL序列但以逆向取向(VL-VH)存在之CAR的構築體。含有兔抗ROR1 scFv (R12) (以VH-VL取向)之CAR用作對照物。各CAR進一步含有Ig源性的僅含鉸鏈之間隔子、人類CD28源性跨膜域、人類4-1BB源性細胞內信號傳導域、人類CD3ζ源性信號傳導域及截短之EGFR (tEGFR)序列，其適用作轉導標記物，藉由自裂解T2A序列而與CAR序列分開。

產生表現各種CAR之初代人類T細胞群體。將編碼各CAR之核酸分子個別地選殖至豆狀病毒載體(lentiviral vector)中，其用於在由自健康供體獲得之人類PBMC樣品分離的群體中轉導CD8+ T細胞(基本上如由Yam等人 (2002) Mol. Ther. 5:479；WO2015/095895所描述)。



作為對照物，含有僅編碼tEGFR序列之核酸的豆狀病毒載體用於產生僅表現tEGFR之對照細胞。如上文所描述產生表現含有人類抗ROR1抗原結合域之各種CAR的經基因工程改造之人類CD8+ T細胞，評估其在與表現ROR1之細胞一起共培養後的各種反應。

#### A. 溶胞活性

將表現ROR1之靶細胞與表現各種CAR或單獨表現tEGFR之CD8+ T細胞一起培育(陰性對照物)。在培育後，監測靶細胞之溶解。具體言之，測試經ROR1轉導之K562細胞(K562/ROR1)、JeKo-1 (套細胞淋巴瘤株)細胞及未經轉導之K562對照細胞(陰性對照物)的溶解(圖1A)。

靶細胞(K562/ROR1、JeKo-1或未經轉導之K562對照細胞)經<sup>51</sup>Cr標記隔夜。洗滌經標記之細胞，且將其與效應子T細胞(表現CAR及陰性對照CD8+細胞)一起以一定單效應子比靶標(E:T)比率培育。為了量測自發性溶解，將靶細胞與等體積、但無效應細胞之培養基一起培育，且在將靶細胞與清潔劑一起培育以使該等靶細胞完全溶解之後測定最大溶解。在4小時培育之後，收集上清液以用於γ計數。實驗條件下之比溶胞率百分比如下計算： $[(\text{實驗釋放}-\text{自發性釋放})/(\text{最大釋放}-\text{自發性釋放})]\times 100$ 。

結果闡述於圖1A中。如圖1A中所示，表現各種含人類抗ROR1抗原結合域之CAR的經工程改造之CD8+ T細胞展現針對K562/ROR1細胞之抗原特異性溶胞活性，表現含有兔抗ROR1 (R12) scFv之CAR的細胞同樣展現此活性。針對不表現ROR1之對照K562細胞一般未觀測到此細胞毒性活性。結果展示，經含有僅含VH域之例示性V353純系



的CAR工程改造之細胞展現與含有呈scFv形式之抗原結合域的CAR類似的溶胞活性。對於表現具有呈VH-VL取向之既定人類scFv之CAR的細胞所觀測到的溶胞活性程度一般大於對於表現具有呈逆向VL-VH取向(LH)之相應scFv之CAR的細胞所觀測到的溶胞活性程度。

### **B. 細胞激素釋放**

在表現CAR之細胞與表現抗原及對照靶細胞一起培育後，評估細胞激素釋放。將經轉導之CD8+ T細胞與靶細胞(K562、K562/ROR1、JeKo-1)一起以一定效應子比靶標(E:T)比率共培養。將經共培養之細胞培育約24小時，且隨後收集上清液以用於使用細胞激素免疫分析來量測IFN- $\gamma$ 。

結果闡述於圖1B中。觀測到表現各種含人類抗ROR1抗原結合域之CAR的經工程改造之CD8+ T細胞在與K562/ROR1細胞一起培育後以抗原特異性方式分泌IFN- $\gamma$ ，表現含有兔抗ROR1 (R12) scFv之CAR的細胞同樣如此。在與不表現ROR1之對照K562細胞一起培育後一般未觀測到細胞激素分泌。結果展示，經含有僅含VH域之例示性V353純系的CAR工程改造之細胞展現與含有呈scFv形式之抗原結合域的CAR類似的IFN- $\gamma$ 分泌水準。對於表現具有呈VH-VL取向之既定人類scFv之CAR的細胞所觀測到的IFN $\gamma$ 分泌程度一般大於對於表現具有呈逆向VL-VH取向之相應scFv之CAR的細胞所觀測到的IFN $\gamma$ 分泌程度。

### **實例4：評估表現CAR之細胞針對表現人類或小鼠ROR1之細胞的效應功能**

如實例3中所描述，產生各種例示性嵌合抗原受體(CAR)，且用於產生表現CAR之CD8+ T細胞。



在表現CAR之細胞與表現K562/人類ROR1 (hROR1)或K562/小鼠ROR1 (mROR1)抗原之細胞一起培育後，評估細胞激素釋放。將經轉導之CD8+ T細胞與表現抗原之細胞一起以單一效應子與目標比率(E:T)共培養。將經共培養之細胞培育約24小時，且隨後收集上清液以便使用細胞激素免疫分析來量測IFN- $\gamma$ 。

結果闡述於圖2中。觀測到表現各種含人類抗ROR1抗原結合域之CAR的經工程改造之CD8+ T細胞在與表現hROR1之細胞或表現mROR1之細胞一起培育後以類似水準分泌IFN- $\gamma$ 。相比之下，觀測到經兔抗ROR1 (R12) scFv工程改造之細胞僅在與表現hROR-1之細胞一起培育後而不在與表現mROR-1之細胞一起培育後分泌IFN- $\gamma$ 。此結果與所報導的R12對人類而非小鼠ROR1之特異性相符(Yang等人(2011) PLoS ONE, 6:e21018)。因此，與實例2中之結果一起，結果展示所測試的CAR之人類抗ROR1抗原結合結合域不僅結合於人類ROR1中之可與R12重疊之抗原決定基上，而且結合於小鼠ROR1中之不由R12識別之抗原決定基上。

本發明不意欲限制在特定揭示之實施例的範疇中，提供該等實施例以例如說明本發明之各種態樣。對所描述之組合物及方法的各種修改將由本文中之描述及教示而變得顯而易見。此類變化形式可在不背離本發明之真正範疇及精神的情況下加以實踐且意欲屬於本發明之範疇內。



序列

| SEQ ID NO: | 序列                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 描述              |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1          | CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA<br>TAATCAACCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG<br>ATAGCAGCTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC<br>GTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCG<br>GATCGGCCATCCAGTTGACCCAATCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAG<br>GAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAATTA<br>TTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCA<br>ACGATGCATCCTATTTGGAGACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGT<br>GGATCTGGGACAGATTTTACTTTAACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA<br>TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAGTCTCCCGTACACTTTTGG<br>CCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA                      | 純 系 83<br>scFv  |
| 2          | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED<br>TAVYYCARDS<br>SYDAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAIQLTQSPSTLSASVGDR<br>VTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLINDASYLETGVPSRFSGSGSGTD<br>FTLTISSLQPEDIATYYCQQYESLPYTFGQGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純 系 83<br>scFv  |
| 3          | GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGG<br>TCCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTACCTTTGGTGATTATGCG<br>ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAA<br>GTATTAGTGGTAGTGGTCGTAGCACAGACCACGCAGACTACGTGAAGGG<br>CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGTATATCTGCAAA<br>TGAACAGGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAAGT<br>CAGTAACTACGAGTATTACTTTGACTACTGGGCCCAGGGAACCCTGGTCA<br>CCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGG<br>CGGATCGGAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAG<br>GACAGACGGCCAGAATTACCTGTGGGGGAAGCAACATTGGATCTGAGAG<br>TGTCAACTGGTACCAGTGGAAGTCGGGCCAGGTTCTGTCTTGGTCGTCT<br>CTGACACTACCGACCGACCCTCAGGGATCCCTGGGCGATTCACTGGCAC<br>CCGGTCTGGGACCACGGCCACCTTGACCATCAGTGGGGTCTGAAGCCGGG<br>GATGAGGCCGACTATCACTGTCAGGTGTGGGATGACACTGGTGATCATCC<br>TGTCTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA | 純 系 298<br>scFv |
| 4          | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVY LQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGT LVT VSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPSVSVAPGQ<br>TA<br>RITCGGSNIGSESVNWYQWKSGQVPVLVSDTTDRPSGIPGRFTGTRSGTTA<br>TLTISGVEAGDEADYHCQVWDDTGDHPVFGGGTKLTVL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 純 系 298<br>scFv |
| 5          | CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGGT<br>CCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGG<br>ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCC<br>GTATTAAAAGCAAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGT<br>GAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC<br>GAGAGATTTCGGACGATGGAGCTACTACTTTGACTACTGGAGCCAGGGA<br>ACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTCAGGCGGAGGTGGCT<br>CTGGCGGTGGCGGATCGCAGTCTGTGCTGACTCAGCCATCCTCAGTGTCT<br>GGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTTCTGGAAGCAGCTCCA                                                                                                                                                                                                                                                              | 純 系 48<br>scFv  |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                           |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|    | ACATCGGAAGTAATTATGTATACTGGTACCAGCAGCTCCCAGGAACGGCC<br>CCCAAACCTCCTCATCTATAGGAATAATCAGCGGCCCTCAGGGGTCCCTGA<br>CCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTG<br>GGCTCCGGTCCGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGAC<br>AGCCTGAGTGGTGTGGTATTCGGCGGAGGGACCAAGCTCACCGTCCTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |
| 6  | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGGSQSVLTQPSSVSGT<br>PGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSG<br>SKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 純 系 48<br>scFv (aa)       |
| 7  | CAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCAGGGCGGT<br>CCCTGAGACTCTCCTGTACAGCTTCTGGATTCACCTTTGGTGATTATGCGA<br>TGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAA<br>GTATTAGTGGTAGTGGTCGTAGCACAGACCACGCAGACTACGTGAAGGG<br>CCGGTTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGGTATATCTGCAAA<br>TGAACAGGCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAAAGT<br>CAGTAACTACGAGTATTACTTTGACTACTGGGCCCAGGGAACCCTGGTCA<br>CCGTCTCCTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 純 系 V70<br>V <sub>H</sub> |
| 8  | QVQLLESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVSN<br>YEYYFDYWAQGTLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純 系 V70<br>V <sub>H</sub> |
| 9  | CAGGTCACCTTGAAGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAAAGCCTGGGGGGGT<br>CCCTTAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCTGG<br>ATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCC<br>GTATTAAGCAAAACTGATGGTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGT<br>GAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGATGATTCAAAAAACACGCTGTATC<br>TGCAAATGAACAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGC<br>GAGAGATTTCCGACGATGGGGCTACTACTTTGACTACTGGAGCCAGGGA<br>ACCCTGGTCACCGTCTCCTCA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 純系V353<br>V <sub>H</sub>  |
| 10 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWGYYFDYWSQGTLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 純系V353<br>V <sub>H</sub>  |
| 11 | CAGGTCCAGCTTGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCT<br>CAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTAT<br>ATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAA<br>TAATCAACCCTAATGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGG<br>CAGAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAG<br>CTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG<br>ATAGCAGCTATGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGGTCACC<br>GTCTCCTCAGGTGGAGGCGGTTTCAGGCGGAGGTGGCTCTGGCGGTGGCG<br>GATCGGCCATCCAGTTGACCCAATCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAG<br>GAGACAGAGTCACCATCACTTGCCAGGCGAGTCAGGACATCAGCAATTA<br>TTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCTGATCA<br>ACGATGCATCCTATTTGGAGACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAAGT<br>GGATCTGGGACAGATTTTACTTTAACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGA<br>TATTGCAACATATTACTGTCAACAGTATGAAAGTCTCCCGTACACTTTTGG<br>CCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA | 純 系 83B<br>scFv           |
| 12 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHWVRQAPGQGLEWM<br>GIINPNGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMESSLRSED TAVYYCARDS<br>SYDAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGGSGGGGSGGGGSAIQLTQSPSTLSASVGDR<br>VTITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLINDASYLETGVPSRFSGSGSGTD<br>FTLTISSLQPEDIATYYCQQYESLPYTFGQGTKLEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 純 系 83B<br>scFv           |
| 13 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 純 系 48<br>V <sub>H</sub>  |



|    |                                                                                                                                      |                                                                                        |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | QSVLTQPSSVSGTPGQRTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNN<br>QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCAAWDDSLSGVVFGGG<br>TKLTVL                | 純 系 48<br>V <sub>L</sub>                                                               |
| 15 | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGTLVTVSS | 純 系 298<br>V <sub>H</sub>                                                              |
| 16 | EIVLTQSPSVSVAPGQTARITCGGSNIGSESVN WYQWKSGQVPVLVSDTTD<br>RPSGIPGRFTGTRSGTTATLTISGVEAGDEADYHCQVWDDTGDHPVFGGGT<br>KLTVL                 | 純 系 298<br>V <sub>L</sub>                                                              |
| 17 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWM<br>GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAR<br>DS<br>SYDAFDIWGQGTMVTVSS | 純 系 83<br>V <sub>H</sub>                                                               |
| 18 | AIQLTQSPSTLSASVGDRVTITCQASQDISNYLN WYQQKPGKAPKLLIN<br>DAS<br>YLETGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQYESLPYTFGQGT<br>KLEI<br>K         | 純 系 83,<br>83B V <sub>L</sub>                                                          |
| 19 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYTFTSYMH WVRQAPGQGLEWM<br>GIINPNGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYME LSSLRSEDTAVYYCAR<br>DS<br>SYDAFDIWGQGTMVTVSS | 純 系 83B<br>V <sub>H</sub>                                                              |
| 20 | SYMH                                                                                                                                 | 純系83、<br>83B<br>CDR-H1                                                                 |
| 21 | IINPSGGSTSYAQKFQG                                                                                                                    | 純 系 83<br>CDR-H2                                                                       |
| 22 | DSSYDAFDI                                                                                                                            | 純系83、<br>83B<br>CDR-H3                                                                 |
| 23 | QASQDISNYLN                                                                                                                          | 純系83、<br>83B<br>CDR-L1                                                                 |
| 24 | DASYLET                                                                                                                              | 純系83、<br>83B<br>CDR-L2                                                                 |
| 25 | QQYESLPYT                                                                                                                            | 純系83、<br>83B<br>CDR-L3                                                                 |
| 26 | IINPNGGSTSYAQKFQG                                                                                                                    | 純 系 83B<br>CDR-H2                                                                      |
| 27 | DYAMS                                                                                                                                | 純 系<br>298、<br>V70、<br>350、<br>305、<br>366、<br>461、<br>V68、<br>V102、<br>V181<br>CDR-H1 |
| 28 | SISGSGRSTDHADYVKG                                                                                                                    | 純 系<br>298、                                                                            |



|    |                     |                                                                                                                                             |
|----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                     | V70 、<br>350 、<br>305 、 366<br>CDR-H2                                                                                                       |
| 29 | VSNEYEYFDY          | 純 系<br>298 、<br>305 、<br>350 、<br>366 、 V70<br>CDR-H3                                                                                       |
| 30 | GGSNIGSESVN         | 純 系 298<br>CDR-L1                                                                                                                           |
| 31 | DTTDRPS             | 純 系 298<br>CDR-L2                                                                                                                           |
| 32 | QVWDDTGDHPV         | 純 系 298<br>CDR-L3                                                                                                                           |
| 33 | NAWMS               | 純系48 、<br>V353 、<br>7 、 81 、<br>16 、<br>V18 、<br>40 、 20 、<br>43 、 V9 、<br>V224 、<br>V163 、<br>V95 、<br>V312 、<br>V357 、<br>V397<br>CDR-H1  |
| 34 | RIKSKTDGGTTDYAAPVKG | 純系48 、<br>V353 、<br>81 、 16 、<br>65 、<br>V18 、<br>40 、 20 、<br>43 、 V9 、<br>V128 、<br>V224 、<br>V163 、<br>V95 、<br>V312 、<br>V357<br>CDR-H2 |
| 35 | DFGRWSYYFDY         | 純系16 、<br>20 、 43 、                                                                                                                         |



|    |                  |                                                  |
|----|------------------|--------------------------------------------------|
|    |                  | 48、40、<br>65、81、<br>7、<br>V128、<br>V18<br>CDR-H3 |
| 36 | SGSSSNIGSNYVY    | 純系48、<br>43 CDR-<br>L1                           |
| 37 | RNNQRPS          | 純系48、<br>43 CDR-<br>L2                           |
| 38 | AAWDDSLSGVV      | 純系43、<br>48 CDR-<br>L3                           |
| 39 | QVWDNDSDHRV      | 純系305<br>CDR-L3                                  |
| 40 | QSYDSSNHV        | 純系350<br>CDR-L3                                  |
| 41 | QQLKSRPLS        | 純系20<br>CDR-L3                                   |
| 42 | QQLNSYPLT        | 純系16<br>CDR-L3                                   |
| 43 | AAWDDSLNGYV      | 純系366<br>CDR-L3                                  |
| 44 | QSYDGRNLM        | 純系40<br>CDR-L3                                   |
| 45 | DFEVREAHLSYFDY   | 純系461<br>CDR-H3                                  |
| 46 | QVWDSSSDHRV      | 純系461<br>CDR-L3                                  |
| 47 | KSWDSSGSLYV      | 純系65<br>CDR-L3                                   |
| 48 | QVWDSSSDHYV      | 純系81<br>CDR-L3                                   |
| 49 | QAWDSSTVV        | 純系7<br>CDR-L3                                    |
| 50 | VNGGEYYFDY       | 純系V420<br>CDR-H3                                 |
| 51 | VRGSEYYFDY       | 純系V282<br>CDR-H3                                 |
| 52 | DFGRWGYFDY       | 純系V353<br>CDR-H3                                 |
| 53 | QGDSSSWYVEVYYFDY | 純系V163<br>CDR-H3                                 |
| 54 | ITPPDAFDI        | 純系V355<br>CDR-H3                                 |



