202030205

(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 202030205 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：109100630　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 01 月 08 日

(51)Int. Cl.：　*C07K16/28* *(2006.01)*　*A61K39/395* *(2006.01)*

A61P25/06 *(2006.01)*

(30)優先權：2019/01/08　美國　62/789,828

2019/04/30　美國　62/840,967

2019/05/01　美國　62/841,585

2019/07/11　美國　62/872,983

(71)申請人：美商ＡＬＤＥＲ製藥公司 (美國) ALDER BIOPHARMACEUTICALS, INC.　(US)

美國

(72)發明人：卡迪　羅傑　K CADY, ROGER K. (US)；史密斯　傑佛瑞　ＴＬ SMITH, JEFFREY T.L. (GB)；西爾門　喬瑟夫 HIRMAN, JOSEPH (US)；切夫爾　巴巴拉 SCHAEFFLER, BARBARA (US)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：171 項　圖式數：49　共 513 頁

(54)名稱

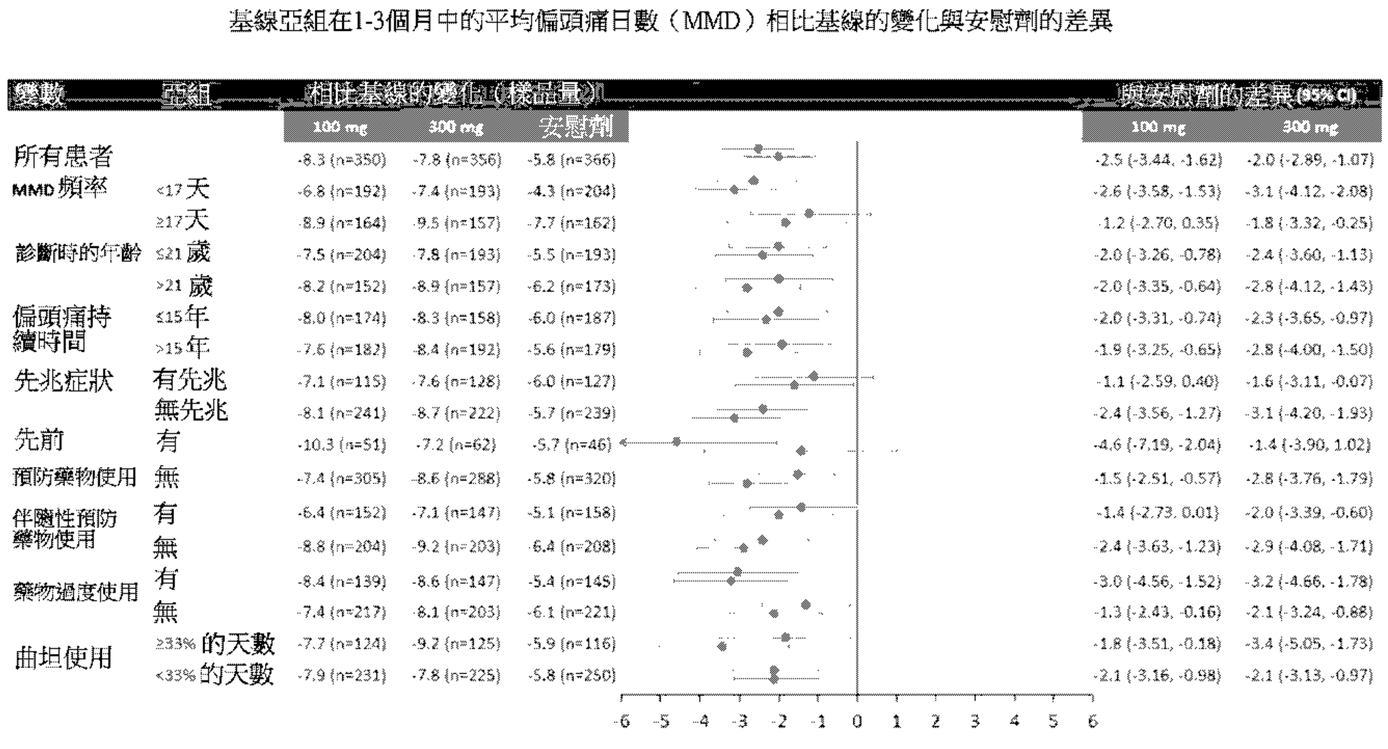
使用抗 CGRP 或抗 CGRP-R 抗體治療藥物過度使用性頭痛

(57)摘要

提供了用於治療或預防藥物過度使用性頭痛之方法。示例性方法包括向有需要的患者投與抗 CGRP 拮抗性抗體。

Methods for treatment or prevention of medication overuse headache are provided. Exemplary methods comprise administration of an anti-CGRP antagonist antibody to a patient in need thereof.

指定代表圖：



【圖 41】

202030205

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用抗CGRP或抗CGRP-R抗體治療藥物過度使用性頭痛

【英文發明名稱】 TREATMENT OF MEDICATION OVERUSE HEADACHE USING ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES

【中文】

提供了用於治療或預防藥物過度使用性頭痛之方法。示例性方法包括向有需要的患者投與抗CGRP拮抗性抗體。

【英文】

Methods for treatment or prevention of medication overuse headache are provided. Exemplary methods comprise administration of an anti-CGRP antagonist antibody to a patient in need thereof.

【指定代表圖】 圖41

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用抗CGRP或抗CGRP-R抗體治療藥物過度使用性頭痛

【英文發明名稱】 TREATMENT OF MEDICATION OVERUSE HEADACHE USING ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES

相關申請

【0001】 本申請要求以下優先權：2019年4月30日提交的美國臨時申請案號62/840,967（代理人案卷號1143257.008800）；2019年5月1日提交的美國臨時申請案號62/841,585（代理人案卷號1143257.008801）；和2019年7月11日提交的美國臨時申請案號62/872,983（代理人案卷號1143257.008802），所有該等申請均藉由引用整體併入本文。

序列表揭露

【0002】 本申請包含序列表，該序列表已藉由EFS-Web以ASCII格式提交，並且在此藉由引用整體併入。在2019年12月11日創建的所述ASCII副本命名為「1143257o008803.txt」並且大小為357,503位元組。

背景技術

【技術領域】

【0003】 本發明關於與人降鈣素基因相關肽特異性結合的抗體及其片段（包括Fab片段），或與人降鈣素基因相關肽受體（以下簡稱「CGRP-R」）特異性結合的抗體及其片段（包括Fab片段），以及藉由投與所述抗體或其片段來預防或治療與CGRP相關的疾病和障礙（例如藥物過度使用性頭痛）的方法。

【先前技術】

【0004】 降鈣素基因相關肽（CGRP）係長度為37個胺基酸的多功能神經肽。CGRP的兩種形式，即CGRP-α和CGRP-β形式，存在於人中並且具有相似的活性。CGRP-α和CGRP-β在人中具有三個胺基酸的不同，並且源自不同的基因。CGRP從許多組織（如三叉神經）釋放，該等組織在激活後釋放腦膜內神經肽，介導以血管擴張、血管滲漏和肥大細胞降解為特徵的神經性炎症。Durham, P.L., *New Eng. J. Med.[新英格蘭醫學雜誌]*, 350 (11):1073-75 (2004)。CGRP的生物學效應係藉由CGRP受體（CGRP-R）介導的，所述受體由七個跨膜組分以及受體相關膜蛋白（RAMP）組成。CGRP-R還需要受體組分蛋白（RCP）的活性，這對於藉由G蛋白與腺苷酸環化酶的有效偶聯以及cAMP的產生至關重要。Doods, H., *Curr. Op. Invest. Drugs* [研究藥物當前觀點], 2(9):1261-68 (2001)。

【0005】 偏頭痛係神經血管障礙，影響美國約10%的成年人口，並且通常伴有劇烈的頭痛。CGRP被認為在偏頭痛的發展中起著重要作用。實際上，若干家公司，即美商安進公司（Amgen）、禮來公司（Eli Lilly）、梯瓦公司（Teva）和楹木生物藥業公司（Alder Biopharmaceuticals）（最近被靈北公司（Lundbeck A/S）收購）已經開發了用於治療或預防偏頭痛的抗CGRP和抗CGRP-R抗體。本受讓人先前已經提交了有關抗CGRP抗體及其用途的專利申請，包括公開的2012年5月21日提交的名稱為「ANTI-CGRP COMPOSITIONS AND USE THEREOF [抗CGRP組成物及其用途]」的PCT申請WO/2012/162243，公開的2012年5月21日提交的名稱為「USE OF ANTI-CGRP ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS TO PREVENT OR INHIBIT PHOTOPHOBIA OR LIGHT AVERSION IN SUBJECTS IN NEED THEREOF, ESPECIALLY MIGRAINE SUFFERERS [抗CGRP抗體和抗體片段預防或抑制有需要的受試者的畏光或輕度厭惡，特別是偏頭痛患者之用途]」的PCT申請WO/2012/162257，公開的2012

年5月21日提交的名稱為「USE OF ANTI-CGRP OR ANTI-CGRP-R ANTIBODIES OR ANTIBODY FRAGMENTS TO TREAT OR PREVENT CHRONIC AND ACUTE FORMS OF DIARRHEA[抗CGRP或抗CGRP-R抗體或抗體片段治療或預防慢性和急性腹瀉之用途]」的PCT申請WO/2012/162253，以及公開的2014年7月3日提交的名稱為「REGULATION OF GLUCOSE METABOLISM USING ANTI-CGRP ANTIBODIES[抗CGRP抗體對葡萄糖代謝的調節]」的PCT申請WO/2015/003122，所有該等申請均藉由引用整體併入。

【發明內容】

【0006】 本揭露提供了治療或預防藥物過度使用性頭痛之方法，例如與抗偏頭痛藥物的過度使用相關和/或與曲坦（triptan）和/或麥角和/或鎮痛藥過度使用相關的頭痛，所述方法包括向有需要的患者投與有效量的至少一種抗CGRP抗體或抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗體片段或包含本文公開的所述抗體或抗體片段的一種或多種配製物。所述抗CGRP抗體或抗體片段視需要包含Ab1-Ab14或其Fab片段中的任何一個，例如Ab6或其Fab片段，例如分別具有SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、2和3多肽序列以及具有SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、2和3多肽序列；或具有分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、2和3多肽序列以及分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、2和3多肽序列。所述抗CGRP抗體可以包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含

由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽的核酸序列，所述多肽視需要分別與人輕和重恒定區多肽，例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定區連接，所述恒定區可以視需要被修飾，以改變糖基化或蛋白水解，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母（*Pichia pastoris*）或CHO細胞。所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞，其中其恒定區可以視需要被修飾以改變糖基化或蛋白水解或其他效應子功能。任何上述抗CGRP抗體或抗體片段，較佳的是Ab6可以視需要包含在本文揭露的配製物中，例如所述配製物包含組胺酸(L-組胺酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80，例如每1 mL體積約100 mg抗CGRP抗體、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80，具有約5.8的pH。所述抗體的投與劑量可以是約100 mg至約300 mg，例如約100 mg，約300 mg，100 mg或300 mg。劑量可以藉由不同的方式投與，例如靜脈內投與，例如在鹽水溶液例如0.9%氯化鈉中以合適的體積例如100 mL投與。

【0007】 可以根據滿足以下條件來確定所述藥物過度使用性頭痛：(a) 先前具有頭痛障礙的患者15天或更多天/月發生頭痛；和 (b) 過度使用3個月以上的一種或多種可用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0008】 所述過度使用可以包括使用麥角生物鹼（例如麥角胺）10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）

10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月。

【0009】 在本文的方法中，所述曲坦可包括但不限於曲坦中的任何一種或任何組合，例如舒馬曲坦（sumatriptan）、佐米曲坦（zolmitriptan）、納拉曲坦（naratriptan）、利紮曲坦（rizatriptan）、依立曲坦（eletriptan）、阿莫曲坦（almotriptan）和夫羅曲坦（frovatriptan），以及其他。