|    |                  |                          |
|----|------------------|--------------------------|
| 55 | TYSSSWYESLLFDY   | 純系V224<br>CDR-H3         |
| 56 | GSGELRFLESYYFDY  | 純 系 V95<br>CDR-H3        |
| 57 | VDSERFLEWYYFDY   | 純系V316<br>CDR-H3         |
| 58 | GQIAAHVWGWFDP    | 純系V331<br>CDR-H3         |
| 59 | DMVGAWLVLSYFDY   | 純系V357<br>CDR-H3         |
| 60 | AKGLWFGESYYFDY   | 純系V397<br>CDR-H3         |
| 61 | TSRGRFLEWLLFDY   | 純系V312<br>CDR-H3         |
| 62 | ERSRWGDNWFDP     | 純系V278<br>CDR-H3         |
| 63 | VIFGVVNIPDY      | 純 系 V86<br>CDR-H3        |
| 64 | VGPSWDYYFDY      | 純系V102<br>CDR-H3         |
| 65 | GIGYSSSWYEIWTFDY | 純系V365<br>CDR-H3         |
| 66 | DFEVREAHLSYFDY   | 純系V181<br>CDR-H3         |
| 67 | VLRSGFLEWNLFDY   | 純 系 V71<br>CDR-H3        |
| 68 | DFEVRGAHLSYFDY   | 純 系 V68<br>CDR-H3        |
| 69 | VYGYDYRDFGWFDP   | 純系V336<br>CDR-H3         |
| 70 | GSNERFLEWLNFDY   | 純 系 V9<br>CDR-H3         |
| 71 | GPLRPQKVLPFQI    | 純系V345<br>CDR-H3         |
| 72 | DSYADDGALFNI     | R12<br>CDR-H3            |
| 73 | GADYIGGYV        | R12<br>CDR-L3            |
| 74 | GYTFTS           | 純系83、<br>83B<br>CDR-H1   |
| 75 | GYTFTSYMH        | 純系83、<br>83B<br>CDR-H1   |
| 76 | GFTFGD           | 純 系<br>298、V70<br>CDR-H1 |
| 77 | GFTFGDYAMS       | 純 系                      |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 298、V70<br>CDR-H1        |
| 78 | GFTFSN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 純系48、<br>V353<br>CDR-H1  |
| 79 | GFTFSNAWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 純系48、<br>V353<br>CDR-H1  |
| 80 | IINPSGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 純系83<br>CDR-H2           |
| 81 | SISGSGRS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 純系<br>298、V70<br>CDR-H2  |
| 82 | RIKSKTDGGT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 純系48、<br>V353<br>CDR -H2 |
| 83 | IINPNGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 純系83B<br>CDR-H2          |
| 84 | QEQLVESGGRLVTPGGSLTLSCKASGFDFSAYYMSWVRQAPGKGLEWIATI<br>YPSSGKTYyatwvNGRFTISSDNAQNTVDLQMNSLTAADRATYFCARDSYA<br>DDGALFNIWGPGTLVTISSGGGGSGGGGSGGGGSELVLTQSPSVSAALGSPA<br>KITCTLSSAHKTDtIDWYQQlQGEAPRYLMQVQSDGSYTKRPGVPDRFSGS<br>SSGADRYLIIPSVQADDEADYYCGADYIGGYVFGGGTQLTVTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | R12 scFv                 |
| 85 | QEQLVESGGRLVTPGGSLTLSCKASGFDFSAYYMSWVRQAPGKGLEWIATI<br>YPSSGKTYyatwvNGRFTISSDNAQNTVDLQMNSLTAADRATYFCARDSYA<br>DDGALFNIWGPGTLVTISS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | R12 V <sub>H</sub>       |
| 86 | ELVLTQSPSVSAALGSPAKITCTLSSAHKTDtIDWYQQlQGEAPRYLMQVQS<br>DGSYTKRPGVPDRFSGSSSGADRYLIIPSVQADDEADYYCGADYIGGYVFG<br>GGTQLTVTG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | R12 V <sub>L</sub>       |
| 87 | AYYMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | R12<br>CDR-H1            |
| 88 | TIYPSSGKTYyatwvNG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | R12<br>CDR-H2            |
| 89 | TLSSAHKTDtID                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | R12<br>CDR-L1            |
| 90 | GSYTKRP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | R12<br>CDR-L2            |
| 91 | GGGGSGGGGSGGGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 連接子                      |
| 92 | X <sub>1</sub> X <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> X <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> X <sub>9</sub> X <sub>10</sub> X <sub>11</sub> X <sub>12</sub> X <sub>13</sub> X <sub>14</sub> X <sub>15</sub> X <sub>16</sub><br>X <sub>1</sub> = D、V、Q、I、T、G、A或E；<br>X <sub>2</sub> = S、F、N、R、G、T、Y、D、Q、M、K、I、L或P；<br>X <sub>3</sub> = S、N、G、E、D、P、I、V、R、F、N或L；<br>X <sub>4</sub> = Y、R、V、G、S、P、E、A或L；<br>X <sub>5</sub> = D、E、W、R、S、L、A、V、G或P；<br>X <sub>6</sub> = A、W、S、E、G、Y、R、F、H、V、D、S或Q；<br>X <sub>7</sub> = F、Y、A、W、L、G、D、V、N、S、K或R；<br>X <sub>8</sub> = F、Y、H、E、L、W、V、N、I、D或空；<br>X <sub>9</sub> = F、L、V、S、E、W、G、P、Y或空；<br>X <sub>10</sub> = S、E、L、Y、W、F、N、G、P或空；<br>X <sub>11</sub> = Y、V、L、F、I、W、N或空； | 共同<br>CDR-H3             |



|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|    | $X_{12}$ = F、Y、W或空；<br>$X_{13}$ = Y、F、T或空；<br>$X_{14}$ = F或空；<br>$X_{15}$ = D或Q；<br>$X_{16}$ = I、Y或P                                                                                                                                                                                                                                   |               |
| 93 | $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}DX_{14}$<br>$X_1$ = D或V；<br>$X_2$ = S或F；<br>$X_3$ = S、N、G或E；<br>$X_4$ = Y、R或V；<br>$X_5$ = D、E、W或R；<br>$X_6$ = A、Y、S或E；<br>$X_7$ = F、Y或A；<br>$X_8$ = F、Y、H或空；<br>$X_9$ = F、L或空；<br>$X_{10}$ = S或空；<br>$X_{11}$ = Y或空；<br>$X_{12}$ = F或空；<br>$X_{14}$ = I或Y                                | 共 同<br>CDR-H3 |
| 94 | $X_1X_2X_3X_4X_5X_6YX_8X_9DY$<br>$X_1$ = V或D；<br>$X_2$ = S或F；<br>$X_3$ = N或G；<br>$X_4$ = Y或R；<br>$X_5$ = E或W；<br>$X_6$ = Y或G；<br>$X_8$ = F或Y；<br>$X_9$ = F或空                                                                                                                                                                           | 共 同<br>CDR-H3 |
| 95 | $X_1X_2X_3MX_5$<br>$X_1$ = S、D或N；<br>$X_2$ = Y或A；<br>$X_3$ = Y、A或W；<br>$X_5$ = H或S                                                                                                                                                                                                                                                     | 共 同<br>CDR-H1 |
| 96 | $X_1IX_3X_4X_5X_6X_7GX_9X_{10}TX_{12}X_{13}AX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$<br>$X_1$ = I、S或R；<br>$X_3$ = N、S或K；<br>$X_4$ = P、G或S；<br>$X_5$ = K或空；<br>$X_6$ = T或空；<br>$X_7$ = S、D或N；<br>$X_9$ = G或R；<br>$X_{10}$ = S或T；<br>$X_{12}$ = S或D；<br>$X_{13}$ = Y或H；<br>$X_{15}$ = Q、D或A；<br>$X_{16}$ = K、Y或P；<br>$X_{17}$ = F或V；<br>$X_{18}$ = Q或K | 共 同<br>CDR-H2 |
| 97 | $X_1X_2X_3MS$<br>$X_1$ = D或N；                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 共 同<br>CDR-H1 |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |               |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|     | $X_2 = Y$ 或A；<br>$X_3 = A$ 或W                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |               |
| 98  | $X_1IX_3X_4X_5X_6X_7GX_9X_{10}TX_{12}X_{13}AX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$<br>$X_1 = I$ 、S或R；<br>$X_3 = N$ 、S或K；<br>$X_4 = P$ 、G或S；<br>$X_5 = K$ 或空；<br>$X_6 = T$ 或空；<br>$X_7 = S$ 、D或N；<br>$X_9 = G$ 或R；<br>$X_{10} = S$ 或T；<br>$X_{12} = S$ 或D；<br>$X_{13} = Y$ 或H；<br>$X_{15} = Q$ 、D或A；<br>$X_{16} = K$ 、Y或P；<br>$X_{17} = F$ 或V；<br>$X_{18} = Q$ 或K | 共 同<br>CDR-H2 |
| 99  | $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$<br>$X_1 = Q$ 、A或K；<br>$X_2 = Q$ 、V、A或S；<br>$X_3 = Y$ 、W或L；<br>$X_4 = E$ 、D、K或N；<br>$X_5 = S$ 、D、N或G；<br>$X_6 = L$ 、T、S、D、R或Y；<br>$X_7 = P$ 、G、L、S、N或T；<br>$X_8 = D$ 、S、N或空；<br>$X_9 = H$ 、G、L或空；<br>$X_{10} = Y$ 、P、V、R、H或L；<br>$X_{11} = T$ 、V、S或M                                      | 共 同<br>CDR-L3 |
| 100 | $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$<br>$X_1 = Q$ 或A；<br>$X_2 = Q$ 、V或A；<br>$X_3 = Y$ 或W；<br>$X_4 = E$ 或D；<br>$X_5 = S$ 或D；<br>$X_6 = L$ 、T或S；<br>$X_7 = P$ 、G或L；<br>$X_8 = D$ 、S或空；<br>$X_9 = H$ 、G或空；<br>$X_{10} = Y$ 、P或V；<br>$X_{11} = T$ 或V                                                                              | 共 同<br>CDR-L3 |
| 101 | $X_1X_2SX_4X_5X_6X_7X_8SX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$<br>$X_1 = Q$ 、G或S；<br>$X_2 = A$ 或G；<br>$X_4 = Q$ 、N或S；<br>$X_5 = S$ 或空；<br>$X_6 = N$ 或空；<br>$X_7 = D$ 或I；<br>$X_8 = I$ 或G；<br>$X_{10} = N$ 或E；                                                                                                                                                     | 共 同<br>CDR-L1 |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
|     | $X_{11} = Y$ 或 $S$ ；<br>$X_{12} = L$ 或 $V$ ；<br>$X_{13} = N$ 或 $Y$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                |
| 102 | $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7$<br>$X_1 = D$ 或 $R$ ；<br>$X_2 = A、T$ 或 $N$ ；<br>$X_3 = S、T$ 或 $N$ ；<br>$X_4 = Y、D$ 或 $Q$ ；<br>$X_5 = L$ 或 $R$ ；<br>$X_6 = E$ 或 $P$ ；<br>$X_7 = T$ 或 $S$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 共 同<br>CDR-L2                                  |
| 103 | QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCKVS<br>GNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVATN<br>GKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTV<br>YMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDDETSS<br>VPKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESPEA<br>ANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYPHT<br>HTFTALRFPELNGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACDSKDS<br>KEKNKMEILYILVPSVAIPLAIALLLFFVICVCRNNQKSSSAPVQRQPKHVRGQ<br>NVEMSMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLPGMDH<br>AQLVAIKTLKDYNPNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQPVC<br>MLFEYINQGDLHEFLIMRSPHSDVGCSSDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQIAA<br>GMEYLSSHFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIYSADYYRVQSKSL<br>LPIRWMPPEAIMYGKFSSDSDIWSFGVVLWEIFSGLQPYYGFSNQEVIEMV<br>RKRQLLPCSEDCPPRMYSMLMTECWNEIPSRRPRFKDIHVRLRSWEGLSSHTS<br>STTPSGGNATTQTTSLSASPVSNLSNPRYPNYMFPSQGITPQGQIAGFIGPPIP<br>QNQRFIPINGYPIPPGYAAFPAAHYQPTGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTST<br>GHVTSLPSSGSNQEANIPLLPHMSIPNHPGGMGIT<br>VFGNKSQKPYKIDSKQASLLGDANIHGHTESMISAEL | 人 類<br>ROR1 ；<br>GenBank<br>編 號<br>NP_005003.2 |
| 104 | QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCKVS<br>GNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVATN<br>GKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTV<br>YMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDDETSS<br>VPKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESPEA<br>ANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYPHT<br>HTFTALRFPELNGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACDSKDS<br>KEKNKMEILYILVPSVAIPLAIALLLFFVICVCRNNQKSSSAPVQRQPKHVRGQ<br>NVEMSMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECAFGKIYKGHLYLPGMDH<br>AQLVAIKTLKDYNPNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQPVC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 短 ROR1<br>同功異型<br>物                            |
| 105 | QETELSVSAELVPTSSWNISSELNKDSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCKVS<br>GNPPPTIRWFKNDAPVVQEPRRLSFRSTIYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVATN<br>GKEVVSSTGVLFVKFGPPPTASPGYSDEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTV<br>YMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDDETSS<br>VPKPRDLCRDECEILENVLCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESPEA<br>ANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYPHT<br>HTFTALRFPELNGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACGK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | ROR1 同<br>功異型物<br>3                            |
| 106 | QETELSVSAELVPTSSWNTSSEIDKGSYLTLDEPMNNITTSLGQTAELHCKVS<br>GNPPPSIRWFKNDAPVVQEPRRISFRATNYGSRLRIRNLDTTDTGYFQCVATN<br>GKKVVSTTGVLVVKFGPPPTASPGSSDEYEEDGFCQPYRGIACARFIGNRTV<br>YMESLHMQGEIENQITAAFTMIGTSSHLSDKCSQFAIPSLCHYAFPYCDDETSS<br>VPKPRDLCRDECEVLENVLCQTEYIFARSNPMILMRLKLPNCEDLPQPESPE<br>AANCIRIGIPMADPINKNHKCYNSTGVDYRGTVSVTKSGRQCQPWNSQYPH<br>THSFTALRFPELNGGHSYCRNPGNQKEAPWCFTLDENFKSDLCDIPACDSKD<br>SKEKNKMEILYILVPSVAIPLAIAFLFFVICVCRNNQKSSSPPVQRQPKPVRGQ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 小 鼠<br>ROR1 ；<br>GenBank<br>編 號<br>NP_038873   |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                        |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|     | NVEMSMMLNAYKPKSKAKELPLSAVRFMEELGECTFGKIYKGHLYLPGMDH<br>AQLVAIKTLKDYNPNPQQWTEFQQEASLMAELHHPNIVCLLGAVTQEQPVC<br>MLFEYMNQGDLHEFLIMRSPHSDVGCSSDEDGTVKSSLDHGDFLHIAIQIAA<br>GMEYLSSHFFVHKDLAARNILIGEQLHVKISDLGLSREIYSADYYRVQSKSS<br>LPIRWMPPEAIMYGKFSSDSDIWSFGVVLWEIFSFGLPYYGFSNQEVIMV<br>RKRQLLPCSEDCPPRMYSMLMTECWNEIPSRRPRFKDIHVRLRSWEGLSSHTS<br>STTPSGGNATTQTTSLSASPVSNLSPRFPNYMFPSQGITPQGQIAGFIGPAIP<br>QNQRFIPINGYPIPPGYAAFPAAHYQPAGPPRVIQHCPPPKSRSPSSASGSTST<br>GHVASLPSSGSNQEANVPLLPHMSIPNHPGGMGITVFGNKSQKPYKIDSKQS<br>SLLGDSHIHGHTESMISAEV |                        |
| 107 | GAATCTAAGTACGGACCGCCCTGCCCCCCTTGCCCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 間 隔 子<br>(IgG4 鉸<br>鏈) |
| 108 | ESKYGPPCPPCP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 間 隔 子<br>(IgG4 鉸<br>鏈) |
| 109 | X <sub>1</sub> SX <sub>3</sub> YX <sub>5</sub> X <sub>6</sub> X <sub>7</sub> X <sub>8</sub> DX <sub>10</sub><br>X <sub>1</sub> = V或D ；<br>X <sub>3</sub> = S或N ；<br>X <sub>5</sub> = D或E ；<br>X <sub>6</sub> = Y或A ；<br>X <sub>7</sub> = F或Y ；<br>X <sub>8</sub> = F或空 ；<br>X <sub>10</sub> = I或Y ；                                                                                                                                                                                                                                          | 共 同<br>CDR-H3          |
| 110 | VX <sub>2</sub> X <sub>3</sub> X <sub>4</sub> EYYFDY<br>X <sub>2</sub> = S、N或R ；<br>X <sub>3</sub> = N或G ；<br>X <sub>4</sub> = Y、G或S ；                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 共 同<br>CDR-H3          |
| 111 | GGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 4GS 連 接<br>子           |
| 112 | GGGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 3GS 連 接<br>子           |
| 113 | GSTSGSGKPGSGEGSTKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 連接子                    |
| 114 | QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFSDYEMHWVIQTPVHGLEWIGAI<br>DPETGGTAYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCTGYDY<br>DSFTYWGQGTLVTVSA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 2A2 V <sub>H</sub>     |
| 115 | DIVMTQSQKIMSTTVGDRVSITCKASQNVDAAVAWYQQKPGQSPKLLIYSA<br>SNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTISNMQSEDLADYFCQQYDIYPYTFGGGTK<br>LEIK                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2A2 V <sub>L</sub>     |
| 116 | DYEMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 2A2<br>CDR-H1          |
| 117 | AIDPETGGTAYNQKFKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2A2<br>CDR-H2          |
| 118 | YYDYDSFTY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2A2<br>CDR-H3          |
| 119 | KASQNVDAAVA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 2A2<br>CDR-L1          |
| 120 | SASNRYT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 2A2<br>CDR-L2          |
| 121 | QQYDIYPYT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 2A2                    |



|     |                                                                                                                                |                             |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|     |                                                                                                                                | CDR-L3                      |
| 122 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGQGLEWMGSF<br>DPYDGGSSY<br>NQKFKDRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARGWYYFDYWGHG<br>TLVTVSS | 99961 人<br>類化V <sub>H</sub> |
| 123 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFTAYNIHWVRQAPGQGLEWMGSF<br>DPYDGGSSY<br>NQKFKDRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARGWYYFDYWGHG<br>TLVTVSS | 99961 人<br>類化V <sub>H</sub> |
| 124 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFTAYNIHWIRQPPGKGLEWIGSFDP<br>YDGGSSY<br>NQKFKDRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARGWYYFDYWGHG<br>TLVTVSS | 99961 人<br>類化V <sub>H</sub> |
| 125 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYAFTAYNIHWIRQPPGKGLEWIGSFDP<br>YDGGSSY<br>NQKFKDRLTISKDTSKNQVVLTMNMDPVDATYYCARGWYYFDYWGHG<br>TLVTVSS | 99961 人<br>類化V <sub>H</sub> |
| 126 | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGST<br>LQSGIPP<br>RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK            | 99961 人<br>類化V <sub>L</sub> |
| 127 | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGS<br>TLQSGIPP<br>RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK            | 99961 人<br>類化V <sub>L</sub> |
| 128 | DIVMTQTPLSLPVTPGEPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGQAPRLLIYSGST<br>LQSGIPP<br>RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK            | 99961 人<br>類化V <sub>L</sub> |
| 129 | DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRASKSISKYLAWYQQKPGKAPKLLIYSGS<br>TLQSGIPP<br>RFSGSGYGTDFTLTINNIESEDAAYYFCQQHDESPYTFGEGTKVEIK            | 99961 人<br>類化V <sub>L</sub> |
| 130 | SGYAFTAYNIHWVRQ                                                                                                                | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H1    |
| 131 | GSFDPYDGGSSYNQKFKD                                                                                                             | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H2    |
| 132 | YYCARGWYYFDYWGHGTLVTVSS                                                                                                        | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H3    |
| 133 | GYAFTAYN                                                                                                                       | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H1    |
| 134 | FDPYDGG                                                                                                                        | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H2    |
| 135 | GWYYFDY                                                                                                                        | 99961 人<br>類 化<br>CDR-H3    |
| 136 | CRASKSISKYLAWY                                                                                                                 | 99961 人<br>類 化<br>CDR-L1    |
| 137 | LLIYSGSTLQSG                                                                                                                   | 99961 人                     |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 類 化<br>CDR-L2                                     |
| 138 | CQQHDESPYTFGEGTK                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 99961 人<br>類 化<br>CDR-L3                          |
| 139 | KSISKY                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 99961 人<br>類 化<br>CDR-L1                          |
| 140 | SGS                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 99961 人<br>類 化<br>CDR-L2                          |
| 141 | QQHDESPY                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 99961 人<br>類 化<br>CDR-L3                          |
| 142 | ESKYGPPCPPCPGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEA<br>LHNHYTQKSLSLGLGK                                                                                                                                                                                  | 鉸鏈-CH3<br>間隔子                                     |
| 143 | ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDP<br>EVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYK<br>CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF<br>YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK                                                            | 鉸 鏈 -<br>CH2-CH3<br>間隔子                           |
| 144 | RWPESPKAQASSVPTAQPPQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKE<br>EQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDA<br>HLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTL<br>NHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPN<br>ILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTC<br>VVSHEDSRTLNLNASRSLEVSIVTDH | IgD-鉸鏈-<br>Fc                                     |
| 145 | FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWV                                                                                                                                                                                                                                                                                       | CD28 (寄<br>存 編 號<br>P10747 之<br>胺 基 酸<br>153-179) |
| 146 | IEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLPGPSKP<br>FWVLVVVGGLACYSLLVTVAFIIFWV                                                                                                                                                                                                                                             | CD28 (寄<br>存 編 號<br>P10747 之<br>胺 基 酸<br>114-179) |
| 147 | RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS                                                                                                                                                                                                                                                                         | CD28<br>(P10747<br>之胺基酸<br>180-220)               |
| 148 | RSKRSRGGHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS                                                                                                                                                                                                                                                                         | CD28 (LL<br>變為GG)                                 |
| 149 | KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL                                                                                                                                                                                                                                                                       | 4-1BB<br>(Q07011.1<br>之胺基酸<br>214-255)            |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 150 | RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR<br>RKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY<br>QGLSTATKDTYDALHMQALP PR                                                                                                                                                                                                                                                                   | CD3ζ                                              |
| 151 | RVKFSRSAEPPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR<br>RKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY<br>QGLSTATKDTYDALHMQALP PR                                                                                                                                                                                                                                                                   | CD3ζ                                              |
| 152 | RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR<br>RKNPQEGLYN ELQKDKMAEA YSEIGMKGER RRGKGHDGLY<br>QGLSTATKDTYDALHMQALP PR                                                                                                                                                                                                                                                                   | CD3ζ                                              |
| 153 | LEGGGEGRGSLLTCGDVEENPGPR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | T2A                                               |
| 154 | MLLLVTSLLLCELPHPAFLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCT<br>SIS GDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHA<br>FENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYAN<br>TINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCV<br>SCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGP<br>DNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCT<br>YGCTGPGLEGCP TNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM | tEGFR                                             |
| 155 | XaaRLDE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 純 系 65<br>CDR-H1                                  |
| 156 | TFWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純系V128<br>CDR-H1                                  |
| 157 | TSAMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純 系 V71<br>CDR-H1                                 |
| 158 | SYAMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純 系<br>V86 、<br>V278 、<br>V365<br>CDR-H1          |
| 159 | RTWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純系V316<br>CDR-H1                                  |
| 160 | GYYSWS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 純 系<br>V331 、<br>V345<br>CDR-H1                   |
| 161 | SYAIS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純系V355<br>CDR-H1                                  |
| 162 | SYWMS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純 系<br>V420 、<br>V282<br>CDR-H1                   |
| 163 | SYAMH                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 純系V336<br>CDR-H1                                  |
| 164 | FIRSKAYGGTTEYAASVKG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 純 系<br>461 、<br>V68 、<br>V102 、<br>V181<br>CDR-H2 |
| 165 | TISTDGATTWYADSVRG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 純 系 V71<br>CDR-H2                                 |