【0010】 所述藥物過度使用性頭痛可以包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【0011】 所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛可以包括對乙醯胺基酚(乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛或伊布洛芬過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【0012】 所述麥角胺過度使用性頭痛可包括患者15天或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於10天或更多天/月定期使用麥角生物鹼（例如麥角胺）超過3個月導致進展。

【0013】 在本文的方法中，所述麥角生物鹼可以包含麥角胺、麥角溴菸鹼酯、美西麥角（methysergide）或二氫麥角胺。

【0014】 所述曲坦過度使用性頭痛可包括患者15天或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於10天或更多天/月定期使用一種或多種曲坦超過3個月導致進展。

【0015】 所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛可以包括患者15天或更多

天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於15天或更多天/月定期使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、伊布洛芬、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）超過3個月導致進展。

【0016】 在本文的方法中，所述NSAID可包含任何NSAID或其組合，包括但不限於伊布洛芬（ibuprofen）、萘普生（naproxen）或消炎痛（indomethacin）。

【0017】 所述組合-鎮痛藥過度使用性頭痛可包括由於10天或更多天/月定期使用一種或多種組合鎮痛藥超過3個月而發展的15天或更多天/月發生頭痛。在藥物過度使用性頭痛的情況下，術語組合鎮痛藥係指將兩種或兩種類型以上具有鎮痛作用的藥物（例如對乙醯胺基酚和可待因）或鎮痛藥與作為輔助劑的藥劑（例如咖啡因）組合的配製物。通常過度使用的組合鎮痛藥將非類鴉片鎮痛藥與至少一種類鴉片、巴比妥鹽（如異丁巴比妥和/或咖啡因）組合。在示例性實施方式中，組合鎮痛藥過度使用性頭痛係由於對乙醯胺基酚、阿司匹林和咖啡因（例如EXCEDRIN ®或EXCEDRIN MIGRAINE ®）的組合。其他已知的組合鎮痛藥包括與至少一種非鎮痛藥組合的鎮痛藥，例如與血管收縮藥（例如用於鼻竇相關製劑的偽麻黃鹼）、抗組胺藥（用於治療過敏症患者）等組合。

【0018】 所述類鴉片過度使用性頭痛可包括患者15天或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於10天或更多天/月定期使用一種或多種類鴉片超過3個月導致進展。

【0019】 所述歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛可以包括患者15天或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於總共至少10天/月定期服用麥角胺、曲坦、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片的任何組合（不是任何單一藥物或單獨藥物類別的過度使用）超過3個月導致進展。

【0020】 在本文的方法中，所述類鴉片可以是類鴉片藥物的任何一種或任何組合，包括但不限於羥考酮（oxycodone）、曲馬多（tramadol）、布托啡諾（butorphanol）、嗎啡（morphine）、可待因（codeine）、氫可酮（hydrocodone）、蒂巴因（thebaine）、東罌粟鹼（oripavine）、混合阿片生物鹼如阿片全鹼（papaveretum）、二乙醯嗎啡（diacetylmorphine）、菸鹼嗎啡（nicomorphine）、二丙醯基嗎啡（dipropanoylmorphine）、二乙醯基二氫嗎啡（diacetyldihydromorphine）、乙醯丙醯基嗎啡（acetylpropionylmorphine）、去甲嗎啡（desomorphine）、甲基去甲啡鹼（methyldesorphine）、二苯甲醯基嗎啡（dibenzoylmorphine）、乙基嗎啡（ethylmorphine）、雜可待因（heterocodeine）、丁丙諾啡（buprenorphine）、埃托啡（etorphine）、氫嗎啡酮（hydromorphone）、羥嗎啡酮（oxymorphone）、芬太尼（fentanyl）、α甲基芬太尼（alphamethylfentanyl）、阿芬太尼（alfentanil）、舒芬太尼（sufentanil）、瑞芬太尼（remifentanil）、卡芬太尼（carfentanyl）、羥甲芬太尼（ohmefentanyl）、哌替啶（pethidine）（度冷丁(meperidine)）、凱托米酮（ketobemidone）、MPPP、烯丙羅定（allylprodine）、普魯丁（prodine）、PEPAP、二甲哌替啶（promedol）、二苯丙胺（diphenylpropylamine）、丙氧芬（propoxyphene）、右旋丙氧吩（dextropropoxyphene）、右馬拉胺（dextromoramide）、苯腈米特（bezitramide）、哌腈米特（piritramide）、等等。

【0021】 所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛可以包括患者15天或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於至少10天/月定期服用麥角胺、曲坦、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片的任何組合超過3個月導致進展，其中不能可靠地確定使用或過度該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【0022】 所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛可以包括患者15天

或更多天/月發生頭痛，所述患者具有先前存在的原發性頭痛，並且由於至少10天/月定期服用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛超過3個月導致進展。

【0023】 可以使用已知方法（例如患者或親屬報告的用法、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標）確定藥物使用的量和持續時間。

【0024】 本揭露提供了治療或預防可能的藥物過度使用性頭痛之方法，所述方法包括向有需要的患者投與有效量的抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或一種或多種包含如本文所揭露的所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段的配製物。所述抗CGRP抗體視需要包含Ab1-Ab14中的任何一種，例如Ab6，例如，具有分別SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、2和3多肽序列以及SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、2和3多肽序列；或具有分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、2和3多肽序列以及分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、2和3多肽序列。所述抗CGRP抗體可以包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽的核酸序列，所述多肽視需要分別與人輕和重恒定區多肽，例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定區連接，所述恒定區可以視需要被修飾，以

改變糖基化或蛋白水解，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞。所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞，其中其恒定區可以視需要被修飾以改變糖基化或蛋白水解或其他效應子功能。任何上述抗CGRP抗體或抗體片段，較佳的是Ab6可以視需要包含在本文揭露的配製物中，例如所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80，例如每1 mL體積約100 mg抗CGRP抗體、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80，具有約5.8的pH。所述抗體的投與劑量可以是約100 mg至約300 mg，例如約100 mg，約300 mg，100 mg或300 mg。劑量可以藉由不同的方式投與，例如靜脈內投與，例如在鹽水溶液例如0.9%氯化鈉中以合適的體積例如100 mL投與。可能的藥物過度使用性頭痛係指未完全滿足標準 (a) 和 (b)，例如，每月和/或在較短的時間段內（例如至少2個月）、視需要在沒有其他ICHD-3診斷的情況下至少有80%或至少90%的指定頭痛天數和/或藥物使用天數。

【0025】 所述藥物過度使用性頭痛（例如麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛）可以根據International Classification of Headache Disorders [國際頭痛障礙分類]第三版（ICHD-3）進行診斷。參見Classification Committee of the International Headache Society (IHS) [國際頭痛學會分類委員會], The International Classification of Headache Disorders [國際頭痛障礙分類], 第3版, Cephalalgia [頭疼]. 2018年1月; 38(1):1-211，其在此

藉由引用整體併入。

【0026】 在此，「由於過度使用一種或多種藥物而導致頭痛發生」的標準係指一種或多種藥物過度使用與頭痛之間的明顯聯繫，例如一種或多種藥物過度使用和頭痛以可以推測係因果關係的頻率存在。

【0027】 在一些示例性實施方式中，所述抗CGRP抗體的劑量可以是100 mg。

【0028】 在其他示例性實施方式中，所述抗CGRP抗體的劑量可以是300 mg。

【0029】 所述方法可以進一步包括每12週靜脈內投與100 mg的所述抗CGRP抗體。

【0030】 所述方法可以進一步包括每12週靜脈內投與300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0031】 所述患者可以是慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛患者，有發生藥物過度使用性頭痛的風險。所述患者可以每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥。所述患者可以每月至少10天使用急性頭痛藥。視需要，經至少28天的基線期來確定所述急性藥使用。所述急性藥使用可以由患者、護理人員或基於記錄來報告。所述急性藥可包括麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥或類鴉片的使用。

【0032】 在所述投與之前，患者可表現出每月約15至約30個偏頭痛日，例如每月約16至約28個偏頭痛日，例如每月約17至約26個偏頭痛日，例如每月約16個偏頭痛日。

【0033】 在所述投與之前，患者可表現出每月約15至約27個頭痛日，例如每月約17至約24個頭痛日，例如每月約20或約21個頭痛日。

【0034】 所述患者可能已經在所述投與之前至少10年，例如在所述投與之前至少15年，例如在所述投與之前至少18或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【0035】 所述患者可能已經在所述投與之前至少5年，例如在所述投與之前至少8年，例如在所述投與之前至少11或至少12年被診斷患有慢性偏頭痛。

【0036】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0037】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0038】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【0039】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0040】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0041】 相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【0042】 所述方法可以進一步包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者例如靜脈內投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【0043】 所述投與可包含約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0044】 所述抗CGRP抗體可以是無糖基化的，或者如果僅糖基化的，則可以僅包含甘露糖殘基。

【0045】 所述抗CGRP抗體可以由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。所述抗CGRP抗體可以由SEQ ID

NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【0046】 在一些實施方式中，所述抗人CGRP抗體或抗體片段包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈和/或SEQ ID NO: 202的可變重鏈。在一些實施方式中，所述抗人CGRP抗體或抗體片段包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈和/或由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈。

【0047】 在一些實施方式中，所述抗人CGRP抗體或抗體片段包含SEQ ID NO: 221的輕鏈和/或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈。在一些實施方式中，所述抗人CGRP抗體或抗體片段包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈和/或SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈。

【0048】 在一些實施方式中，所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 222的VL多肽和SEQ ID NO: 202的VH多肽的核酸序列，所述多肽視需要分別與人輕和重恒定區多肽，例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定區連接，所述恒定區可以視需要被修飾，以改變糖基化或蛋白水解，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞。

【0049】 在一些實施方式中，所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞，其中其恒定區可以視需要被修飾以改變糖基化或蛋白水解或其他效應子功能。

【0050】 在一些實施方式中，任何上述抗CGRP抗體或抗體片段可以包含在本文揭露的配製物中，例如所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80，例如每1 mL體積約100 mg抗CGRP抗體、約3.1 mg L-組胺酸、約

40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80，具有約5.8的pH。抗體或片段可以藉由不同方式投與，例如靜脈內投與，例如在鹽水溶液例如0.9%氯化鈉中以合適的體積例如100 mL投與。

【0051】 在一些實施方式中，約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體或抗體片段係例如靜脈內投與。

【0052】 在其他實施方式中，投與約100 mg的所述抗CGRP抗體或抗體片段。

【0053】 在其他實施方式中，例如靜脈內投與約300 mg的所述抗CGRP抗體或抗體片段。

【0054】 在示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段例如以至多每3個月或每12週的頻率靜脈內投與，其中抗體劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每3個月或每12週的頻率投與。短語「抗體劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物投與」係指在相對短的時間段內（例如，在若干個小時內（例如1到8個小時內），大約一天，大約兩天內或大約一週內）藉由相同或不同的途徑（例如，iv，im和/或sc）、投與部位來投與所述量的抗體。在本文中，術語「不同配製物」係指在不同時間和/或在不同部位和/或不同途徑投與的抗體劑量，而不論在投與每個劑量時劑量關於藥物的化學組成係相同還是不同；例如，在不同的投與劑量之間，濃度、賦形劑、載體、pH等可以相同或不同。

【0055】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每8週或每2個月的頻率投與。

【0056】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每12週或每3個月的頻率投與。

【0057】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每16週或每4個月的頻率投與。

【0058】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每20週或每5個月的頻率投與。

【0059】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每24週或每6個月的頻率投與。

【0060】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每28週或每7個月的頻率投與。

【0061】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每32週或每8個月的頻率投與。

【0062】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每36週或每9個月的頻率投與。

【0063】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每40週或每8個月的頻率投與。

【0064】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每44週或每9個月的頻率投與。

【0065】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每48週或每10個月的頻率投與。

【0066】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每52週或每11個月的頻率投與。

【0067】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每56週或每12個月的頻率投與。

【0068】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每15-18個月的頻率投與。

【0069】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體或抗體片段劑量以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每18-21個月的頻率投與。

【0070】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體劑量或抗體片段以單一配製物投與或分成不同的配製物，其以大約每2年的頻率投與。