|     |                                                                                                                                                                  |                                       |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| 166 | AISGSGGSTYYADSVKG                                                                                                                                                | 純系<br>V86、<br>V278、<br>V365<br>CDR-H2 |
| 167 | SINDDGSEKYYVDSVKG                                                                                                                                                | 純系V316<br>CDR-H2                      |
| 168 | KINHSGSTNYNPSLKS                                                                                                                                                 | 純系V331<br>CDR-H2                      |
| 169 | GIPIFGTANYAQKFQG                                                                                                                                                 | 純系V355<br>CDR-H2                      |
| 170 | NIKQDGSEKYYVDSVKG                                                                                                                                                | 純系<br>V282、<br>V420<br>CDR-H2         |
| 171 | RIKSKTDGGTTDYAAPLKG                                                                                                                                              | 純系V397<br>CDR-H2                      |
| 172 | EINHSGSTNYNPSLKS                                                                                                                                                 | 純系V345<br>CDR-H2                      |
| 173 | VISYDGSTNYNPSLX <sub>aa</sub> S                                                                                                                                  | 純系V336<br>CDR-H2                      |
| 174 | VYGYDYX <sub>aa</sub> DFGWFDP                                                                                                                                    | 純系V336<br>CDR-H3                      |
| 175 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARDF<br>GRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                               | 純系7 VH                                |
| 176 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                               | 純系81<br>VH                            |
| 177 | RSPX <sub>aa</sub> RSLGEAX <sub>aa</sub> VKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSGSAQAPGKGLEWV<br>GRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCA<br>RDFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS | 純系16<br>VH                            |
| 178 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQX <sub>aa</sub> RLDEWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                | 純系65<br>VH                            |
| 179 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWGQGTLVTVSS                               | 純系V18<br>VH                           |
| 180 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                               | 純系40<br>VH                            |
| 181 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                               | 純系40<br>VH                            |
| 182 | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGTLVTVSS                              | 純系<br>350、<br>305、366<br>VH           |
| 183 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS                               | 純系20、<br>43 VH                        |



|     |                                                                                                                                         |                |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 184 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS      | 純系20、<br>43 VH |
| 185 | QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VREAHSYFDYWGQGTLVTVSS    | 純系461<br>VH    |
| 186 | EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VREAHSYFDYWGQGTLVTVSS    | 純系461<br>VH    |
| 187 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKELEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKKTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARG<br>SNERFLEWLNFDYWGQGTLVTVSS   | 純系V9<br>VH     |
| 188 | EVQLLESGGGVVQPGGSLRLSCAASGFTFDTFWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSS      | 純系V128<br>VH   |
| 189 | QITLKESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VRGAHSYFDYWGQGTLVTVSS    | 純系V68<br>VH    |
| 190 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTSAMSWVRQAPGKGLEWVSTI<br>STDGATTWYADSVRGRFSVSRDNSKNTLYLQMTGLRAEDTAVYYCARVLR<br>SGFLEWNLFDYWGQGTLVTVSS     | 純系V71<br>VH    |
| 191 | QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI<br>SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVIFGV<br>VNIPDYWGQGTLVTVSS        | 純系V86<br>VH    |
| 192 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFINAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCART<br>YSSSWYESLLFDYWGQGTLVTVSS   | 純系V224<br>VH   |
| 193 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>QGDSSSWYVEVYYFDYWGQGTLVTVSS | 純系V163<br>VH   |
| 194 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKKTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>GSGELRFLESYYFDYWGQGTLVTVSS  | 純系V95<br>VH    |
| 195 | QVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVGFI<br>IRSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSQSIAYLQMDSLKTEDTAVYYCAKVG<br>PSWDYYFDYWGQGTLVTVSS     | 純系V102<br>VH   |
| 196 | QITLKESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VREAHSYFDYWGQGTLVTVSS    | 純系V181<br>VH   |
| 197 | EVQLVESGGGLVKPRGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARTS<br>RGRFLEWLLFDYWGQGTLVTVSS   | 純系V312<br>VH   |
| 198 | EVQLVESGGGLVRPGGSLRLSCAASGLTFSRTWMSWVRQAPGKGLEWVASI<br>NDDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNARNSLYLQMNRLRAEDTAVYYCARVDS<br>ERFLEWYYFDYWGQGTLVTVSS     | 純系V316<br>VH   |
| 199 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGKI<br>NHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGQIAAH<br>VWGWFDPWGQGTLVTVSS       | 純系V331<br>VH   |
| 200 | QITLKESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI<br>SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKERSR<br>WGDNWFDPWGQGTLVTVSS       | 純系V278<br>VH   |
| 201 | EVQLVESGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGI<br>IPIFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED<br>TAVYYCARIYPPDAF<br>DIWGQGTMTVTVSS     | 純系V355<br>VH   |
| 202 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG                                                                                       | 純系V357         |



|     |                                                                                                                                                                    |                   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|     | RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DMVGAWLVLSYFDYWGQGTTLVTVSS                                                                                  | VH                |
| 203 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVAN<br>IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVRG<br>SEYYFDYWGQGTTLVTVSS                                   | 純系V282<br>VH      |
| 204 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAI<br>SGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGIGY<br>SSSWYEIWTFDYWGQGTTLVTVSS                             | 純系V365<br>VH      |
| 205 | QITLKESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPLKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARA<br>KGLWFGESYYFDYWGQGTTLVTVSS                             | 純系V397<br>VH      |
| 206 | QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMSWVRQAPGKGLEWVAN<br>IKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVNG<br>GEYYFDYWGQGTTLVTVSS                                   | 純系V420<br>VH      |
| 207 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI<br>NHSGSTNYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAEDTAVYYCARGPLRPQ<br>KVLFPQIGAQGTLVTVSS                                   | 純系V345<br>VH      |
| 208 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV<br>ISYDGSTNYNPSLX <sub>aa</sub> SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVYGY<br>DYRDFGWFDPPWGQGTTLVTVSS                | 純系V336<br>VH      |
| 209 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAMHWVRQAPGKGLEWVAV<br>ISYDGSTNYNPSLX <sub>aa</sub> SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVYGY<br>DYG <sub>aa</sub> DFGWFDPPWGQGTTLVTVSS | 純系V336<br>VH      |
| 210 | SGDKLGDKYAC                                                                                                                                                        | 純 系 7<br>CDR-L1   |
| 211 | GGNNIGTKSVH                                                                                                                                                        | 純 系 81<br>CDR-L1  |
| 212 | RASQGISSYLA                                                                                                                                                        | 純 系 16<br>CDR-L1  |
| 213 | PRRQPQKTIMQ                                                                                                                                                        | 純 系 65<br>CDR-L1  |
| 214 | GGNNLGSKNVH                                                                                                                                                        | 純 系 V18<br>CDR-L1 |
| 215 | TRSSGNIASNFVQ                                                                                                                                                      | 純 系 40<br>CDR-L1  |
| 216 | TRSSGSIASNYVQ                                                                                                                                                      | 純 系 350<br>CDR-L1 |
| 217 | RASQSINKWLA                                                                                                                                                        | 純 系 20<br>CDR-L1  |
| 218 | GGNNIGSTSVH                                                                                                                                                        | 純 系 305<br>CDR-L1 |
| 219 | SGSRFNIGSNTVN                                                                                                                                                      | 純 系 366<br>CDR-L1 |
| 220 | GGNRIGTKAVH                                                                                                                                                        | 純 系 461<br>CDR-L1 |
| 221 | QDSKRPS                                                                                                                                                            | 純 系 7<br>CDR-L2   |
| 222 | DESDRPS                                                                                                                                                            | 純 系 81<br>CDR-L2  |
| 223 | AASTLQS                                                                                                                                                            | 純 系 16<br>CDR-L2  |



|     |                                                                                                                                                                                                                |                   |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 224 | GKNDRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 65<br>CDR-L2  |
| 225 | DDDNRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 V18<br>CDR-L2 |
| 226 | EDTQRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 40<br>CDR-L2  |
| 227 | EDNQRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 350<br>CDR-L2 |
| 228 | DASTLES                                                                                                                                                                                                        | 純 系 20<br>CDR-L2  |
| 229 | DDSDRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 305<br>CDR-L2 |
| 230 | SNNQRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 366<br>CDR-L2 |
| 231 | DDTDRPS                                                                                                                                                                                                        | 純 系 461<br>CDR-L2 |
| 232 | QVWDSSSRHVV                                                                                                                                                                                                    | 純 系 V18<br>CDR-L3 |
| 233 | X <sub>aa</sub> AWDSSTVV                                                                                                                                                                                       | 純 系 7<br>CDR-L3   |
| 234 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK<br>RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> AWDSSTVVFGGG<br>TKLTVL                                                | 純系7 VL            |
| 235 | SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYACWYQQKPGQSPVLVIYQDSK<br>RPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> QAWDSSTVVFGGGT<br>KLTVL                                                               | 純系7 VL            |
| 236 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPVLVLYDES<br>DRPSGIPERFSGSX <sub>aa</sub> SGNTATLTISRVEAGDEADX <sub>aa</sub> LLSGVGX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> SLCF<br>GSGTKLTVL | 純 系 81<br>VL      |
| 237 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGTKSVHWYQQKPGQAPVLVLYDES<br>DRPSGIPERFSGSX <sub>aa</sub> SGNTATLTISRVEAGDEADX <sub>aa</sub> LLQVWDSSSDHYVFGSG<br>TKLTVL                                                             | 純 系 81<br>VL      |
| 238 | EIVMTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAST<br>LQSGSHQGFGSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYC                                                                                                                  | 純 系 16<br>VL      |
| 239 | QSALTQDPAVSVALGTDSDQHMPRRQPQKTIMQWYQQKPGQAPALVIYGK<br>NDRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEADYYX <sub>aa</sub>                                                                                                      | 純 系 65<br>VL      |
| 240 | VLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNLGSKNVHWYQQKPGQAPVLVIYDDDNR<br>PSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSRHVVFGGGTKL<br>TVL                                                                                             | 純 系 V18<br>VL     |
| 241 | QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGNIASNFVQWYQRRPDGATTNVIYED<br>TQRPSGVSGRFSGSIDRSSNSASLTISGLRAEDEADYYCQSYDGRNLMFGGG<br>TKVTVL                                                                                         | 純 系 40<br>VL      |
| 242 | QPVLTQPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYVQWYQQRPGSAPTTVIYEDN<br>QRPSGVDPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEADYYCQSYDSSNHVFGTGTK<br>LTVL                                                                                        | 純 系 350<br>VL     |
| 243 | NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSINKWLAWYQQKPGKAPKLLIHIDAS<br>TLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLHPDDSATYYCQQLKSPPAQFGEGTKLEI<br>K                                                                                           | 純 系 20<br>VL      |
| 244 | NIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSINKWLAWYQQKPGKAPKLLIHIDAS<br>TLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLHPDDSATYYCQQLKSRPLSFEGEGTKLEI<br>K                                                                                          | 純 系 20<br>VL      |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 245 | QSVLTQPSSVSGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNN<br>QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLGHQWAPGPRMRLIITAAWDDSLSGVVFGGG<br>TKLTVL                                                                                                                                                                                                           | 純 系 43<br>VL    |
| 246 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSTSVHWFQQKPGQAPVLVVYDDS<br>DRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDNDSDHRVFGGGT<br>KLTVL                                                                                                                                                                                                             | 純 系 305<br>VL   |
| 247 | QSVLTQPPSVPGTPGQRVTITCSGSRFNIGSNTVNWYQQLPGTAPKLLIYSNN<br>QRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGYVFGTG<br>TKLTVL                                                                                                                                                                                                           | 純 系 366<br>VL   |
| 248 | QSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNRIGTKAVHWYQQKSGQAPVLVVRDDT<br>DRPSGSLRDSLAPTLGTX <sub>aa</sub> ATLTISGVEAGDEADYYQVWDSSSDHRVFGGG<br>TKLTVL                                                                                                                                                                                               | 純 系 461<br>VL   |
| 249 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYA<br>CWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD<br>YX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> AWDSSTVVFGGGTKLTVL                                | 純 系 7<br>scFv   |
| 250 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IRSKTDGGTTDYAALVKGRFTISRDDSENTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSSYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYA<br>CWYQQKPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEAD<br>YX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> QAWDSSTVVFGGGTKLTVL                                               | 純 系 7<br>scFv   |
| 251 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSQSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGTKS<br>VHWYQQKPGQAPVLVLYDESDRPSGIPERFSGSX <sub>aa</sub> SGNTATLTISRVEAGDE<br>ADX <sub>aa</sub> LLSGVGX <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> X <sub>aa</sub> SLCFGSGTKLTVL | 純 系 81<br>scFv  |
| 252 | QITLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGR<br>IKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSQSVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGTKS<br>VHWYQQKPGQAPVLVLYDESDRPSGIPERFSGSX <sub>aa</sub> SGNTATLTISRVEAGDE<br>ADX <sub>aa</sub> LLQVWDSSSDHYVFGSGTKLTVL                                             | 純 系 81<br>scFv  |
| 253 | RSPX <sub>aa</sub> RSLGEAX <sub>aa</sub> VKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSGSAQAPGKGLEWV<br>GRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCA<br>RDFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSEIVMTQSPSFLSASVGDRVTTICRASQGI<br>SSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGSHQGFSGSGSGTEFTLTISLQPED<br>FATYYC                                                                 | 純 系 16<br>scFv  |
| 254 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQ*RLDEWVRQAPGKGLEWVGRI<br>KSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCARD<br>FGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSQSALTQDPAVSVALGTDSQDHMPRRQPQKTI<br>MQWYQQKPGQAPALVIYGKNDRPSGIPDRFSGSTSGNTASLTITGAQAEDEA<br>DYYX <sub>aa</sub>                                                                                  | 純 系 65<br>scFv  |
| 255 | QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWGQGTLVTVSSVLTQPPSVSVAPGKTARITCGGNNLGSKN<br>VHWYQQKPGQAPVLVIYDDDNRPSPGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEA<br>DYYCQVWDSSSRHVVFGGGT KLTVL                                                                           | 純 系 V18<br>scFv |
| 256 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR TEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSQPVLTPHVSSESPGKTVTISCTRSSGNIA<br>SNFVQWYQRRPDGATTNVIYEDTQRPSGVSGRFSGSIDRSSNSASLTISGLRA<br>EDEADYYCQSYDGRNLMFGGGTKVTVL                                                                         | 純 系 40<br>scFv  |
| 257 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLR TEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGTLVTVSSQPVLTPHVSSESPGKTVTISCTRSSGNIA<br>SNFVQWYQRRPDGATTNVIYEDTQRPSGVSGRFSGSIDRSSNSASLTISGLRA                                                                                                        | 純 系 40<br>scFv  |



|     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|     | EDEADYYCQSYDGRNLMFGGGTKVTVL                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
| 258 | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGT LVT VSSQP VLT QPHSVSESPGKTVTISCTRSSGSIASNYV<br>QWYQQRPGSAPTTVIYEDNQRP SGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISGLKTEDEA<br>DYCQSYDSSNHVFGTGTKLTVL              | 純 系 350<br>scFv |
| 259 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSNIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIN<br>KWLAWYQQKPGKAPKLLIHDASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLHPDD<br>SATYYCQQLKSPPAQFGEGTKLEIK                    | 純 系 20<br>scFv  |
| 260 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSNIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIN<br>KWLAWYQQKPGKAPKLLIHDASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLHPDD<br>SATYYCQQLKSRPLSFGEGTKLEIK                    | 純 系 20<br>scFv  |
| 261 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSNIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIN<br>KWLAWYQQKPGKAPKLLIHDASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLHPDD<br>SATYYCQQLKSPPAQFGEGTKLEIK                    | 純 系 20<br>scFv  |
| 262 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSNIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQSIN<br>KWLAWYQQKPGKAPKLLIHDASTLESGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLHPDD<br>SATYYCQQLKSRPLSFGEGTKLEIK                    | 純 系 20<br>scFv  |
| 263 | QVTLKESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSQS VLT QPSSVSGTPGQRTVITSCSGSSSNIGS<br>NYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLGHWAPGP<br>RMRLIITAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVL                | 純 系 43<br>scFv  |
| 264 | EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVG<br>RIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCAR<br>DFGRWSYYFDYWSQGT LVT VSSQS VLT QPSSVSGTPGQRTVITSCSGSSSNIGS<br>NYVYWYQQLPGTAPKLLIYRNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLGHWAPGP<br>RMRLIITAAWDDSLSGVVFGGGTKLTVL                | 純 系 43<br>scFv  |
| 265 | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGT LVT VSSQS VLT QPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSTSVHW<br>FQQKPGQAPVLVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYY<br>CQVWDNDS DHRVFGGGTKLTVL               | 純 系 305<br>scFv |
| 266 | EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWVRQAPGKGLEWVSSI<br>SGSGRSTDHADYVKGRFTISRDN SKNTVYLQMNRLRAEDTAVYYCAKVS<br>N<br>YEYYFDYWAQGT LVT VSSQS VLT QPPSVPGTPGQRTVITCSGSRFNIGSNTV<br>NWYQQLPGTAPKLLIYSNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD<br>YYCAAWDDSLNGYVFGTGTKLTVL              | 純 系 366<br>scFv |
| 267 | QVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VREAHLSYFDYWGQGT LVT VSSQS VLT QPPSVSVAPGQTARITCGGNRIGTK<br>AVHWYQQKSGQAPVLVVRDDTDRPSGSLRDSLAPTLGTX <sub>aa</sub> ATLTISGVEAG<br>DEADYYQVWDSSSDHRVFGGGTKLTVL | 純 系 461<br>scFv |
| 268 | EVQLVESGGGLVKPGRSLRLSCTASGFTFGDYAMSWFRQAPGKGLEWVGFI<br>RSKAYGGTTEYAASVKGRFTISRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCAKDFE<br>VREAHLSYFDYWGQGT LVT VSSQS VLT QPPSVSVAPGQTARITCGGNRIGTK<br>AVHWYQQKSGQAPVLVVRDDTDRPSGSLRDSLAPTLGTX <sub>aa</sub> ATLTISGVEAG<br>DEADYYQVWDSSSDHRVFGGGTKLTVL | 純 系 461<br>scFv |



【序列表】

<110> 美商奇諾治療有限公司(Juno Therapeutics, Inc.)