【0071】 在其他示例性實施方式中，將上述方法中使用的抗人CGRP抗體全身性地投與。

【0072】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體或抗體片段藉由選自靜脈內、肌內、靜脈內、鞘內、顱內、局部、鼻內和口服的投與方式來投與。在較佳的實施方式中，上述方法中使用的抗人CGRP抗體或抗體片段藉由靜脈內投與。

【0073】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體具有至少10天的體內半衰期。

【0074】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體具有至少15天的體內半衰期。

【0075】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體具有至少20天的體內半衰期。

【0076】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體具有至少20-30天的體內半衰期。

【0077】 在其他示例性實施方式中，抗人CGRP抗體以約100 mg至約300 mg的劑量投與，具有至少約（284 ± 44小時）± 20%的體內半衰期。

【0078】 在其他示例性實施方式中，在上述方法中使用的抗人CGRP抗體結合人α-和β-CGRP。

【0079】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在

抗體投與後至少30天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0080】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後至少60天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0081】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後至少90天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0082】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後至少120天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0083】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後至少150天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0084】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後至少180天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0085】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致在抗體投與後超過180天抑制由局部施用的辣椒素誘導的血管舒張。

【0086】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致持續藥效學（PK）活性，在最大應答（Imax）的5%以內（與較低的抗體劑量相比）。

【0087】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量導致持續的藥效學（PK）活性，其在抗體投與後維持至少2-3個月，其中抗人CGRP抗體的PK分析源自血漿濃度。

【0088】 在其他示例性實施方式中，所投與的抗人CGRP抗體劑量為約100 mg至約300 mg或更高，其投與頻率不超過每2個月一次。

【0089】 本發明還關於對CGRP具有結合特異性的特異性抗體及其片段（特別是具有期望的表位特異性、高親和力或親和力和/或功能特性的抗體）之用途。本發明的一個較佳的實施方式關於使用能夠與CGRP結合和/或抑制由CGRP與CGRP受體（CGRP-R）結合介導的生物學活性的嵌合或人源化抗體及其

片段（包括Fab片段）例如，其中這樣的抗體視需要衍生自被工程化以表現其的重組細胞，視需要酵母或哺乳動物細胞，進一步視需要巴斯德畢赤酵母和CHO細胞。

【0090】 在本發明的另一個較佳的實施方式中，考慮了抑制CGRP-α-、CGRP-β-和大鼠CGRP-驅動的cAMP產生的全長抗體及其Fab片段。在本發明的另一個較佳的實施方式中，考慮了在投與後減少接受者中的血管舒張的全長和其Fab片段。

【0091】 本發明還考慮了抗CGRP抗體的軛合物及其結合片段與一個或多個功能或可檢測部分軛合的使用。本發明還考慮了嵌合或人源化抗CGRP或抗CGRP/CGRP-R複合抗體及其結合片段的使用。在一個實施方式中，結合片段包括但不限於Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、scFv片段、SMIP（小分子免疫藥物）、駱駝抗體、奈米抗體和IgNAR。

【圖式簡單說明】

【0092】 [**圖1A-1F**]提供了抗體Ab1-Ab14的全長重鏈之多肽序列，其框架區（FR）、互補決定區（CDR）和恒定區序列被定界。

【0093】 [**圖2A-2D**]提供了抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈之多肽序列，其框架區（FR）、互補決定區（CDR）和恒定區序列被定界。

【0094】 [**圖3A-3P**]提供了編碼抗體Ab1-Ab14的全長重鏈之示例性多核苷酸序列，其框架區（FR）、互補決定區（CDR）和恒定區編碼序列被定界。

【0095】 [**圖4A-4I**]提供了編碼抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈之示例性多核苷酸序列，其框架區（FR）、互補決定區（CDR）和恒定區編碼序列被定界。

【0096】 [**圖5**]提供了包括可變區和互補決定區（CDR）的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長重鏈多肽序列內的多肽序列座標，以及每個單個特徵的SEQ

ID NO。

【0097】 [**圖6**]提供了包括框架區（FR）和恒定區的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長重鏈多肽序列內的多肽序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0098】 [**圖7**]提供了具有包括可變區和互補決定區（CDR）的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈多肽序列內的多肽序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0099】 [**圖8**]提供了包括框架區（FR）和恒定區的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈多肽序列內的多肽序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0100】 [**圖9**]提供了對包括可變區和互補決定區（CDR）的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長重鏈多肽序列編碼的示例性多核苷酸序列內的多核苷酸序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0101】 [**圖10**]提供了對包括框架區（FR）和恒定區的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長重鏈多肽序列編碼的示例性多核苷酸序列內的多核苷酸序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0102】 [**圖11**]提供了對包括可變區和互補決定區（CDR）的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈多肽序列編碼的示例性多核苷酸序列內的多核苷酸序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0103】 [**圖12**]提供了對包括框架區（FR）和恒定區的序列特徵的抗體Ab1-Ab14的全長輕鏈多肽序列編碼的示例性多核苷酸序列內的多核苷酸序列座標，以及每個單個特徵的SEQ ID NO。

【0104】 [**圖13**]顯示了在實例2中描述的人臨床試驗中用Ab6（治療組）或安慰劑組治療的受試者的數量，該等受試者在整個期間的每個監測點處偏頭痛

減少50%、75%或100%。每組的右柱對應於接受1000 mg Ab6的患者，每組的左柱對應於匹配的安慰劑對照。在每個應答率組中，接受Ab6的患者的應答率均顯著高於安慰劑治療的對照，各個組的p值分別指示為0.0155、0.0034和0.0006。所投與的抗體在巴斯德畢赤酵母中產生並且由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201的重鏈多肽組成。

【0105】 [**圖14**]顯示了安慰劑和Ab6治療組在治療後12週內每月偏頭痛日數相比基線的中位數（± QR）%變化。（p = 0.0078）。上（紅色）線和下（藍色）線分別顯示了安慰劑治療的對照組和投與1000 mg Ab6的患者的結果。

【0106】 [**圖15**]顯示了安慰劑和Ab6治療組在治療後12週內每月偏頭痛發作次數相比基線的中位數（± QR）%變化。上（紅色）線和下（藍色）線分別顯示了安慰劑治療的對照組和投與1000 mg Ab6的患者的結果。

【0107】 [**圖16**]顯示了安慰劑和Ab6治療組在治療後12週內每月偏頭痛小時數相比基線的中位數（± QR）%變化。上（紅色）線和下（藍色）線分別顯示了安慰劑治療的對照組和投與1000 mg Ab6的患者的結果。

【0108】 [**圖17**]總結了對患者的篩選，分配給治療組和對照組以及藉由跟蹤的患者流失。

【0109】 [**圖18**]比較了基線、治療後第4週、治療後第8週和治療後第12週對Ab6治療組和安慰劑組的HIT-6應答者分析。

【0110】 [**圖19**]顯示了HIT-6分析表明在基線和Ab6投與後頭痛的影響僅「有些」或「很少/沒有」的患者百分比。在基線時，大多數患者受到偏頭痛的「實質性」或「嚴重性」影響。在隨後的每個時間點，與安慰劑對照組（每組的右柱，紅色）相比，投與1000 mg Ab6的患者（每組的左柱，藍色）中，僅「有些」或「很少/沒有」HIT-6影響的患者百分比顯著更高。

【0111】 [**圖20**]包含以1000 mg單次劑量靜脈內投與的Ab6之藥物動力學

（PK）曲線。

【0112】 [**圖21**]包含單劑量1000 mg的Ab6的無血漿藥物動力學 （PK）參數N（患者數量）、平均值和標準差（SD）。表中顯示的參數和單位為C_{max}（μg/mL）、$AUC_{0-\infty}$（mg*hr/mL）、半衰期（天）、V_z（L）和C_L（mL/hr）。

【0113】 [**圖22**]顯示了對於實例2中所述研究的單劑量，相對於安慰劑，Ab6（1000 mg i.v.）的每月偏頭痛日數相比基線的變化（平均值 ± SEM）變化。

【0114】 [**圖23**]顯示了實例2中所述研究的整個分析群體隨時間的平均偏頭痛日數（+/- SD）。藉由將觀察到的頻率乘以完成率的倒數，對訪問間隔（其中eDiaries完成21-27天）進行標準化。

【0115】 [**圖24**]顯示了實例2中所述研究的第1-4週中Ab6治療組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0116】 [**圖25**]表示實例2中所述研究的第1-4週中安慰劑組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0117】 [**圖26**]顯示了實例2中所述研究的第5-8週中Ab6治療組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0118】 [**圖27**]表示實例2中所述研究的第5-8週中安慰劑組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0119】 [**圖28**]顯示了實例2中所述研究的第9-12週中Ab6治療組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0120】 [**圖29**]表示實例2中所述研究的第9-12週中安慰劑組實際的偏頭痛日數的分佈和變化。

【0121】 [**圖30**]顯示了實例2中所述研究的Ab6和安慰劑治療組的50%應答者率。偏頭痛頻率降低 ≥ 50%的受試者被認為係50%應答者。藉由將觀察到的頻率乘以完成率的倒數，對訪問間隔（其中eDiary完成21-27天）進行標準化。

【0122】 [**圖31**]顯示了實例2中所述研究的Ab6和安慰劑治療組的75%應答者率。偏頭痛頻率降低 ≥ 75%的受試者被認為係75%應答者。如**圖30**所述應用標準化。

【0123】 [**圖32**]顯示了實例2中所述研究的Ab6和安慰劑治療組的100%應答者率。偏頭痛頻率降低100%的受試者被認為係100%應答者。如**圖30**所述應用標準化。

【0124】 [**圖33**]顯示了實例2中所述研究的整個分析群體隨時間之平均偏頭痛嚴重程度。在所用的量表上，偏頭痛的平均評分為3表示「中度疼痛」。

【0125】 [**圖34**]總結了實例2中所述研究中安慰劑和治療組的測量屬性相比基線之變化。

【0126】 [**圖35**]顯示了在實例3中所述的臨床試驗中，在第1、7、14、21和28天，在300 mg、100 mg和安慰劑治療組中偏頭痛患者的百分比。最上面的行顯示了安慰劑的結果，最下面的行顯示了300 mg劑量的結果，中間的行顯示了100 mg劑量的結果。

【0127】 [**圖36**]表示在實例3中所述的臨床試驗中在300 mg和100 mg治療組在第1個月，第1-3個月（第一次輸注後）和第4-5個月（第二次輸注後）達到偏頭痛日數減少50%的患者百分比。在每個圖中，數據柱從左到右顯示了100 mg、300 mg和安慰劑組的結果。統計顯著性如下所示。++表示與安慰劑有統計學顯著差異；+表示與安慰劑有統計學顯著差異（未經調整）；並且§表示與安慰劑（事後）有統計學顯著差異。

【0128】 [**圖37**]表示在實例3中所述的臨床試驗中在300 mg和100 mg治療組在第1個月，第1-3個月（第一次輸注後）和第4-5個月（第二次輸注後）達到偏頭痛日數減少75%的患者百分比。數據順序和統計顯著性標籤如**圖36**所示。

【0129】 [**圖38**]表示在實例3中所述的臨床試驗中在300 mg和100 mg治療

組在第1個月，第1-3個月（第一次輸注後）和第4-5個月（第二次輸注後）達到偏頭痛日數減少100%的患者百分比。數據順序和統計顯著性標籤如**圖36**所示。

【0130】 [**圖39**]總結了實例3中所述臨床試驗中每個治療組中患者之特徵。*根據American Academy of Neurology/American Headache Society guidelines for migraine preventative treatment [美國神經病學會/美國頭痛協會預防偏頭痛治療的指南]（藉由對編碼的醫學數據進行臨床審查確定的藥物）；SD，標準差；BMI，體重指數。

【0131】 [**圖40**].藉由針對慢性偏頭痛患者的人臨床試驗的基線亞組，平均偏頭痛日數（MMD）在1-3個月內相比於基線的變化與安慰劑之差異。在圖表中，數據點係平均值，並且線顯示對於最左側標記的每個子組，100 mg（上線）或300 mg（下線）治療組相對於安慰劑變化的95%置信區間（CI）。