<120> 針對ROR1之特異性抗體及嵌合抗原受體

<140>

<141>

<150> US 62/104,664

<151> 2015-01-16

<160> 268

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 720

<212> DNA

<213> 智人

<220>

<223> 純系83 scFv

<400> 1

caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta gtggtggtag cacaagctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc 300  
agctatgatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360  
ggcggttcag gcggaggtgg ctctggcggg ggcggatcgg ccatccagtt gacccaatct 420  
ccttccacce tgtctgcate tgtaggagac agagtcacca tcacttgcca ggcgagtcag 480  
gacatcagca attatttaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taaactcctg 540  
atcaacgatg catcctattt ggagacaggg gtcccatcaa ggttcagtgg aagtggatct 600  
gggacagatt ttactttaac catcagcagc ctgcagcctg aagatattgc aacatattac 660  
tgtcaacagt atgaaagtct cccgtacact tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa 720

<210> 2

<211> 240

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系83 scFv

<400> 2

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



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

<210> 3  
<211> 726  
<212> DNA  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 scFv

<400> 3  
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
tctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggta gtggtcgtag cacagaccac 180  
gcagactacg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240  
ctgcaaatga acaggctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaagtcagt 300  
aactacgagt attactttga ctactgggcc cagggaaccc tggtcaccgt ctctcaggt 360  
ggaggcggtt caggcggagg tggtctctggc ggtggcggat cggaaattgt gctgactcag 420  
tctccctcgg tgtcagtggc cccaggacag acggccagaa ttacctgtgg gggaagcaac 480  
attggatctg agagtgtcaa ctggtaccag tggaagtcgg gccaggttcc tgtcttggtc 540  
gtctctgaca ctaccgaccg accctcaggg atccctgggc gattcactgg cacccggtct 600



gggaccacgg ccaccttgac catcagtggg gtcgaagccg gggatgaggc cgactatcac 660  
tgtcaggtgt gggatgacac tggatgatcat cctgtcttcg gcggagggac caagctgacc 720  
gtccta 726

<210> 4  
<211> 242  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 scFv

<400> 4  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp His Ala Asp Tyr Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
115 120 125  
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val  
130 135 140  
Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Ser Asn  
145 150 155 160  
Ile Gly Ser Glu Ser Val Asn Trp Tyr Gln Trp Lys Ser Gly Gln Val  
165 170 175  
Pro Val Leu Val Val Ser Asp Thr Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro  
180 185 190  
Gly Arg Phe Thr Gly Thr Arg Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile  
195 200 205  
Ser Gly Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Gln Val Trp  
210 215 220  
Asp Asp Thr Gly Asp His Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr  
225 230 235 240  
Val Leu

<210> 5  
<211> 741  
<212> DNA  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系48 scFv

<400> 5  
caggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
gactacgtcg cacccttgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgaga 300  
gatttcggac gatggagcta ctactttgac tactggagcc agggaaccct ggtcaccgtc 360  
tcctcaggtg gaggcggttc aggcggaggt ggctctggcg gtggcggatc gcagtctgtg 420  
ctgactcagc catctcagt gtctgggacc cccgggcaga gggtcaccat ctcttgttct 480  
ggaagcagct ccaacatcgg aagtaattat gtatactggg accagcagct cccaggaacg 540  
gccccaaac tcctcateta taggaataat cagcggccct caggggtccc tgaccgattc 600  
tctggctcca agtctggcac ctacgcctcc ctggccatca gtgggctccg gtccgaggat 660  
gaggctgatt attactgtgc agcatgggat gacagcctga gtggtgtggt attcggcgga 720  
gggaccaage tcaccgtcct a 741

<210> 6  
<211> 247  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48 scFv

<400> 6  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
115 120 125  
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro  
130 135 140  
Ser Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser  
145 150 155 160  
Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln Gln  
165 170 175



Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln Arg  
180 185 190  
Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser  
195 200 205  
Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr  
210 215 220  
Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Ser Gly Val Val Phe Gly Gly  
225 230 235 240  
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
245

<210> 7  
<211> 357  
<212> DNA  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V70 VH

<400> 7  
caggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cagggcggtc cctgagactc 60  
tctgtacag cttctggatt cacctttggt gattatgcga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcaagt attagtggta gtggtcgtag cacagaccac 180  
gcagactacg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtatat 240  
ctgcaaatga acaggctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaaagtcagt 300  
aactacgagt attactttga ctactgggcc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

<210> 8  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V70 VH

<400> 8  
Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp His Ala Asp Tyr Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Gln Gly



100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 9  
<211> 366  
<212> DNA  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V353 VH

<400> 9  
caggtcacct tgaaggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggggtc ccttagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120  
ccaggggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180  
gactacgtcg caccctgtaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240  
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgaga 300  
gatttcggac gatggggcta ctactttgac tactggagcc agggaaccct ggtcaccgtc 360  
tcctca 366

<210> 10  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V353 VH

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

<210> 11



<211> 720  
<212> DNA  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83B scFv

<400> 11  
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60  
tcctgcaagg catctggata caccttcacc agctactata tgcactgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaata atcaacccta atggtggtag cacaagctac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatagc 300  
agctatgatg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ctcaggtgga 360  
ggcggtttcag gcggagggtg ctctggcggg ggcggatcgg ccatccagtt gacccaatct 420  
ccttccaccc tgtctgcata tgtaggagac agagtcacca tcaattgcca ggcgagtcag 480  
gacatcagca attatttaaa ttggtatcag cagaaaccag ggaaagcccc taaactcctg 540  
atcaacgatg catcctattt ggagacaggg gtcccatcaa ggttcagtgg aagtggatct 600  
gggacagatt ttactttaac catcagcagc ctgcagcctg aagatattgc aacatattac 660  
tgtcaacagt atgaaagtct cccgtacact tttggccagg ggaccaagct ggagatcaaa 720

<210> 12  
<211> 240  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83B scFv

<400> 12  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ser Ser Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
115 120 125  
Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu  
130 135 140  
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Asp | Ile | Ser | Asn | Tyr | Leu | Asn | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Lys | Leu | Leu | Ile | Asn | Asp | Ala | Ser | Tyr | Leu | Glu | Thr | Gly | Val | Pro |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Ser | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Gly | Ser | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |
| Ser | Ser | Leu | Gln | Pro | Glu | Asp | Ile | Ala | Thr | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Gln | Tyr |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Glu | Ser | Leu | Pro | Tyr | Thr | Phe | Gly | Gln | Gly | Thr | Lys | Leu | Glu | Ile | Lys |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |

<210> 13  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48 VH

<400> 13

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

<210> 14  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48 VL

<400> 14

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Ser | Ser | Val | 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 | 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 | Ala | Ala | Trp | Asp | Asp | Ser | Leu |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |  |  |  |  |
| Ser | Gly | Val | Val | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |  |  |  |  |

<210> 15  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 VH

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

<210> 16  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 VL



<400> 16  
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln  
1 5 10 15  
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val  
20 25 30  
Asn Trp Tyr Gln Trp Lys Ser Gly Gln Val Pro Val Leu Val Val Ser  
35 40 45  
Asp Thr Thr Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Gly Arg Phe Thr Gly Thr  
50 55 60  
Arg Ser Gly Thr Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Glu Ala Gly  
65 70 75 80  
Asp Glu Ala Asp Tyr His Cys Gln Val Trp Asp Asp Thr Gly Asp His  
85 90 95  
Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100 105

<210> 17  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83 VH

<400> 17  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ser Ser Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 18  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>



<223> 純系83、83B VL

<400> 18  
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly  
1 5 10 15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
20 25 30  
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Asn Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys  
100 105

<210> 19  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83B VH

<400> 19  
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr  
20 25 30  
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Asp Ser Ser Tyr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 20  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系83、83B CDR-H1

<400> 20  
Ser Tyr Tyr Met His  
1 5

<210> 21  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83 CDR-H2

<400> 21  
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 22  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-H3

<400> 22  
Asp Ser Ser Tyr Asp Ala Phe Asp Ile  
1 5

<210> 23  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-L1

<400> 23  
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn  
1 5 10

<210> 24



<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-L2

<400> 24  
Asp Ala Ser Tyr Leu Glu Thr  
1 5

<210> 25  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-L3

<400> 25  
Gln Gln Tyr Glu Ser Leu Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 26  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83B CDR-H2

<400> 26  
Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 27  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、V70 CDR-H1

<400> 27  
Asp Tyr Ala Met Ser  
1 5



<210> 28  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、V70 CDR-H2

<400> 28  
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp His Ala Asp Tyr Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 29  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、305、350、366、V70 CDR-H3

<400> 29  
Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 30  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 CDR-L1

<400> 30  
Gly Gly Ser Asn Ile Gly Ser Glu Ser Val Asn  
1 5 10

<210> 31  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 CDR-L2



<400> 31  
Asp Thr Thr Asp Arg Pro Ser  
1 5

<210> 32  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298 CDR-L3

<400> 32  
Gln Val Trp Asp Asp Thr Gly Asp His Pro Val  
1 5 10

<210> 33  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48、V353 CDR-H1

<400> 33  
Asn Ala Trp Met Ser  
1 5

<210> 34  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48、V353 CDR-H2

<400> 34  
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro  
1 5 10 15  
Val Lys Gly

<210> 35  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系16、20、43、48、40、65、81、7、V128、V18 CDR-H3

<400> 35  
Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 36  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48 CDR-L1

<400> 36  
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr  
1 5 10

<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48 CDR-L2

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

<210> 38  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系43、48 CDR-L3

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

<210> 39  
<211> 11  
<212> PRT



<213> 智人

<220>

<223> 純系305 CDR-L3

<400> 39

Gln Val Trp Asp Asn Asp Ser Asp His Arg Val  
1 5 10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系350 CDR-L3

<400> 40

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn His Val  
1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系20 CDR-L3

<400> 41

Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu Ser  
1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系16 CDR-L3

<400> 42

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr  
1 5

<210> 43



<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系366 CDR-L3

<400> 43  
Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Tyr Val  
1 5 10

<210> 44  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 CDR-L3

<400> 44  
Gln Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Leu Met  
1 5

<210> 45  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 CDR-H3

<400> 45  
Asp Phe Glu Val Arg Glu Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 46  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 CDR-L3

<400> 46  
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Arg Val  
1 5 10



<210> 47  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 CDR-L3

<400> 47  
Lys Ser Trp Asp Ser Ser Gly Ser Leu Tyr Val  
1 5 10

<210> 48  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 CDR-L3

<400> 48  
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val  
1 5 10

<210> 49  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系7 CDR-L3

<400> 49  
Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 50  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V420 CDR-H3

<400> 50  
Val Asn Gly Gly Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr



1510

<210> 51  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V282 CDR-H3

<400> 51  
Val Arg Gly Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1510

<210> 52  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V353 CDR-H3

<400> 52  
Asp Phe Gly Arg Trp Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1510

<210> 53  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V163 CDR-H3

<400> 53  
Gln Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Val Glu Val Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
151015

<210> 54  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V355 CDR-H3



<400> 54  
Ile Thr Pro Pro Asp Ala Phe Asp Ile  
1 5

<210> 55  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V224 CDR-H3

<400> 55  
Thr Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ser Leu Leu Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 56  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V95 CDR-H3

<400> 56  
Gly Ser Gly Glu Leu Arg Phe Leu Glu Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 57  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V316 CDR-H3

<400> 57  
Val Asp Ser Glu Arg Phe Leu Glu Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 58  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>



<223> 純系V331 CDR-H3

<400> 58  
Gly Gln Ile Ala Ala His Val Trp Gly Trp Phe Asp Pro  
1 5 10

<210> 59  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V357 CDR-H3

<400> 59  
Asp Met Val Gly Ala Trp Leu Val Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 60  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V397 CDR-H3

<400> 60  
Ala Lys Gly Leu Trp Phe Gly Glu Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 61  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V312 CDR-H3

<400> 61  
Thr Ser Arg Gly Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 62  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系V278 CDR-H3

<400> 62  
Glu Arg Ser Arg Trp Gly Asp Asn Trp Phe Asp Pro  
1 5 10

<210> 63  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V86 CDR-H3

<400> 63  
Val Ile Phe Gly Val Val Asn Ile Pro Asp Tyr  
1 5 10

<210> 64  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V102 CDR-H3

<400> 64  
Val Gly Pro Ser Trp Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 65  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V365 CDR-H3

<400> 65  
Gly Ile Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ile Trp Thr Phe Asp Tyr  
1 5 10 15

<210> 66  
<211> 14



<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V181 CDR-H3

<400> 66  
Asp Phe Glu Val Arg Glu Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 67  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V71 CDR-H3

<400> 67  
Val Leu Arg Ser Gly Phe Leu Glu Trp Asn Leu Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 68  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V68 CDR-H3

<400> 68  
Asp Phe Glu Val Arg Gly Ala His Leu Ser Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 69  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V336 CDR-H3

<400> 69  
Val Tyr Gly Tyr Asp Tyr Arg Asp Phe Gly Trp Phe Asp Pro  
1 5 10



<210> 70  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V9 CDR-H3

<400> 70  
Gly Ser Asn Glu Arg Phe Leu Glu Trp Leu Asn Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 71  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V345 CDR-H3

<400> 71  
Gly Pro Leu Arg Pro Gln Lys Val Leu Pro Phe Gln Ile  
1 5 10

<210> 72  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-H3

<400> 72  
Asp Ser Tyr Ala Asp Asp Gly Ala Leu Phe Asn Ile  
1 5 10

<210> 73  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-L3

<400> 73  
Gly Ala Asp Tyr Ile Gly Gly Tyr Val  
1 5



<210> 74  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-H1

<400> 74  
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser  
1 5

<210> 75  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83、83B CDR-H1

<400> 75  
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr Met His  
1 5 10

<210> 76  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、V70 CDR-H1

<400> 76  
Gly Phe Thr Phe Gly Asp  
1 5

<210> 77  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、V70 CDR-H1

<400> 77



Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala Met Ser  
1 5 10

<210> 78  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48、V353 CDR-H1

<400> 78  
Gly Phe Thr Phe Ser Asn  
1 5

<210> 79  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48、V353 CDR-H1

<400> 79  
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp Met Ser  
1 5 10

<210> 80  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83 CDR-H2

<400> 80  
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser  
1 5

<210> 81  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系298、V70 CDR-H2



<400> 81  
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser  
1 5

<210> 82  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系48、V353 CDR -H2

<400> 82  
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr  
1 5 10

<210> 83  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系83B CDR-H2

<400> 83  
Ile Ile Asn Pro Asn Gly Gly Ser  
1 5

<210> 84  
<211> 248  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 scFv

<400> 84  
Gln Glu Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ala Tyr  
20 25 30  
Tyr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Ala Thr Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Val  
50 55 60  
Asn Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Gln Asn Thr Val Asp



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

<210> 85  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 VH

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



<210> 86  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 VL

<400> 86  
Glu Leu Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Val Ser Ala Ala Leu Gly Ser  
1 5 10 15  
Pro Ala Lys Ile Thr Cys Thr Leu Ser Ser Ala His Lys Thr Asp Thr  
20 25 30  
Ile Asp Trp Tyr Gln Gln Leu Gln Gly Glu Ala Pro Arg Tyr Leu Met  
35 40 45  
Gln Val Gln Ser Asp Gly Ser Tyr Thr Lys Arg Pro Gly Val Pro Asp  
50 55 60  
Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Ala Asp Arg Tyr Leu Ile Ile Pro  
65 70 75 80  
Ser Val Gln Ala Asp Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Ala Asp Tyr  
85 90 95  
Ile Gly Gly Tyr Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Thr Gly  
100 105 110

<210> 87  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-H1

<400> 87  
Ala Tyr Tyr Met Ser  
1 5

<210> 88  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-H2

<400> 88  
Thr Ile Tyr Pro Ser Ser Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Val Asn



|     |   |    |    |
|-----|---|----|----|
| 1   | 5 | 10 | 15 |
| Gly |   |    |    |

<210> 89  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-L1

|          |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|
| <400> 89 |     |     |     |
| Thr      | Leu | Ser | Ser |
| Ala      | His | Lys | Thr |
| Asp      | Thr | Ile | Asp |
| 1        | 5   | 10  |     |

<210> 90  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 兔

<220>  
<223> R12 CDR-L2

|          |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|
| <400> 90 |     |     |     |
| Gly      | Ser | Tyr | Thr |
| Lys      | Arg | Pro |     |
| 1        | 5   |     |     |

<210> 91  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成連接子

|          |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|
| <400> 91 |     |     |     |
| Gly      | Gly | Gly | Gly |
| Ser      | Gly | Gly | Gly |
| Gly      | Gly | Gly | Ser |
| Gly      | Gly | Gly | Gly |
| Ser      |     |     |     |
| 1        | 5   | 10  | 15  |

<210> 92  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H3



<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = D、V、Q、I、T、G、A或E

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = S、F、N、R、G、T、Y、D、Q、M、K、I、L或P

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = S、N、G、E、D、P、I、V、R、F、N或L

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Y、R、V、G、S、P、E、A或L

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = D、E、W、R、S、L、A、V、G或P

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = A、W、S、E、G、Y、R、F、H、V、D、S或Q

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = F、Y、A、W、L、G、D、V、N、S、K或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 8  
<223> Xaa = F、Y、H、E、L、W、V、N、I、D或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 9  
<223> Xaa = F、L、V、S、E、W、G、P、Y或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = S、E、L、Y、W、F、N、G、P或空



<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11  
<223> Xaa = Y、V、L、F、I、W、N或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 12  
<223> Xaa = F、Y、W或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 13  
<223> Xaa = Y、F、T或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 14  
<223> Xaa = F或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 15  
<223> Xaa = D或Q

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 16  
<223> Xaa = I、Y或P

<400> 92  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15

<210> 93  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H3

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = D或V

<220>



<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = S或F

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = S、N、G或E

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Y、R或V

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = D、E、W或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = A、Y、S或E

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = F、Y或A

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 8  
<223> Xaa = F、Y、H或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 9  
<223> Xaa = F、L或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = S或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11  
<223> Xaa = Y或空

<220>



<221> VARIANT  
<222> 12  
<223> Xaa = F或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 14  
<223> Xaa = I或Y

<400> 93  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa  
1 5 10

<210> 94  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H3

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = V或D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = S或F

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = N或G

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Y或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = E或W

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6



<223> Xaa = Y或G

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = F或Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = F或空

<400> 94

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Asp Tyr  
1 5 10

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 共同CDR-H1

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = S、D或N

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Y或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = Y、A或W

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = H或S

<400> 95

Xaa Xaa Xaa Met Xaa  
1 5



<210> 96  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H2

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = I、S或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = N、S或K

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = P、G或S

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = K或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = T或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = S、D或N

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 9  
<223> Xaa = G或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = S或T

<220>  
<221> VARIANT



<222> 12  
<223> Xaa = S或D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 13  
<223> Xaa = Y或H

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 15  
<223> Xaa = Q、D或A

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 16  
<223> Xaa = K、Y或P

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 17  
<223> Xaa = F或V

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 18  
<223> Xaa = Q或K

<400> 96  
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala Xaa Xaa  
1 5 10 15  
Xaa Xaa Gly

<210> 97  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H1

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = D或N

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2



<223> Xaa = Y或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = A或W

<400> 97

Xaa Xaa Xaa Met Ser  
1 5

<210> 98

<211> 19

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 共同CDR-H2

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = I、S或R

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = N、S或K

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = P、G或S

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = K或空

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = T或空

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = S、D或N

<220>



<221> VARIANT  
<222> 9  
<223> Xaa = G或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = S或T

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 12  
<223> Xaa = S或D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 13  
<223> Xaa = Y或H

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 15  
<223> Xaa = Q、D或A

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 16  
<223> Xaa = K、Y或P

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 17  
<223> Xaa = F或V

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 18  
<223> Xaa = Q或K

<400> 98  
Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Ala Xaa Xaa  
1 5 10 15  
Xaa Xaa Gly

<210> 99  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>

<223> 共同CDR-L3

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = Q、A或K

<220>

<221> VARIANT

<222> 2

<223> Xaa = Q、V、A或S

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = Y、W或L

<220>

<221> VARIANT

<222> 4

<223> Xaa = E、D、K或N

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = S、D、N或G

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = L、T、S、D、R或Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = P、G、L、S、N或T

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = D、S、N或空

<220>

<221> VARIANT

<222> 9

<223> Xaa = H、G、L或空

<220>

<221> VARIANT



<222> 10  
<223> Xaa = Y、P、V、R、H或L

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11  
<223> Xaa = T、V、S或M

<400> 99  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 100  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-L3