【0132】 [**圖41**].藉由針對發作性偏頭痛患者的人臨床試驗的基線亞組，平均偏頭痛日數（MMD）在1-3個月內相比於基線的變化與安慰劑之差異。該圖如**圖40**地被標記。

【0133】 [**圖42**].在基線時每月至少1天使用急性藥的慢性偏頭痛患者中，跨2個劑量間隔，平均偏頭痛日數（MMD）相比基線之變化。三角形：安慰劑（n = 366）。圓：每個劑量100 mg Ab6（n = 356）。方塊：每個劑量300 mg Ab6（n = 350）。

【0134】 [**圖43**].在基線時每月至少一天使用急性藥的慢性偏頭痛患者中急性藥使用之平均天數。三角形：安慰劑（n = 366）。圓：每個劑量100 mg Ab6（n = 356）。方塊：每個劑量300 mg Ab6（n = 350）。

【0135】 [**圖44**].具有不同基線急性藥使用天數的慢性偏頭痛患者的亞組的急性藥使用相比基線之變化。實線：在基線時每月10天或更多天使用急性藥的患者。虛線：在基線時每月至少1天且少於10天使用急性藥的患者。三角形：

安慰劑。圓：每個劑量100 mg Ab6。方塊：每個劑量300 mg Ab6。

【0136】 [**圖45**].具有基線急性藥使用的慢性偏頭痛患者的亞組的急性藥使用天數之總結。

【0137】 [**圖46**].在基線時每月至少1天使用急性藥的發作性偏頭痛患者中，跨2個劑量間隔，平均偏頭痛日數（MMD）相比基線之變化。三角形：安慰劑（n = 222）。圓：每個劑量100 mg Ab6（n = 221）。方塊：每個劑量300 mg Ab6（n = 222）。

【0138】 [**圖47**].在基線時每月至少一天使用急性藥的發作性偏頭痛患者中急性藥使用之平均天數。三角形：安慰劑（n = 222）。圓：每個劑量100 mg Ab6（n = 221）。方塊：每個劑量300 mg Ab6（n = 222）。

【0139】 [**圖48**].具有不同基線急性藥使用天數的發作性偏頭痛患者的亞組的急性藥使用相比基線之變化。實線：在基線時每月10天或更多天使用急性藥的患者。虛線：在基線時每月至少1天且少於10天使用急性藥的患者。三角形：安慰劑。圓：每個劑量100 mg Ab6。方塊：每個劑量300 mg Ab6。

【0140】 [**圖49**].具有基線急性藥使用的發作性偏頭痛患者的亞組的急性藥使用天數之總結。

【實施方式】

【0141】 本文描述了抗CGRP抗體在治療藥物過度使用性頭痛中之用途。

【0142】 定義

【0143】 應當理解，本發明不限於所描述的特定方法、方案、細胞系、動物物種或屬以及所描述的試劑，因為它們可以變化。還應理解，本文所用術語僅用於描述特定實施方案的目的，不打算限制將僅受隨附申請專利範圍限制的本發明的範圍。除非上下文明確指示其他含義，否則如本文所用的單數形式「一

個」、「一種」和「該」包括複數指示物。因此，例如，提及「一個細胞」包括多個這樣的細胞，並且提及「所述蛋白質」包括提及熟悉該項技術者已知的一個或多個蛋白質及其等同物，等等。除非另外明確指出，否則本文中使用的所有技術和科學術語具有與本發明所屬領域的普通技術人員通常所理解的相同含義。

【0144】 如本文所用，術語「藥物過度使用性頭痛」係指符合ICHD-3（Classification Committee of the International Headache Society (IHS) [國際頭痛學會分類委員會], The International Classification of Headache Disorders [國際頭痛障礙分類], 第3版, Cephalalgia [頭疼]. 2018年1月; 38(1):1-211）中所述的條件的標準的頭痛。所述術語包括ICHD-3中定義的藥物過度使用性頭痛的亞型，例如曲坦類藥物過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛等。

【0145】 如本文所用，術語「慢性偏頭痛」係指患者表現出平均每月至少15個偏頭痛日和/或頭痛日的病症。術語「發作性偏頭痛」係指患者表現出平均每月少於15個頭痛日和/或偏頭痛日的病症。

【0146】 如本文所用，術語「診斷為慢性偏頭痛」係指滿足慢性偏頭痛臨床標準的患者，無論是否對該患者進行了正式診斷。

【0147】 如本文所用，術語「靜脈內投與」係指其中將例如抗體的物質直接引入患者的循環中，最典型地引入靜脈循環中的投與方式。可以將所述物質引入到載液中，例如水溶液，例如生理鹽水。所述物質可以單一配製物或多個配製物的形式投與，只要在短時間內完成投與即可（例如，在1天之內，較佳的是在12小時之內，更較佳的是在6小時之內，最較佳的是在1-2小時之內）。

【0148】 如本文所用，術語「基線偏頭痛日數」係指患者在指定時間段內，例如在治療之前表現出的偏頭痛日數。例如，基線偏頭痛日數可以在一個月或

更長時間內確定，例如藉由每天記錄是否發生偏頭痛來確定。

【0149】　如本文所用，術語「每月偏頭痛日數」係指患者每月發生偏頭痛的天數，即，在該天的任何時間，患者具有符合偏頭痛臨床定義的症狀。可以藉由記錄每天是否發生偏頭痛來確定每月偏頭痛日數。

【0150】　如本文所用，術語「每月頭痛日數」係指患者每月發生頭痛的天數，即，在該天的任何時間，患者具有符合頭痛臨床定義的症狀。可以藉由記錄每天是否發生頭痛來確定每月頭痛日數。

【0151】　*降鈣素基因相關肽（CGRP）*：如本文所用，CGRP不僅涵蓋可從美國肽公司（American Peptides）（加利福尼亞州森尼維耳（Sunnyvale CA））和巴赫姆公司（Bachem）（加利福尼亞州托倫斯（Torrance，CA））獲得的以下智人CGRP-α和智人CGRP-β胺基酸序列：