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = Q或A

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = Q、V或A

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = Y或W

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = E或D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = S或D

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = L、T或S



<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = P、G或L

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 8  
<223> Xaa = D、S或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 9  
<223> Xaa = H、G或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = Y、P或V

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11  
<223> Xaa = T或V

<400> 100  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 101  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-L1

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = Q、G或S

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = A或G

<220>



<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Q、N或S

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = S或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = N或空

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = D或I

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 8  
<223> Xaa = I或G

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = N或E

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 11  
<223> Xaa = Y或S

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 12  
<223> Xaa = L或V

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 13  
<223> Xaa = N或Y

<400> 101  
Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10

<210> 102



<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-L2

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa = D或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = A、T或N

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = S、T或N

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Y、D或Q

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 5  
<223> Xaa = L或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 6  
<223> Xaa = E或P

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> Xaa = T或S

<400> 102  
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 103  
<211> 908  
<212> PRT



<213> 智人

<220>

<223> 人類ROR1、GenBank編號NP\_005003.2

<400> 103

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Glu | Thr | Glu | Leu | Ser | Val | Ser | Ala | Glu | Leu | Val | Pro | Thr | Ser | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Trp | Asn | Ile | Ser | Ser | Glu | Leu | Asn | Lys | Asp | Ser | Tyr | Leu | Thr | Leu | Asp |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Glu | Pro | Met | Asn | Asn | Ile | Thr | Thr | Ser | Leu | Gly | Gln | Thr | Ala | Glu | Leu |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| His | Cys | Lys | Val | Ser | Gly | Asn | Pro | Pro | Pro | Thr | Ile | Arg | Trp | Phe | Lys |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Asn | Asp | Ala | Pro | Val | Val | Gln | Glu | Pro | Arg | Arg | Leu | Ser | Phe | Arg | Ser |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |
| Thr | Ile | Tyr | Gly | Ser | Arg | Leu | Arg | Ile | Arg | Asn | Leu | Asp | Thr | Thr | Asp |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Thr | Gly | Tyr | Phe | Gln | Cys | Val | Ala | Thr | Asn | Gly | Lys | Glu | Val | Val | Ser |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Ser | Thr | Gly | Val | Leu | Phe | Val | Lys | Phe | Gly | Pro | Pro | Pro | Thr | Ala | Ser |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Pro | Gly | Tyr | Ser | Asp | Glu | Tyr | Glu | Glu | Asp | Gly | Phe | Cys | Gln | Pro | Tyr |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Arg | Gly | Ile | Ala | Cys | Ala | Arg | Phe | Ile | Gly | Asn | Arg | Thr | Val | Tyr | Met |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |
| Glu | Ser | Leu | His | Met | Gln | Gly | Glu | Ile | Glu | Asn | Gln | Ile | Thr | Ala | Ala |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Phe | Thr | Met | Ile | Gly | Thr | Ser | Ser | His | Leu | Ser | Asp | Lys | Cys | Ser | Gln |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Phe | Ala | Ile | Pro | Ser | Leu | Cys | His | Tyr | Ala | Phe | Pro | Tyr | Cys | Asp | Glu |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Thr | Ser | Ser | Val | Pro | Lys | Pro | Arg | Asp | Leu | Cys | Arg | Asp | Glu | Cys | Glu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ile | Leu | Glu | Asn | Val | Leu | Cys | Gln | Thr | Glu | Tyr | Ile | Phe | Ala | Arg | Ser |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |
| Asn | Pro | Met | Ile | Leu | Met | Arg | Leu | Lys | Leu | Pro | Asn | Cys | Glu | Asp | Leu |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |
| Pro | Gln | Pro | Glu | Ser | Pro | Glu | Ala | Ala | Asn | Cys | Ile | Arg | Ile | Gly | Ile |
|     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Pro | Met | Ala | Asp | Pro | Ile | Asn | Lys | Asn | His | Lys | Cys | Tyr | Asn | Ser | Thr |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Gly | Val | Asp | Tyr | Arg | Gly | Thr | Val | Ser | Val | Thr | Lys | Ser | Gly | Arg | Gln |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Cys | Gln | Pro | Trp | Asn | Ser | Gln | Tyr | Pro | His | Thr | His | Thr | Phe | Thr | Ala |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |     |
| Leu | Arg | Phe | Pro | Glu | Leu | Asn | Gly | Gly | His | Ser | Tyr | Cys | Arg | Asn | Pro |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |
| Gly | Asn | Gln | Lys | Glu | Ala | Pro | Trp | Cys | Phe | Thr | Leu | Asp | Glu | Asn | Phe |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Lys | Ser | Asp | Leu | Cys | Asp | Ile | Pro | Ala | Cys | Asp | Ser | Lys | Asp | Ser | Lys |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Glu | Lys | Asn | Lys | Met | Glu | Ile | Leu | Tyr | Ile | Leu | Val | Pro | Ser | Val | Ala |  |
|     |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Ile | Pro | Leu | Ala | Ile | Ala | Leu | Leu | Phe | Phe | Phe | Ile | Cys | Val | Cys | Arg |  |
| 385 |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     |     | 400 |  |
| Asn | Asn | Gln | Lys | Ser | Ser | Ser | Ala | Pro | Val | Gln | Arg | Gln | Pro | Lys | His |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |  |
| Val | Arg | Gly | Gln | Asn | Val | Glu | Met | Ser | Met | Leu | Asn | Ala | Tyr | Lys | Pro |  |
|     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |  |
| Lys | Ser | Lys | Ala | Lys | Glu | Leu | Pro | Leu | Ser | Ala | Val | Arg | Phe | Met | Glu |  |
|     |     | 435 |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |     |  |
| Glu | Leu | Gly | Glu | Cys | Ala | Phe | Gly | Lys | Ile | Tyr | Lys | Gly | His | Leu | Tyr |  |
|     |     | 450 |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Leu | Pro | Gly | Met | Asp | His | Ala | Gln | Leu | Val | Ala | Ile | Lys | Thr | Leu | Lys |  |
| 465 |     |     |     | 470 |     |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |  |
| Asp | Tyr | Asn | Asn | Pro | Gln | Gln | Trp | Thr | Glu | Phe | Gln | Gln | Glu | Ala | Ser |  |
|     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |     |  |
| Leu | Met | Ala | Glu | Leu | His | His | Pro | Asn | Ile | Val | Cys | Leu | Leu | Gly | Ala |  |
|     |     | 500 |     |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |
| Val | Thr | Gln | Glu | Gln | Pro | Val | Cys | Met | Leu | Phe | Glu | Tyr | Ile | Asn | Gln |  |
|     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Gly | Asp | Leu | His | Glu | Phe | Leu | Ile | Met | Arg | Ser | Pro | His | Ser | Asp | Val |  |
|     |     | 530 |     |     |     | 535 |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Cys | Ser | Ser | Asp | Glu | Asp | Gly | Thr | Val | Lys | Ser | Ser | Leu | Asp | His |  |
| 545 |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     |     | 560 |  |
| Gly | Asp | Phe | Leu | His | Ile | Ala | Ile | Gln | Ile | Ala | Ala | Gly | Met | Glu | Tyr |  |
|     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |     |  |
| Leu | Ser | Ser | His | Phe | Phe | Val | His | Lys | Asp | Leu | Ala | Ala | Arg | Asn | Ile |  |
|     |     | 580 |     |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |  |
| Leu | Ile | Gly | Glu | Gln | Leu | His | Val | Lys | Ile | Ser | Asp | Leu | Gly | Leu | Ser |  |
|     |     | 595 |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |     |  |
| Arg | Glu | Ile | Tyr | Ser | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Arg | Val | Gln | Ser | Lys | Ser | Leu |  |
|     |     | 610 |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |  |
| Leu | Pro | Ile | Arg | Trp | Met | Pro | Pro | Glu | Ala | Ile | Met | Tyr | Gly | Lys | Phe |  |
| 625 |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     |     |     | 640 |  |
| Ser | Ser | Asp | Ser | Asp | Ile | Trp | Ser | Phe | Gly | Val | Val | Leu | Trp | Glu | Ile |  |
|     |     |     | 645 |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |     |  |
| Phe | Ser | Phe | Gly | Leu | Gln | Pro | Tyr | Tyr | Gly | Phe | Ser | Asn | Gln | Glu | Val |  |
|     |     | 660 |     |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     | 670 |     |     |  |
| Ile | Glu | Met | Val | Arg | Lys | Arg | Gln | Leu | Leu | Pro | Cys | Ser | Glu | Asp | Cys |  |
|     |     | 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |  |
| Pro | Pro | Arg | Met | Tyr | Ser | Leu | Met | Thr | Glu | Cys | Trp | Asn | Glu | Ile | Pro |  |
|     |     | 690 |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |  |
| Ser | Arg | Arg | Pro | Arg | Phe | Lys | Asp | Ile | His | Val | Arg | Leu | Arg | Ser | Trp |  |
| 705 |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     |     |     | 720 |  |
| Glu | Gly | Leu | Ser | Ser | His | Thr | Ser | Ser | Thr | Thr | Pro | Ser | Gly | Gly | Asn |  |
|     |     |     | 725 |     |     |     |     | 730 |     |     |     |     | 735 |     |     |  |
| Ala | Thr | Thr | Gln | Thr | Thr | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Pro | Val | Ser | Asn | Leu |  |
|     |     |     | 740 |     |     |     |     | 745 |     |     |     |     | 750 |     |     |  |



Ser Asn Pro Arg Tyr Pro Asn Tyr Met Phe Pro Ser Gln Gly Ile Thr  
755 760 765  
Pro Gln Gly Gln Ile Ala Gly Phe Ile Gly Pro Pro Ile Pro Gln Asn  
770 775 780  
Gln Arg Phe Ile Pro Ile Asn Gly Tyr Pro Ile Pro Pro Gly Tyr Ala  
785 790 795 800  
Ala Phe Pro Ala Ala His Tyr Gln Pro Thr Gly Pro Pro Arg Val Ile  
805 810 815  
Gln His Cys Pro Pro Pro Lys Ser Arg Ser Pro Ser Ser Ala Ser Gly  
820 825 830  
Ser Thr Ser Thr Gly His Val Thr Ser Leu Pro Ser Ser Gly Ser Asn  
835 840 845  
Gln Glu Ala Asn Ile Pro Leu Leu Pro His Met Ser Ile Pro Asn His  
850 855 860  
Pro Gly Gly Met Gly Ile Thr Val Phe Gly Asn Lys Ser Gln Lys Pro  
865 870 875 880  
Tyr Lys Ile Asp Ser Lys Gln Ala Ser Leu Leu Gly Asp Ala Asn Ile  
885 890 895  
His Gly His Thr Glu Ser Met Ile Ser Ala Glu Leu  
900 905

<210> 104  
<211> 520  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 短ROR1同功異型物

<400> 104  
Gln Glu Thr Glu Leu Ser Val Ser Ala Glu Leu Val Pro Thr Ser Ser  
1 5 10 15  
Trp Asn Ile Ser Ser Glu Leu Asn Lys Asp Ser Tyr Leu Thr Leu Asp  
20 25 30  
Glu Pro Met Asn Asn Ile Thr Thr Ser Leu Gly Gln Thr Ala Glu Leu  
35 40 45  
His Cys Lys Val Ser Gly Asn Pro Pro Pro Thr Ile Arg Trp Phe Lys  
50 55 60  
Asn Asp Ala Pro Val Val Gln Glu Pro Arg Arg Leu Ser Phe Arg Ser  
65 70 75 80  
Thr Ile Tyr Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr Thr Asp  
85 90 95  
Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Val Ala Thr Asn Gly Lys Glu Val Val Ser  
100 105 110  
Ser Thr Gly Val Leu Phe Val Lys Phe Gly Pro Pro Pro Thr Ala Ser  
115 120 125  
Pro Gly Tyr Ser Asp Glu Tyr Glu Glu Asp Gly Phe Cys Gln Pro Tyr  
130 135 140  
Arg Gly Ile Ala Cys Ala Arg Phe Ile Gly Asn Arg Thr Val Tyr Met



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Glu | Ser | Leu | His | Met | Gln | Gly | Glu | Ile | Glu | Asn | Gln | Ile | Thr | Ala | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Phe | Thr | Met | Ile | Gly | Thr | Ser | Ser | His | Leu | Ser | Asp | Lys | Cys | Ser | Gln |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Phe | Ala | Ile | Pro | Ser | Leu | Cys | His | Tyr | Ala | Phe | Pro | Tyr | Cys | Asp | Glu |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |
| Thr | Ser | Ser | Val | Pro | Lys | Pro | Arg | Asp | Leu | Cys | Arg | Asp | Glu | Cys | Glu |
| 210 |     |     |     |     |     | 215 |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Leu | Glu | Asn | Val | Leu | Cys | Gln | Thr | Glu | Tyr | Ile | Phe | Ala | Arg | Ser |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |
| Asn | Pro | Met | Ile | Leu | Met | Arg | Leu | Lys | Leu | Pro | Asn | Cys | Glu | Asp | Leu |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |
| Pro | Gln | Pro | Glu | Ser | Pro | Glu | Ala | Ala | Asn | Cys | Ile | Arg | Ile | Gly | Ile |
|     | 260 |     |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |
| Pro | Met | Ala | Asp | Pro | Ile | Asn | Lys | Asn | His | Lys | Cys | Tyr | Asn | Ser | Thr |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Gly | Val | Asp | Tyr | Arg | Gly | Thr | Val | Ser | Val | Thr | Lys | Ser | Gly | Arg | Gln |
| 290 |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Cys | Gln | Pro | Trp | Asn | Ser | Gln | Tyr | Pro | His | Thr | His | Thr | Phe | Thr | Ala |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |     |
| Leu | Arg | Phe | Pro | Glu | Leu | Asn | Gly | Gly | His | Ser | Tyr | Cys | Arg | Asn | Pro |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |
| Gly | Asn | Gln | Lys | Glu | Ala | Pro | Trp | Cys | Phe | Thr | Leu | Asp | Glu | Asn | Phe |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     | 350 |     |     |     |
| Lys | Ser | Asp | Leu | Cys | Asp | Ile | Pro | Ala | Cys | Asp | Ser | Lys | Asp | Ser | Lys |
|     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |     |
| Glu | Lys | Asn | Lys | Met | Glu | Ile | Leu | Tyr | Ile | Leu | Val | Pro | Ser | Val | Ala |
| 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
| Ile | Pro | Leu | Ala | Ile | Ala | Leu | Leu | Phe | Phe | Phe | Ile | Cys | Val | Cys | Arg |
| 385 |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     |     | 400 |
| Asn | Asn | Gln | Lys | Ser | Ser | Ser | Ala | Pro | Val | Gln | Arg | Gln | Pro | Lys | His |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |
| Val | Arg | Gly | Gln | Asn | Val | Glu | Met | Ser | Met | Leu | Asn | Ala | Tyr | Lys | Pro |
|     |     | 420 |     |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |
| Lys | Ser | Lys | Ala | Lys | Glu | Leu | Pro | Leu | Ser | Ala | Val | Arg | Phe | Met | Glu |
|     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |
| Glu | Leu | Gly | Glu | Cys | Ala | Phe | Gly | Lys | Ile | Tyr | Lys | Gly | His | Leu | Tyr |
| 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |
| Leu | Pro | Gly | Met | Asp | His | Ala | Gln | Leu | Val | Ala | Ile | Lys | Thr | Leu | Lys |
| 465 |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     |     | 480 |
| Asp | Tyr | Asn | Asn | Pro | Gln | Gln | Trp | Thr | Glu | Phe | Gln | Gln | Glu | Ala | Ser |
|     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |     |
| Leu | Met | Ala | Glu | Leu | His | His | Pro | Asn | Ile | Val | Cys | Leu | Leu | Gly | Ala |
|     |     | 500 |     |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |
| Val | Thr | Gln | Glu | Gln | Pro | Val | Cys |     |     |     |     |     |     |     |     |
|     | 515 |     |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 105



<211> 364  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> ROR1同功異型物3

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| <400> 105 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Gln       | Glu | Thr | Glu | Leu | Ser | Val | Ser | Ala | Glu | Leu | Val | Pro | Thr | Ser | Ser |  |  |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |  |  |
| Trp       | Asn | Ile | Ser | Ser | Glu | Leu | Asn | Lys | Asp | Ser | Tyr | Leu | Thr | Leu | Asp |  |  |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |  |  |
| Glu       | Pro | Met | Asn | Asn | Ile | Thr | Thr | Ser | Leu | Gly | Gln | Thr | Ala | Glu | Leu |  |  |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |  |  |
| His       | Cys | Lys | Val | Ser | Gly | Asn | Pro | Pro | Pro | Thr | Ile | Arg | Trp | Phe | Lys |  |  |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Asn       | Asp | Ala | Pro | Val | Val | Gln | Glu | Pro | Arg | Arg | Leu | Ser | Phe | Arg | Ser |  |  |  |  |
| 65        |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |  |  |  |
| Thr       | Ile | Tyr | Gly | Ser | Arg | Leu | Arg | Ile | Arg | Asn | Leu | Asp | Thr | Thr | Asp |  |  |  |  |
|           |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |  |  |  |
| Thr       | Gly | Tyr | Phe | Gln | Cys | Val | Ala | Thr | Asn | Gly | Lys | Glu | Val | Val | Ser |  |  |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |  |  |
| Ser       | Thr | Gly | Val | Leu | Phe | Val | Lys | Phe | Gly | Pro | Pro | Pro | Thr | Ala | Ser |  |  |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro       | Gly | Tyr | Ser | Asp | Glu | Tyr | Glu | Glu | Asp | Gly | Phe | Cys | Gln | Pro | Tyr |  |  |  |  |
|           | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Arg       | Gly | Ile | Ala | Cys | Ala | Arg | Phe | Ile | Gly | Asn | Arg | Thr | Val | Tyr | Met |  |  |  |  |
| 145       |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |  |  |  |  |
| Glu       | Ser | Leu | His | Met | Gln | Gly | Glu | Ile | Glu | Asn | Gln | Ile | Thr | Ala | Ala |  |  |  |  |
|           |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |  |  |  |  |
| Phe       | Thr | Met | Ile | Gly | Thr | Ser | Ser | His | Leu | Ser | Asp | Lys | Cys | Ser | Gln |  |  |  |  |
|           |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |  |
| Phe       | Ala | Ile | Pro | Ser | Leu | Cys | His | Tyr | Ala | Phe | Pro | Tyr | Cys | Asp | Glu |  |  |  |  |
|           |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |  |  |
| Thr       | Ser | Ser | Val | Pro | Lys | Pro | Arg | Asp | Leu | Cys | Arg | Asp | Glu | Cys | Glu |  |  |  |  |
|           | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Ile       | Leu | Glu | Asn | Val | Leu | Cys | Gln | Thr | Glu | Tyr | Ile | Phe | Ala | Arg | Ser |  |  |  |  |
| 225       |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |  |  |  |  |
| Asn       | Pro | Met | Ile | Leu | Met | Arg | Leu | Lys | Leu | Pro | Asn | Cys | Glu | Asp | Leu |  |  |  |  |
|           |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |  |  |  |  |
| Pro       | Gln | Pro | Glu | Ser | Pro | Glu | Ala | Ala | Asn | Cys | Ile | Arg | Ile | Gly | Ile |  |  |  |  |
|           |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |  |  |  |  |
| Pro       | Met | Ala | Asp | Pro | Ile | Asn | Lys | Asn | His | Lys | Cys | Tyr | Asn | Ser | Thr |  |  |  |  |
|           | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |  |  |
| Gly       | Val | Asp | Tyr | Arg | Gly | Thr | Val | Ser | Val | Thr | Lys | Ser | Gly | Arg | Gln |  |  |  |  |
|           | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Cys       | Gln | Pro | Trp | Asn | Ser | Gln | Tyr | Pro | His | Thr | His | Thr | Phe | Thr | Ala |  |  |  |  |
| 305       |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |     |  |  |  |  |
| Leu       | Arg | Phe | Pro | Glu | Leu | Asn | Gly | Gly | His | Ser | Tyr | Cys | Arg | Asn | Pro |  |  |  |  |
|           |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     | 335 |     |     |  |  |  |  |



Gly Asn Gln Lys Glu Ala Pro Trp Cys Phe Thr Leu Asp Glu Asn Phe  
340 345 350  
Lys Ser Asp Leu Cys Asp Ile Pro Ala Cys Gly Lys  
355 360

<210> 106  
<211> 908  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 小鼠ROR1、GenBank編號NP\_038873

<400> 106  
Gln Glu Thr Glu Leu Ser Val Ser Ala Glu Leu Val Pro Thr Ser Ser  
1 5 10 15  
Trp Asn Thr Ser Ser Glu Ile Asp Lys Gly Ser Tyr Leu Thr Leu Asp  
20 25 30  
Glu Pro Met Asn Asn Ile Thr Thr Ser Leu Gly Gln Thr Ala Glu Leu  
35 40 45  
His Cys Lys Val Ser Gly Asn Pro Pro Pro Ser Ile Arg Trp Phe Lys  
50 55 60  
Asn Asp Ala Pro Val Val Gln Glu Pro Arg Arg Ile Ser Phe Arg Ala  
65 70 75 80  
Thr Asn Tyr Gly Ser Arg Leu Arg Ile Arg Asn Leu Asp Thr Thr Asp  
85 90 95  
Thr Gly Tyr Phe Gln Cys Val Ala Thr Asn Gly Lys Lys Val Val Ser  
100 105 110  
Thr Thr Gly Val Leu Phe Val Lys Phe Gly Pro Pro Pro Thr Ala Ser  
115 120 125  
Pro Gly Ser Ser Asp Glu Tyr Glu Glu Asp Gly Phe Cys Gln Pro Tyr  
130 135 140  
Arg Gly Ile Ala Cys Ala Arg Phe Ile Gly Asn Arg Thr Val Tyr Met  
145 150 155 160  
Glu Ser Leu His Met Gln Gly Glu Ile Glu Asn Gln Ile Thr Ala Ala  
165 170 175  
Phe Thr Met Ile Gly Thr Ser Ser His Leu Ser Asp Lys Cys Ser Gln  
180 185 190  
Phe Ala Ile Pro Ser Leu Cys His Tyr Ala Phe Pro Tyr Cys Asp Glu  
195 200 205  
Thr Ser Ser Val Pro Lys Pro Arg Asp Leu Cys Arg Asp Glu Cys Glu  
210 215 220  
Val Leu Glu Asn Val Leu Cys Gln Thr Glu Tyr Ile Phe Ala Arg Ser  
225 230 235 240  
Asn Pro Met Ile Leu Met Arg Leu Lys Leu Pro Asn Cys Glu Asp Leu  
245 250 255  
Pro Gln Pro Glu Ser Pro Glu Ala Ala Asn Cys Ile Arg Ile Gly Ile  
260 265 270  
Pro Met Ala Asp Pro Ile Asn Lys Asn His Lys Cys Tyr Asn Ser Thr



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Val | Asp | Tyr | Arg | Gly | Thr | Val | Ser | Val | Thr | Lys | Ser | Gly | Arg | Gln |  |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |  |
| Cys | Gln | Pro | Trp | Asn | Ser | Gln | Tyr | Pro | His | Thr | His | Ser | Phe | Thr | Ala |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| Leu | Arg | Phe | Pro | Glu | Leu | Asn | Gly | Gly | His | Ser | Tyr | Cys | Arg | Asn | Pro |  |
| 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Asn | Gln | Lys | Glu | Ala | Pro | Trp | Cys | Phe | Thr | Leu | Asp | Glu | Asn | Phe |  |
| 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |     |     |     |  |
| Lys | Ser | Asp | Leu | Cys | Asp | Ile | Pro | Ala | Cys | Asp | Ser | Lys | Asp | Ser | Lys |  |
| 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Lys | Asn | Lys | Met | Glu | Ile | Leu | Tyr | Ile | Leu | Val | Pro | Ser | Val | Ala |  |
| 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |  |
| Ile | Pro | Leu | Ala | Ile | Ala | Phe | Leu | Phe | Phe | Phe | Ile | Cys | Val | Cys | Arg |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Asn | Asn | Gln | Lys | Ser | Ser | Ser | Pro | Pro | Val | Gln | Arg | Gln | Pro | Lys | Pro |  |
| 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |     |     |     |     |  |
| Val | Arg | Gly | Gln | Asn | Val | Glu | Met | Ser | Met | Leu | Asn | Ala | Tyr | Lys | Pro |  |
| 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |     |     |     |  |
| Lys | Ser | Lys | Ala | Lys | Glu | Leu | Pro | Leu | Ser | Ala | Val | Arg | Phe | Met | Glu |  |
| 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Leu | Gly | Glu | Cys | Thr | Phe | Gly | Lys | Ile | Tyr | Lys | Gly | His | Leu | Tyr |  |
| 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Pro | Gly | Met | Asp | His | Ala | Gln | Leu | Val | Ala | Ile | Lys | Thr | Leu | Lys |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |  |
| Asp | Tyr | Asn | Asn | Pro | Gln | Gln | Trp | Thr | Glu | Phe | Gln | Gln | Glu | Ala | Ser |  |
| 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Met | Ala | Glu | Leu | His | His | Pro | Asn | Ile | Val | Cys | Leu | Leu | Gly | Ala |  |
| 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |     |     |     |  |
| Val | Thr | Gln | Glu | Gln | Pro | Val | Cys | Met | Leu | Phe | Glu | Tyr | Met | Asn | Gln |  |
| 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Asp | Leu | His | Glu | Phe | Leu | Ile | Met | Arg | Ser | Pro | His | Ser | Asp | Val |  |
| 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Cys | Ser | Ser | Asp | Glu | Asp | Gly | Thr | Val | Lys | Ser | Ser | Leu | Asp | His |  |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |  |
| Gly | Asp | Phe | Leu | His | Ile | Ala | Ile | Gln | Ile | Ala | Ala | Gly | Met | Glu | Tyr |  |
| 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Ser | Ser | His | Phe | Phe | Val | His | Lys | Asp | Leu | Ala | Ala | Arg | Asn | Ile |  |
| 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Ile | Gly | Glu | Gln | Leu | His | Val | Lys | Ile | Ser | Asp | Leu | Gly | Leu | Ser |  |
| 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |     |     |  |
| Arg | Glu | Ile | Tyr | Ser | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Arg | Val | Gln | Ser | Lys | Ser | Ser |  |
| 610 |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Pro | Ile | Arg | Trp | Met | Pro | Pro | Glu | Ala | Ile | Met | Tyr | Gly | Lys | Phe |  |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     |     | 640 |  |
| Ser | Ser | Asp | Ser | Asp | Ile | Trp | Ser | Phe | Gly | Val | Val | Leu | Trp | Glu | Ile |  |
| 645 |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |     |     |     |     |  |
| Phe | Ser | Phe | Gly | Leu | Gln | Pro | Tyr | Tyr | Gly | Phe | Ser | Asn | Gln | Glu | Val |  |
| 660 |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     | 670 |     |     |     |     |     |  |
| Ile | Glu | Met | Val | Arg | Lys | Arg | Gln | Leu | Leu | Pro | Cys | Ser | Glu | Asp | Cys |  |



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Pro | Arg | Met | Tyr | Ser | Leu | Met | Thr | Glu | Cys | Trp | Asn | Glu | Ile | Pro |  |
| 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Arg | Arg | Pro | Arg | Phe | Lys | Asp | Ile | His | Val | Arg | Leu | Arg | Ser | Trp |  |
| 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     |     | 720 |  |
| Glu | Gly | Leu | Ser | Ser | His | Thr | Ser | Ser | Thr | Thr | Pro | Ser | Gly | Gly | Asn |  |
| 725 |     |     |     |     | 730 |     |     |     |     | 735 |     |     |     |     |     |  |
| Ala | Thr | Thr | Gln | Thr | Thr | Ser | Leu | Ser | Ala | Ser | Pro | Val | Ser | Asn | Leu |  |
| 740 |     |     |     |     | 745 |     |     |     |     | 750 |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Asn | Pro | Arg | Phe | Pro | Asn | Tyr | Met | Phe | Pro | Ser | Gln | Gly | Ile | Thr |  |
| 755 |     |     |     |     | 760 |     |     |     |     | 765 |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Gln | Gly | Gln | Ile | Ala | Gly | Phe | Ile | Gly | Pro | Ala | Ile | Pro | Gln | Asn |  |
| 770 |     |     |     |     | 775 |     |     |     |     | 780 |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Arg | Phe | Ile | Pro | Ile | Asn | Gly | Tyr | Pro | Ile | Pro | Pro | Gly | Tyr | Ala |  |
| 785 |     |     |     |     | 790 |     |     |     |     | 795 |     |     |     |     | 800 |  |
| Ala | Phe | Pro | Ala | Ala | His | Tyr | Gln | Pro | Ala | Gly | Pro | Pro | Arg | Val | Ile |  |
| 805 |     |     |     |     | 810 |     |     |     |     | 815 |     |     |     |     |     |  |
| Gln | His | Cys | Pro | Pro | Pro | Lys | Ser | Arg | Ser | Pro | Ser | Ser | Ala | Ser | Gly |  |
| 820 |     |     |     |     | 825 |     |     |     |     | 830 |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Thr | Ser | Thr | Gly | His | Val | Ala | Ser | Leu | Pro | Ser | Ser | Gly | Ser | Asn |  |
| 835 |     |     |     |     | 840 |     |     |     |     | 845 |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Glu | Ala | Asn | Val | Pro | Leu | Leu | Pro | His | Met | Ser | Ile | Pro | Asn | His |  |
| 850 |     |     |     |     | 855 |     |     |     |     | 860 |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Gly | Gly | Met | Gly | Ile | Thr | Val | Phe | Gly | Asn | Lys | Ser | Gln | Lys | Pro |  |
| 865 |     |     |     |     | 870 |     |     |     |     | 875 |     |     |     |     | 880 |  |
| Tyr | Lys | Ile | Asp | Ser | Lys | Gln | Ser | Ser | Leu | Leu | Gly | Asp | Ser | His | Ile |  |
| 885 |     |     |     |     | 890 |     |     |     |     | 895 |     |     |     |     |     |  |
| His | Gly | His | Thr | Glu | Ser | Met | Ile | Ser | Ala | Glu | Val |     |     |     |     |  |
| 900 |     |     |     |     | 905 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 107  
<211> 36  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 間隔子(IgG4絞鏈)

<400> 107  
gaatctaagt acggaccgcc ctgccccct tgccct 36

<210> 108  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列



<220>

<223> 合成

<220>

<223> 間隔子(IgG4絞鏈)

<400> 108

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro  
1 5 10

<210> 109

<211> 10

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 共同 CDR-H3

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa = V或D

<220>

<221> VARIANT

<222> 3

<223> Xaa = S或N

<220>

<221> VARIANT

<222> 5

<223> Xaa = D或E

<220>

<221> VARIANT

<222> 6

<223> Xaa = Y或A

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa = F或Y

<220>

<221> VARIANT

<222> 8

<223> Xaa = F或空

<220>



<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> Xaa = I或Y

<400> 109  
Xaa Ser Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Asp Xaa  
1 5 10

<210> 110  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 共同CDR-H3

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 2  
<223> Xaa = S、N或R

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 3  
<223> Xaa = N或G

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4  
<223> Xaa = Y、G或S

<400> 110  
Val Xaa Xaa Xaa Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5 10

<210> 111  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 4GS連接子

<400> 111  
Gly Gly Gly Gly Ser



15

<210> 112  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 3GS連接子

<400> 112  
Gly Gly Gly Ser  
1

<210> 113  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 連接子

<400> 113  
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Glu Gly Ser Thr  
15105  
Lys Gly

<210> 114  
<211> 118  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 VH

<400> 114  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala  
15105  
Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr  
202530  
Glu Met His Trp Val Ile Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile



354045

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe

505560

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65707580

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

859095

Thr Gly Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 115

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<223> 2A2 VL

<400> 115

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Ile Met Ser Thr Thr Val Gly

151015

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Ala

202530

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

354045

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

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Met Gln Ser

65707580

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr

859095

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 116

<211> 5

<212> PRT

<213> 小家鼠

<220>

<223> 2A2 CDR-H1

<400> 116

Asp Tyr Glu Met His

15



<210> 117  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 CDR-H2

<400> 117  
Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Lys Phe Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 118  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 CDR-H3

<400> 118  
Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ser Phe Thr Tyr  
1 5

<210> 119  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 CDR-L1

<400> 119  
Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Ala Val Ala  
1 5 10

<210> 120  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 CDR-L2

<400> 120



Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr  
1 5

<210> 121  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> 小家鼠

<220>  
<223> 2A2 CDR-L3

<400> 121  
Gln Gln Tyr Asp Ile Tyr Pro Tyr Thr  
1 5

<210> 122  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化VH

<400> 122  
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr  
20 25 30  
Asn Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
50 55 60  
Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val  
65 70 75 80  
Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Leu Val  
100 105 110  
Thr Val Ser Ser  
115

<210> 123  
<211> 116  
<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化VH

<400> 123

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

<210> 124

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化VH

<400> 124

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



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |  |
| Ala | Arg | Gly | Trp | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | His | Gly | Thr | Leu | Val |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |
| Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 125  
<211> 116  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化VH

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

<210> 126  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化VL

<400> 126  
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly



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

<210> 127  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 127 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp       | Val | Val | Met | Thr | Gln | Ser | Pro | Leu | Ser | Leu | Pro | Val | Thr | Leu | Gly |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gln       | Pro | Ala | Ser | Ile | Ser | Cys | Arg | Ala | Ser | Lys | Ser | Ile | Ser | Lys | Tyr |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Leu       | Ala | Trp | Tyr | Gln | Gln | Lys | Pro | Gly | Lys | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu | Ile |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Tyr       | Ser | Gly | Ser | Thr | Leu | Gln | Ser | Gly | Ile | Pro | Pro | Arg | Phe | Ser | Gly |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Ser       | Gly | Tyr | Gly | Thr | Asp | Phe | Thr | Leu | Thr | Ile | Asn | Asn | Ile | Glu | Ser |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Glu       | Asp | Ala | Ala | Tyr | Tyr | Phe | Cys | Gln | Gln | His | Asp | Glu | Ser | Pro | Tyr |
|           |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Thr       | Phe | Gly | Glu | Gly | Thr | Lys | Val | Glu | Ile | Lys |     |     |     |     |     |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |

<210> 128  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化VL



<400> 128  
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly  
1 5 10 15  
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser  
65 70 75 80  
Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 129  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化VL

<400> 129  
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly  
1 5 10 15  
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr  
20 25 30  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
35 40 45  
Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Pro Arg Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Ile Glu Ser  
65 70 75 80  
Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Phe Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr  
85 90 95  
Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys  
100 105

<210> 130  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 人工序列



<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H1

<400> 130

Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr Asn Ile His Trp Val Arg Gln  
1 5 10 15

<210> 131

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H2

<400> 131

Gly Ser Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser Ser Tyr Asn Gln Lys Phe  
1 5 10 15  
Lys Asp

<210> 132

<211> 23

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H3

<400> 132

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly His Gly  
1 5 10 15  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
20

<210> 133

<211> 8

<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H1

<400> 133

Gly Tyr Ala Phe Thr Ala Tyr Asn  
1 5

<210> 134

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H2

<400> 134

Phe Asp Pro Tyr Asp Gly Gly Ser  
1 5

<210> 135

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 99961人類化CDR-H3

<400> 135

Gly Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
1 5

<210> 136

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列



<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化CDR-L1

<400> 136  
Cys Arg Ala Ser Lys Ser Ile Ser Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr  
1 5 10

<210> 137  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化CDR-L2

<400> 137  
Leu Leu Ile Tyr Ser Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly  
1 5 10

<210> 138  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化CDR-L3

<400> 138  
Cys Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr Thr Phe Gly Glu Gly Thr Lys  
1 5 10 15

<210> 139  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成



<220>  
<223> 99961人類化CDR-L1

<400> 139  
Lys Ser Ile Ser Lys Tyr  
1 5

<210> 140  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化CDR-L2

<400> 140  
Ser Gly Ser  
1

<210> 141  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> 99961人類化CDR-L3

<400> 141  
Gln Gln His Asp Glu Ser Pro Tyr  
1 5

<210> 142  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>



<223> 絞鏈-CH3間隔子

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 142 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu       | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Gly | Gln | Pro | Arg |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
| Glu       | Pro | Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Asn       | Gln | Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Ile       | Ala | Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |
| Thr       | Thr | Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser |  |  |
| 65        |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |  |
| Arg       | Leu | Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser |  |  |
|           |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |  |
| Cys       | Ser | Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Leu       | Ser | Leu | Ser | Leu | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|           |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |

<210> 143

<211> 229

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<220>

<223> 絞鏈-CH2-CH3間隔子

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 143 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu       | Ser | Lys | Tyr | Gly | Pro | Pro | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Phe |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
| Leu       | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Leu       | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Ser       | Gln | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Gln | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu       | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Phe | Asn | Ser |  |  |
| 65        |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |  |
| Thr       | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |  |  |
|           |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |  |
| Asn       | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Gly | Leu | Pro | Ser |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Ser       | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |
| Gln       | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Gln | Glu | Glu | Met | Thr | Lys | Asn | Gln |  |  |



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala |     |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     |     | 160 |  |
| Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr |     |  |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Arg | Leu |     |  |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |  |
| Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Glu | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser |     |  |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Met | His | Glu | Ala | Leu | His | Asn | His | Tyr | Thr | Gln | Lys | Ser | Leu | Ser |     |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Ser | Leu | Gly | Lys |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| 225 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 144  
<211> 282  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> IgD-絞鏈-Fc

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| <400> 144 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Arg       | Trp | Pro | Glu | Ser | Pro | Lys | Ala | Gln | Ala | Ser | Ser | Val | Pro | Thr | Ala |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |
| Gln       | Pro | Gln | Ala | Glu | Gly | Ser | Leu | Ala | Lys | Ala | Thr | Thr | Ala | Pro | Ala |  |
| 20        |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     | 30  |     |     |     |  |
| Thr       | Thr | Arg | Asn | Thr | Gly | Arg | Gly | Gly | Glu | Glu | Lys | Lys | Lys | Glu | Lys |  |
| 35        |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Glu       | Lys | Glu | Glu | Gln | Glu | Glu | Arg | Glu | Thr | Lys | Thr | Pro | Glu | Cys | Pro |  |
| 50        |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser       | His | Thr | Gln | Pro | Leu | Gly | Val | Tyr | Leu | Leu | Thr | Pro | Ala | Val | Gln |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Asp       | Leu | Trp | Leu | Arg | Asp | Lys | Ala | Thr | Phe | Thr | Cys | Phe | Val | Val | Gly |  |
| 85        |     |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |  |
| Ser       | Asp | Leu | Lys | Asp | Ala | His | Leu | Thr | Trp | Glu | Val | Ala | Gly | Lys | Val |  |
| 100       |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |     |  |
| Pro       | Thr | Gly | Gly | Val | Glu | Glu | Gly | Leu | Leu | Glu | Arg | His | Ser | Asn | Gly |  |
| 115       |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Ser       | Gln | Ser | Gln | His | Ser | Arg | Leu | Thr | Leu | Pro | Arg | Ser | Leu | Trp | Asn |  |
| 130       |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |     |     |     |  |
| Ala       | Gly | Thr | Ser | Val | Thr | Cys | Thr | Leu | Asn | His | Pro | Ser | Leu | Pro | Pro |  |
| 145       |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
| Gln       | Arg | Leu | Met | Ala | Leu | Arg | Glu | Pro | Ala | Ala | Gln | Ala | Pro | Val | Lys |  |
| 165       |     |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |  |
| Leu       | Ser | Leu | Asn | Leu | Leu | Ala | Ser | Ser | Asp | Pro | Pro | Glu | Ala | Ala | Ser |  |
| 180       |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |     |     |  |
| Trp       | Leu | Leu | Cys | Glu | Val | Ser | Gly | Phe | Ser | Pro | Pro | Asn | Ile | Leu | Leu |  |
| 195       |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |



Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala Pro  
210 215 220  
Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Gly Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp Ser  
225 230 235 240  
Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr Thr  
245 250 255  
Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Arg  
260 265 270  
Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His  
275 280

<210> 145  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD28，寄存編號P10747

<400> 145  
Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu  
1 5 10 15  
Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val  
20 25

<210> 146  
<211> 66  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD28，寄存編號P10747

<400> 146  
Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser Asn  
1 5 10 15  
Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu  
20 25 30  
Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly  
35 40 45  
Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe  
50 55 60  
Trp Val  
65

<210> 147  
<211> 41



<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD28，寄存編號P10747

<400> 147  
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
1 5 10 15  
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro  
20 25 30  
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser  
35 40

<210> 148  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD28，LL變爲GG

<400> 148  
Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr  
1 5 10 15  
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro  
20 25 30  
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser  
35 40

<210> 149  
<211> 42  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 4-1BB，寄存編號Q07011.1

<400> 149  
Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met  
1 5 10 15  
Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe  
20 25 30  
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu  
35 40

<210> 150



<211> 112  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD3 ζ

<400> 150  
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly  
1 5 10 15  
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr  
20 25 30  
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
35 40 45  
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
50 55 60  
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
65 70 75 80  
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
85 90 95  
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
100 105 110

<210> 151  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD3 ζ

<400> 151  
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Glu Pro Pro Ala Tyr Gln Gln Gly  
1 5 10 15  
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr  
20 25 30  
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
35 40 45  
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
50 55 60  
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
65 70 75 80  
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
85 90 95  
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
100 105 110

<210> 152



<211> 112  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> CD3 ζ

<400> 152  
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Lys Gln Gly  
1 5 10 15  
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr  
20 25 30  
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys  
35 40 45  
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys  
50 55 60  
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg  
65 70 75 80  
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala  
85 90 95  
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg  
100 105 110

<210> 153  
<211> 24  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成

<220>  
<223> T2A

<400> 153  
Leu Glu Gly Gly Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp  
1 5 10 15  
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Arg  
20

<210> 154  
<211> 357  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 合成



<220>

<223> tEGFR

<400> 154

Met Leu Leu Leu Val Thr Ser Leu Leu Leu Cys Glu Leu Pro His Pro  
1 5 10 15  
Ala Phe Leu Leu Ile Pro Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly  
20 25 30  
Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe  
35 40 45  
Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala  
50 55 60  
Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu  
65 70 75 80  
Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile  
85 90 95  
Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu  
100 105 110  
Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala  
115 120 125  
Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu  
130 135 140  
Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr  
145 150 155 160  
Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys  
165 170 175  
Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly  
180 185 190  
Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu  
195 200 205  
Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys  
210 215 220  
Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu  
225 230 235 240  
Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met  
245 250 255  
Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala  
260 265 270  
His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val  
275 280 285  
Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His  
290 295 300  
Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro  
305 310 315 320  
Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala  
325 330 335  
Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly  
340 345 350  
Ile Gly Leu Phe Met  
355



<210> 155  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 CDR-H1

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 155  
Xaa Arg Leu Asp Glu  
1 5

<210> 156  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V128 CDR-H1

<400> 156  
Thr Phe Trp Met Ser  
1 5

<210> 157  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V71 CDR-H1

<400> 157  
Thr Ser Ala Met Ser  
1 5

<210> 158  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系V86、V278、V365 CDR-H1

<400> 158  
Ser Tyr Ala Met Ser  
1 5

<210> 159  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V316 CDR-H1

<400> 159  
Arg Thr Trp Met Ser  
1 5

<210> 160  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V331、V345 CDR-H1

<400> 160  
Gly Tyr Tyr Trp Ser  
1 5

<210> 161  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V355 CDR-H1

<400> 161  
Ser Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 162  
<211> 5  
<212> PRT



<213> 智人

<220>

<223> 純系V420、V282 CDR-H1

<400> 162

Ser Tyr Trp Met Ser  
1 5

<210> 163

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V336 CDR-H1

<400> 163

Ser Tyr Ala Met His  
1 5

<210> 164

<211> 19

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系461、V68、V102、V181 CDR-H2

<400> 164

Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala Ser  
1 5 10 15  
Val Lys Gly

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V71 CDR-H2

<400> 165

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



<210> 166  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V86、V278、V365 CDR-H2

<400> 166  
Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 167  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V316 CDR-H2

<400> 167  
Ser Ile Asn Asp Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 168  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V331 CDR-H2

<400> 168  
Lys Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1 5 10 15

<210> 169  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V355 CDR-H2



<400> 169  
Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15  
Gly

<210> 170  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V282、V420 CDR-H2

<400> 170  
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys  
1 5 10 15  
Gly

<210> 171  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V397 CDR-H2

<400> 171  
Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala Pro  
1 5 10 15  
Leu Lys Gly

<210> 172  
<211> 16  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V345 CDR-H2

<400> 172  
Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser  
1 5 10 15

<210> 173  
<211> 16  
<212> PRT



<213> 智人

<220>

<223> 純系V336 CDR-H2

<220>

<221> VARIANT

<222> 15

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 173

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Ile | Ser | Tyr | Asp | Gly | Ser | Thr | Asn | Tyr | Asn | Pro | Ser | Leu | Xaa | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |

<210> 174

<211> 14

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V336 CDR-H3

<220>

<221> VARIANT

<222> 7

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 174

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Tyr | Gly | Tyr | Asp | Tyr | Xaa | Asp | Phe | Gly | Trp | Phe | Asp | Pro |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     |

<210> 175

<211> 122

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系7 VH

<400> 175

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Ile | Thr | Leu | Lys | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |     |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Trp | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Arg | Ile | Arg | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |
|     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |



Leu Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 176  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 VH

<400> 176  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 177  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系16 VH

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4、11  
<223> Xaa =任何胺基酸



<400> 177  
Arg Ser Pro Xaa Arg Ser Leu Gly Glu Ala Xaa Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Gly Ser Ala Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 178  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 VH

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 31  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 178  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gln Xaa Arg  
20 25 30  
Leu Asp Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120



<210> 179  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V18 VH

<400> 179  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 180  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 VH

<400> 180  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp



100105110

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 181

<211> 122

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系40 VH

<400> 181

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

151015

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

202530

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

354045

Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala

505560

Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr

65707580

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

859095

Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp

100105110

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 182

<211> 119

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系350、305、366 VH

<400> 182

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

151015

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

202530

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

354045

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

505560

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



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| 65  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80 |
| Leu | Gln | Met | Asn | Arg | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |    |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |    |
| Ala | Lys | Val | Ser | Asn | Tyr | Glu | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp | Ala | Gln | Gly |    |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |    |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |

<210> 183  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20、43 VH

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| <400> | 183 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln   | Val | Thr | Leu | Lys | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |  |
| 1     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser   | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |  |
|       |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Trp   | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
|       | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |  |
| Gly   | Arg | Ile | Lys | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |  |
|       | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |
| Pro   | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Thr |  |
| 65    |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |
| Leu   | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |
|       |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |
| Tyr   | Cys | Ala | Arg | Asp | Phe | Gly | Arg | Trp | Ser | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp |  |
|       |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |  |
| Ser   | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |  |
|       |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 184  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20、43 VH

|       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| <400> | 184 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Glu   | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |  |
| 1     |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ser   | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |  |
|       |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |  |
| Trp   | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Arg | Ile | Lys | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |  |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Thr |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Leu | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |
| Tyr | Cys | Ala | Arg | Asp | Phe | Gly | Arg | Trp | Ser | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp |  |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |  |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |

<210> 185  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 VH

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| <400> 185 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln       | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Arg |  |
| 1         |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |     |     |  |
| Ser       | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Thr | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Gly | Asp | Tyr |  |
| 20        |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ala       | Met | Ser | Trp | Phe | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |
| 35        |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gly       | Phe | Ile | Arg | Ser | Lys | Ala | Tyr | Gly | Gly | Thr | Thr | Glu | Tyr | Ala | Ala |  |
| 50        |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser       | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Ser | Ile |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Ala       | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |
| 85        |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |
| Tyr       | Cys | Ala | Lys | Asp | Phe | Glu | Val | Arg | Glu | Ala | His | Leu | Ser | Tyr | Phe |  |
| 100       |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |
| Asp       | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |  |
| 115       |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |

<210> 186  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 VH

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 186 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu       | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Arg |



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

<210> 187  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V9 VH

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <400> 187 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln       | Val | Thr | Leu | Lys | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser       | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |
| Trp       | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Glu | Leu | Glu | Trp | Val |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |
| Gly       | Arg | Ile | Lys | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |     |     |
| Pro       | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Lys | Thr |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Leu       | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |
|           |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Tyr       | Cys | Ala | Arg | Gly | Ser | Asn | Glu | Arg | Phe | Leu | Glu | Trp | Leu | Asn | Phe |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |
| Asp       | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |
|           |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |

<210> 188  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>



<223> 純系V128 VH

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 188 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu       | Val | Gln | Leu | Leu | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Val | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
| Ser       | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Asp | Thr | Phe |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Trp       | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Gly       | Arg | Ile | Lys | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |
| Pro       | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Thr |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |  |
| Leu       | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |  |
|           |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |  |
| Tyr       | Cys | Ala | Arg | Asp | Phe | Gly | Arg | Trp | Ser | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Ser       | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |

<210> 189

<211> 125

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V68 VH

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 189 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gln       | Ile | Thr | Leu | Lys | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Arg |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
| Ser       | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Thr | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Gly | Asp | Tyr |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
| Ala       | Met | Ser | Trp | Phe | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Gly       | Phe | Ile | Arg | Ser | Lys | Ala | Tyr | Gly | Gly | Thr | Thr | Glu | Tyr | Ala | Ala |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |
| Ser       | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Ser | Ile |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |     |  |  |
| Ala       | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |  |
|           |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |  |  |
| Tyr       | Cys | Ala | Lys | Asp | Phe | Glu | Val | Arg | Gly | Ala | His | Leu | Ser | Tyr | Phe |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Asp       | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |

<210> 190

<211> 123



<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V71 VH

<400> 190  
Gln Val Gln Leu Val 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 Thr Ser  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Thr Ile Ser Thr Asp Gly Ala Thr Thr Trp Tyr Ala Asp Ser Val  
50 55 60  
Arg Gly Arg Phe Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Thr Gly Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Val Leu Arg Ser Gly Phe Leu Glu Trp Asn Leu Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 191  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V86 VH

<400> 191  
Gln 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  
Ala 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 Val Ile Phe Gly Val Val Asn Ile Pro Asp Tyr Trp Gly Gln  
100 105 110  
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120



<210> 192  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V224 VH

<400> 192  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ser Leu Leu Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 193  
<211> 127  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V163 VH

<400> 193  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95



Tyr Cys Ala Arg Gln Gly Asp Ser Ser Ser Trp Tyr Val Glu Val Tyr  
100 105 110  
Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 194  
<211> 126  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V95 VH

<400> 194  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Lys Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Gly Ser Gly Glu Leu Arg Phe Leu Glu Ser Tyr Tyr  
100 105 110  
Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 195  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V102 VH

<400> 195  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
50 55 60



Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile  
65 70 75 80  
Ala Tyr Leu Gln Met Asp Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Lys Val Gly Pro Ser Trp Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 196  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V181 VH

<400> 196  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Phe Ile Arg Ser Lys Ala Tyr Gly Gly Thr Thr Glu Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ile  
65 70 75 80  
Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Lys Asp Phe Glu Val Arg Glu Ala His Leu Ser Tyr Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 197  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V312 VH

<400> 197  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Arg Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30



Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Thr Ser Arg Gly Arg Phe Leu Glu Trp Leu Leu Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 198  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V316 VH

<400> 198  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Leu Thr Phe Ser Arg Thr  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Ser Ile Asn Asp Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Arg Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Val Asp Ser Glu Arg Phe Leu Glu Trp Tyr Tyr Phe Asp Tyr  
100 105 110  
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 199  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V331 VH

<400> 199



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

<210> 200

<211> 121

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V278 VH

<400> 200

Gln Ile Thr Leu Lys 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  
Ala 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 Lys Glu Arg Ser Arg Trp Gly Asp Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly  
100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 201

<211> 118

<212> PRT

<213> 智人



<220>  
<223> 純系V355 VH

<400> 201  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser  
1 5 10 15  
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met  
35 40 45  
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60  
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
65 70 75 80  
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Ile Tyr Pro Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr  
100 105 110  
Met Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 202  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V357 VH

<400> 202  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Met Val Gly Ala Trp Leu Val Leu Ser Tyr Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 203



<211> 119  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V282 VH

<400> 203  
Glu Val Gln Leu Val 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Arg Val Arg Gly Ser Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115

<210> 204  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V365 VH

<400> 204  
Gln Val Gln Leu Val 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  
Ala 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 Lys Gly Ile Gly Tyr Ser Ser Ser Trp Tyr Glu Ile Trp Thr Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser



115

120

125

<210> 205  
<211> 125  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V397 VH

<400> 205  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Leu Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Ala Lys Gly Leu Trp Phe Gly Glu Ser Tyr Tyr Phe  
100 105 110  
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120 125

<210> 206  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V420 VH

<400> 206  
Gln Val Gln Leu Val 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 Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |  |
| Ala | Arg | Val | Asn | Gly | Gly | Glu | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln | Gly |  |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |
| Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |

<210> 207  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V345 VH

<400> 207  
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu  
1 5 10 15  
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr  
20 25 30  
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile  
35 40 45  
Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys  
50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
65 70 75 80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Arg Gly Pro Leu Arg Pro Gln Lys Val Leu Pro Phe Gln Ile Gly Ala  
100 105 110  
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 208  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V336 VH

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 64  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 208  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15



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

<210> 209  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V336 VH

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 64、104  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 209  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr  
20 25 30  
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Xaa  
50 55 60  
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu  
65 70 75 80  
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala  
85 90 95  
Arg Val Tyr Gly Tyr Asp Tyr Xaa Asp Phe Gly Trp Phe Asp Pro Trp  
100 105 110  
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser  
115 120

<210> 210  
<211> 11



<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系7 CDR-L1

<400> 210  
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys  
1 5 10

<210> 211  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 CDR-L1

<400> 211  
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His  
1 5 10

<210> 212  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系16 CDR-L1

<400> 212  
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 213  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 CDR-L1

<400> 213  
Pro Arg Arg Gln Pro Gln Lys Thr Ile Met Gln  
1 5 10



<210> 214  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V18 CDR-L1

<400> 214  
Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Asn Val His  
1 5 10

<210> 215  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 CDR-L1

<400> 215  
Thr Arg Ser Ser Gly Asn Ile Ala Ser Asn Phe Val Gln  
1 5 10

<210> 216  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系350 CDR-L1

<400> 216  
Thr Arg Ser Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln  
1 5 10

<210> 217  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 CDR-L1

<400> 217  
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp Leu Ala  
1 5 10



<210> 218  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系305 CDR-L1

<400> 218  
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Thr Ser Val His  
1 5 10

<210> 219  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系366 CDR-L1

<400> 219  
Ser Gly Ser Arg Phe Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Asn  
1 5 10

<210> 220  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 CDR-L1

<400> 220  
Gly Gly Asn Arg Ile Gly Thr Lys Ala Val His  
1 5 10

<210> 221  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系7 CDR-L2

<400> 221



Gln Asp Ser Lys Arg Pro Ser  
1 5

<210> 222  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 CDR-L2

<400> 222  
Asp Glu Ser Asp Arg Pro Ser  
1 5

<210> 223  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系16 CDR-L2

<400> 223  
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser  
1 5

<210> 224  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 CDR-L2

<400> 224  
Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser  
1 5

<210> 225  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V18 CDR-L2



<400> 225  
Asp Asp Asp Asn Arg Pro Ser  
1 5

<210> 226  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 CDR-L2

<400> 226  
Glu Asp Thr Gln Arg Pro Ser  
1 5

<210> 227  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系350 CDR-L2

<400> 227  
Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser  
1 5

<210> 228  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 CDR-L2

<400> 228  
Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser  
1 5

<210> 229  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人



<220>  
<223> 純系305 CDR-L2

<400> 229  
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser  
1 5

<210> 230  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系366 CDR-L2

<400> 230  
Ser Asn Asn Gln Arg Pro Ser  
1 5

<210> 231  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 CDR-L2

<400> 231  
Asp Asp Thr Asp Arg Pro Ser  
1 5

<210> 232  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V18 CDR-L3

<400> 232  
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Arg His Val Val  
1 5 10

<210> 233  
<211> 9  
<212> PRT



<213> 智人

<220>

<223> 純系7 CDR-L3

<220>

<221> VARIANT

<222> 1

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 233

Xaa Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val  
1 5

<210> 234

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系7 VL

<220>

<221> VARIANT

<222> (86)...(88)

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 234

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

<210> 235

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人



<220>

<223> 純系7 VL

<220>

<221> VARIANT

<222> (86)...(87)

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 235

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

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系81 VL

<220>

<221> VARIANT

<222> 65、85、92、93、94、95

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 236

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



85

90

95

Leu Cys Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100105

<210> 237  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 VL

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 65、85  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 237  
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln  
15  
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val  
202530  
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr  
354045  
Asp Glu Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser  
505560  
Xaa Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly  
65707580  
Asp Glu Ala Asp Xaa Leu Leu Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His  
859095  
Tyr Val Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu  
100105

<210> 238  
<211> 88  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系16 VL

<400> 238  
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly  
15  
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr  
202530  
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile  
354045



Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ser His Gln Gly Phe Ser Gly  
50 55 60  
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro  
65 70 75 80  
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys  
85

<210> 239  
<211> 87  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系65 VL

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 87  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 239  
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Thr  
1 5 10 15  
Asp Ser Gln Asp His Met Pro Arg Arg Gln Pro Gln Lys Thr Ile Met  
20 25 30  
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ala Leu Val Ile Tyr  
35 40 45  
Gly Lys Asn Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser  
50 55 60  
Thr Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu  
65 70 75 80  
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Xaa  
85

<210> 240  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系V18 VL

<400> 240  
Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys Thr Ala  
1 5 10 15  
Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Leu Gly Ser Lys Asn Val His Trp  
20 25 30  
Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Asp Asp



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Asp | Asn | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Glu | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser | Asn | Ser |  |  |  |  |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Gly | Asn | Thr | Ala | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Arg | Val | Glu | Ala | Gly | Asp | Glu |  |  |  |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |
| Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Val | Trp | Asp | Ser | Ser | Ser | Arg | His | Val | Val |  |  |  |  |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |

<210> 241  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 VL

<400> 241

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

<210> 242  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系350 VL

<400> 242

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Pro | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | His | Ser | Val | Ser | Glu | Ser | Pro | Gly | Lys |
| 1   |     | 5   |     | 10  |     | 15  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Thr | Ile | Ser | Cys | Thr | Arg | Ser | Ser | Gly | Ser | Ile | Ala | Ser | Asn |
| 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |
| Tyr | Val | Gln | Trp | Tyr | Gln | Gln | Arg | Pro | Gly | Ser | Ala | Pro | Thr | Thr | Val |



354045

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

505560

Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly

65707580

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

859095

Ser Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100105110

<210> 243

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系20 VL

<400> 243

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

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp

202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

354045

His Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro

65707580

Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Pro Pro Ala

859095

Gln Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 244

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系20 VL

<400> 244

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

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp

202530

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile



354045

His Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro

65707580

Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu

859095

Ser Phe Gly Glu Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 245

<211> 110

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系43 VL

<400> 245

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln

151015

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

202530

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

354045

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

505560

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Gly His Gln Trp Ala Pro

65707580

Gly Pro Arg Met Arg Leu Ile Ile Thr Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu

859095

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

100105110

<210> 246

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系305 VL

<400> 246

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

151015

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

202530

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Asp | Asp | Ser | Asp | Arg | Pro | Ser | Gly | Ile | Pro | Glu | Arg | Phe | Ser | Gly | Ser |  |  |  |  |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Asn | Ser | Gly | Asn | Thr | Ala | Thr | Leu | Thr | Ile | Ser | Arg | Val | Glu | Ala | Gly |  |  |  |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |
| Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Gln | Val | Trp | Asp | Asn | Asp | Ser | Asp | His |  |  |  |  |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Arg | Val | Phe | Gly | Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |     |     |  |  |  |  |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |

<210> 247  
<211> 110  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系366 VL

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|
| <400> 247 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Gln       | Ser | Val | Leu | Thr | Gln | Pro | Pro | Ser | Val | Pro | Gly | Thr | Pro | Gly | Gln |  |  |  |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Arg       | Val | Thr | Ile | Thr | Cys | Ser | Gly | Ser | Arg | Phe | Asn | Ile | Gly | Ser | Asn |  |  |  |  |  |
| 20        |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Thr       | Val | Asn | Trp | Tyr | Gln | Gln | Leu | Pro | Gly | Thr | Ala | Pro | Lys | Leu | Leu |  |  |  |  |  |
| 35        |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Ile       | Tyr | Ser | 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 | Gln |  |  |  |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |  |  |
| Ser       | Glu | Asp | Glu | Ala | Asp | Tyr | Tyr | Cys | Ala | Ala | Trp | Asp | Asp | Ser | Leu |  |  |  |  |  |
| 85        |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |
| Asn       | Gly | Tyr | Val | Phe | Gly | Thr | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |  |  |  |  |  |
| 100       |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |

<210> 248  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 VL

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 69  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 248



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

<210> 249  
<211> 228  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系7 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (208)...(210)  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 249  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Leu Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln  
115 120 125  
Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys  
130 135 140  
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys  
145 150 155 160



Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro  
165 170 175  
Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala  
180 185 190  
Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Xaa  
195 200 205  
Xaa Xaa Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
210 215 220  
Leu Thr Val Leu  
225

<210> 250  
<211> 228  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系7 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (208)...(209)  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 250  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Arg Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Leu Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln  
115 120 125  
Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys  
130 135 140  
Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys  
145 150 155 160  
Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ser Lys Arg Pro  
165 170 175  
Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala  
180 185 190



Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Xaa  
195 200 205  
Xaa Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys  
210 215 220  
Leu Thr Val Leu  
225

<210> 251  
<211> 230  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 187、207、214、215、216、217  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 251  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln  
115 120 125  
Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys  
130 135 140  
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys  
145 150 155 160  
Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr Asp Glu Ser Asp Arg Pro  
165 170 175  
Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Xaa Ser Gly Asn Thr Ala  
180 185 190  
Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Xaa Leu  
195 200 205  
Leu Ser Gly Val Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Leu Cys Phe Gly Ser Gly  
210 215 220



Thr Lys Leu Thr Val Leu  
225 230

<210> 252  
<211> 230  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系81 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 187、207  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 252  
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln  
115 120 125  
Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys  
130 135 140  
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Thr Lys Ser Val His Trp Tyr Gln Gln Lys  
145 150 155 160  
Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Leu Tyr Asp Glu Ser Asp Arg Pro  
165 170 175  
Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Xaa Ser Gly Asn Thr Ala  
180 185 190  
Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Xaa Leu  
195 200 205  
Leu Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Tyr Val Phe Gly Ser Gly  
210 215 220  
Thr Lys Leu Thr Val Leu  
225 230



<210> 253  
<211> 210  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系16 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 4、11  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 253  
Arg Ser Pro Xaa Arg Ser Leu Gly Glu Ala Xaa Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Gly Ser Ala Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Ile Val Met Thr Gln  
115 120 125  
Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
130 135 140  
Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
145 150 155 160  
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu  
165 170 175  
Gln Ser Gly Ser His Gln Gly Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu  
180 185 190  
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr  
195 200 205  
Tyr Cys  
210

<210> 254  
<211> 209  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>



<223> 純系65 scFv

<220>

<221> VARIANT

<222> 31、209

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 254

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

<210> 255

<211> 228

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系V18 scFv

<400> 255

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |



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

<210> 256  
<211> 232  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系40 scFv

<400> 256  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp



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

<210> 257

<211> 232

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系40 scFv

<400> 257

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



Arg Pro Ser Gly Val Ser Gly Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Arg Ser  
180 185 190  
Ser Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Arg Ala Glu Asp Glu  
195 200 205  
Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gly Arg Asn Leu Met Phe Gly  
210 215 220  
Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu  
225 230

<210> 258  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系350 scFv

<400> 258  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp His Ala Asp Tyr Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Pro Val Leu Thr Gln Pro His Ser  
115 120 125  
Val Ser Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser  
130 135 140  
Ser Gly Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro  
145 150 155 160  
Gly Ser Ala Pro Thr Thr Val Ile Tyr Glu Asp Asn Gln Arg Pro Ser  
165 170 175  
Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Ser Ser Ser Asn Ser  
180 185 190  
Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr  
195 200 205  
Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Asn His Val Phe Gly Thr Gly Thr  
210 215 220  
Lys Leu Thr Val Leu  
225



<210> 259  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 scFv

<400> 259  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asn Ile Gln Met Thr Gln  
115 120 125  
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
130 135 140  
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
145 150 155 160  
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Asp Ala Ser Thr Leu  
165 170 175  
Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu  
180 185 190  
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr  
195 200 205  
Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Pro Pro Ala Gln Phe Gly Glu Gly Thr  
210 215 220  
Lys Leu Glu Ile Lys  
225

<210> 260  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 scFv



<400> 260  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Asn Ile Gln Met Thr Gln  
115 120 125  
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
130 135 140  
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
145 150 155 160  
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Asp Ala Ser Thr Leu  
165 170 175  
Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu  
180 185 190  
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr  
195 200 205  
Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu Ser Phe Gly Glu Gly Thr  
210 215 220  
Lys Leu Glu Ile Lys  
225

<210> 261  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 scFv

<400> 261  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala



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

<210> 262  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系20 scFv

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 262 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Glu       | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Lys | Pro | Gly | Gly |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |
| Ser       | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Thr | Phe | Ser | Asn | Ala |  |  |
| 20        |     |     |     |     |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |  |  |
| Trp       | Met | Ser | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |  |  |
| 35        |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
| Gly       | Arg | Ile | Lys | Ser | Lys | Thr | Asp | Gly | Gly | Thr | Thr | Asp | Tyr | Ala | Ala |  |  |
| 50        |     |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     |     | 60  |     |     |     |  |  |
| Pro       | Val | Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Arg | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Thr |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |
| Leu       | Tyr | Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Lys | Thr | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr |  |  |
| 85        |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |  |  |
| Tyr       | Cys | Ala | Arg | Asp | Phe | Gly | Arg | Trp | Ser | Tyr | Tyr | Phe | Asp | Tyr | Trp |  |  |
| 100       |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |     |     |  |  |
| Ser       | Gln | Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Asn | Ile | Gln | Met | Thr | Gln |  |  |
| 115       |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |  |  |



Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr  
130 135 140  
Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Lys Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln  
145 150 155 160  
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile His Asp Ala Ser Thr Leu  
165 170 175  
Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu  
180 185 190  
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu His Pro Asp Asp Ser Ala Thr Tyr  
195 200 205  
Tyr Cys Gln Gln Leu Lys Ser Arg Pro Leu Ser Phe Gly Glu Gly Thr  
210 215 220  
Lys Leu Glu Ile Lys  
225

<210> 263  
<211> 232  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系43 scFv

<400> 263  
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala  
20 25 30  
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala  
50 55 60  
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr  
65 70 75 80  
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr  
85 90 95  
Tyr Cys Ala Arg Asp Phe Gly Arg Trp Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp  
100 105 110  
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln  
115 120 125  
Pro Ser Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys  
130 135 140  
Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Tyr Val Tyr Trp Tyr Gln  
145 150 155 160  
Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Asn Asn Gln  
165 170 175  
Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr  
180 185 190  
Ser Ala Ser Leu Gly His Gln Trp Ala Pro Gly Pro Arg Met Arg Leu



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Ile | Ile | Thr | Ala | Ala | Trp | Asp | Asp | Ser | Leu | Ser | Gly | Val | Val | Phe | Gly |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Gly | Gly | Thr | Lys | Leu | Thr | Val | Leu |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 264  
<211> 232  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系43 scFv

<400> 264

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

<210> 265  
<211> 227



<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系305 scFv

<400> 265  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45  
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Ser Thr Asp His Ala Asp Tyr Val  
50 55 60  
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr  
65 70 75 80  
Leu Gln Met Asn Arg Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
85 90 95  
Ala Lys Val Ser Asn Tyr Glu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Ala Gln Gly  
100 105 110  
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser  
115 120 125  
Val Ser Val Ala Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn  
130 135 140  
Asn Ile Gly Ser Thr Ser Val His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln  
145 150 155 160  
Ala Pro Val Leu Val Val Tyr Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile  
165 170 175  
Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr  
180 185 190  
Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val  
195 200 205  
Trp Asp Asn Asp Ser Asp His Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu  
210 215 220  
Thr Val Leu  
225

<210> 266  
<211> 229  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系366 scFv

<400> 266  
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15



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

<210> 267  
<211> 232  
<212> PRT  
<213> 智人

<220>  
<223> 純系461 scFv

<220>  
<221> VARIANT  
<222> 194  
<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 267  
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr  
20 25 30  
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val  
35 40 45



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

<210> 268

<211> 232

<212> PRT

<213> 智人

<220>

<223> 純系461 scFv

<220>

<221> VARIANT

<222> 194

<223> Xaa =任何胺基酸

<400> 268

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



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



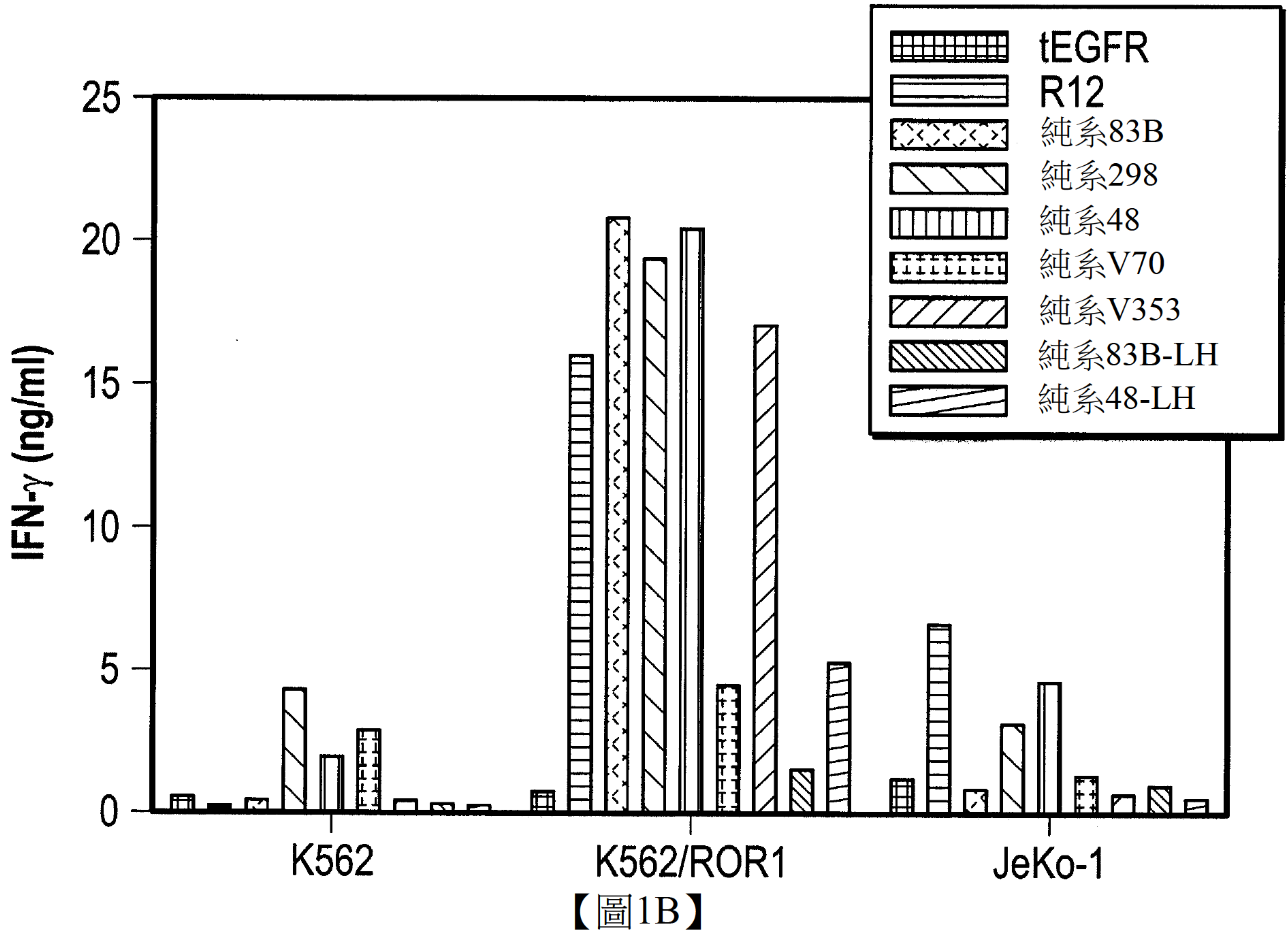
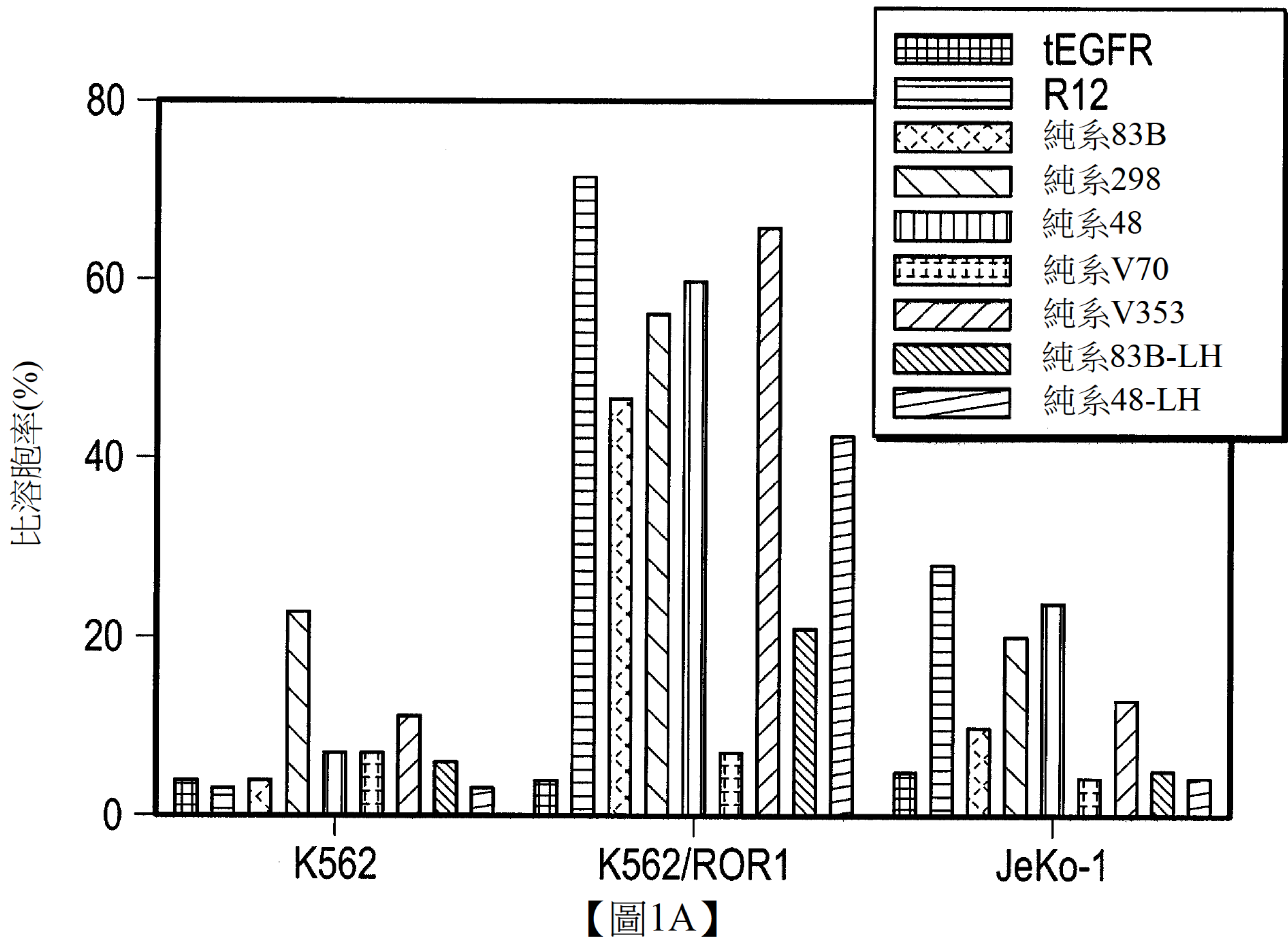
## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

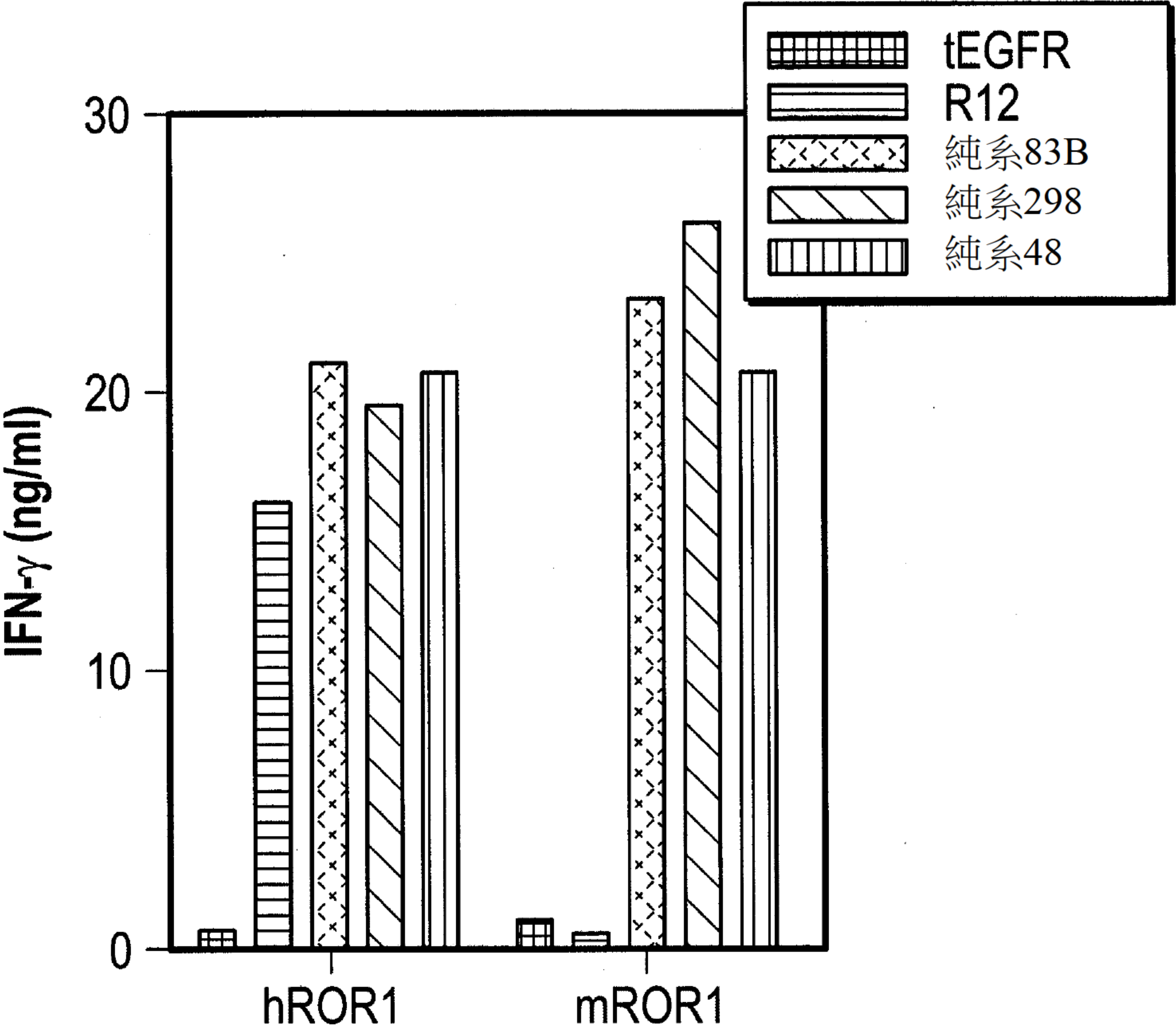
一種實質上如本文所述之發明。



【發明圖式】







【圖2】