【0152】　CGRP-α：

ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH_2（SEQ ID NO: 561），其中末端苯丙胺酸被醯胺化；

【0153】　CGRP-β：

ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNFVPTNVGSKAF-NH_2（SEQ ID NO: 562），其中末端苯丙胺酸被醯胺化；還涵蓋該等CGRP胺基酸序列的任何膜結合形式，以及該序列的突變體、剪接變體、同種型、異種同源物、同源物和變體。

【0154】　*表現載體*：該等DNA載體包含有助於操縱外源蛋白在靶宿主細胞（例如酵母或哺乳動物細胞，如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞）內表現的元件。方便地，首先在細菌宿主例如大腸桿菌中進行序列的操縱和用於轉化的DNA的產生，並且通常，載體將包括促進此類操作的序列，包括細菌複製起點和適當的細菌選擇標記。選擇標記編碼對於在選擇性培養基中生長的轉化宿主細胞的存活或生長所必需的蛋白質。沒有用含有選擇基因的載體轉化的宿主細胞將不

能在培養基中存活。典型的選擇基因編碼的蛋白質 (a) 對抗生素或其他毒素具有抗性，(b) 補充營養缺陷型，或 (c) 提供無法從複合培養基中獲得的關鍵營養素。用於轉化酵母的示例性載體和方法描述於例如Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold Spring Harbor Laboratory course manual [酵母遺傳學方法：《冷泉港實驗室》課程手冊]. 普萊恩維爾（Plainview），紐約: 冷泉港實驗室出版社（Cold Spring Harbor Laboratory Press）。

【0155】 用於酵母或哺乳動物細胞的表現載體通常將進一步包括酵母或哺乳動物特異性序列，包括用於鑒定轉化的酵母菌株或轉化的哺乳動物細胞的選擇性營養缺陷或藥物標記。藥物標記可進一步用於擴增宿主細胞中載體的拷貝數。

【0156】 目的多肽編碼序列與轉錄和翻譯調控序列有效地連接，所述轉錄和翻譯調控序列提供多肽在宿主細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞中的表現。該等載體組分可以包括但不限於以下一種或多種：增強子元件、啟動子和轉錄終止序列。也可以包括用於分泌多肽的序列，例如訊息序列等。酵母或哺乳動物的複製起點係視需要的，因為表現載體通常被整合到宿主細胞基因組中。在本發明的一個實施方式中，將目的多肽有效地連接或融合到提供從酵母二倍體細胞最佳分泌多肽的序列上。

【0157】 當核酸與另一核酸序列處於功能關係時，核酸係「有效地連接」的。例如，如果訊息序列的DNA表現為參與多肽分泌的前蛋白，則所述訊息序列的DNA與所述多肽的DNA有效地連接；如果啟動子或增強子影響序列的轉錄，則其有效地連接至編碼序列。通常，「有效地連接」係指被連接的DNA序列係連續的，並且在分泌前導序列的情況下，係連續的並且在閱讀框中。但是，增強子不必是連續的。藉由在方便的限制性位點連接或可替代地藉由熟悉該項

技術者熟悉的PCR/重組方法（Gateway[R]技術；英傑公司（Invitrogen），加利福尼亞州卡爾斯巴德）來完成連接。如果不存在這樣的位點，則根據常規實踐使用合成的寡核苷酸銜接子或連接子（linker）。

【0158】 啟動子係位於結構基因起始密碼子上游（5'）的非翻譯序列（通常在約100 bp至1000 bp內），其控制與其有效地連接的特定核酸序列的轉錄和翻譯。該等啟動子分為若干類：誘導型、組成型和可阻遏型啟動子（應答於缺乏阻遏物而增加轉錄水平）。誘導型啟動子可以應答於培養條件的某些變化（例如營養物的存在或不存在或溫度的變化）在其控制下啟動從DNA的增加的轉錄水平。

【0159】 啟動子片段也可以用作表現載體同源重組和整合到宿主基因組同一位點的位點；可替代地，將選擇標記用作同源重組的位點。來自畢赤酵母的合適啟動子的實例包括AOX1和啟動子（Cregg等人 (1989) Mol. Cell. Biol.[分子與細胞生物學] **9**:1316-1323）；ICL1啟動子（Menendez等人(2003) Yeast [酵母] **20**(13):1097-108）；3-磷酸甘油醛脫氫酶啟動子（GAP）（Waterham等人(1997) Gene [基因] **186**(1):37-44）；和FLD1啟動子（Shen等人(1998) Gene [基因] **216**(1):93-102）。*GAP*啟動子係強組成型啟動子，而AOX和FLD1啟動子係誘導型的。

【0160】 其他酵母啟動子包括ADH1、乙醇脫氫酶II、GAL4、PHO3、PHO5、Pyk、以及由此衍生的嵌合啟動子。另外，非酵母啟動子可用於本發明，例如哺乳動物、昆蟲、植物、爬行動物、兩棲動物、病毒和禽類啟動子。最典型地，該啟動子將包含哺乳動物啟動子（對於所表現的基因可能是內源的）或將包含在酵母系統中提供有效轉錄的酵母或病毒啟動子。

【0161】 哺乳動物啟動子的實例包括巨細胞病毒（CMV）衍生的啟動子、雞3-肌動蛋白（CBM）衍生的啟動子、腺瘤性結腸息肉病（APC）衍生的啟動

子、富含白胺酸重複的G蛋白偶聯受體5（LGR5）啟動子、CAG啟動子、β肌動蛋白啟動子、延伸因子1（EF1）啟動子、早期生長應答1（EGR-1）啟動子、真核起始因子4A（EIF4A1）啟動子、猴腎病毒40（SV40）早期啟動子、小鼠乳腺腫瘤病毒（MMTV）、人免疫缺陷病毒（HIV）長末端重複（LTR）啟動子、MoMuLV啟動子、禽白血病病毒啟動子、艾司坦氏-巴爾氏病毒立即早期啟動子、勞斯肉瘤病毒啟動子、以及人基因啟動子（例如但不限於肌動蛋白啟動子、肌球蛋白啟動子、血紅蛋白啟動子和肌酸激酶啟動子）等等。也可以使用兩種或更多種前述啟動子的組合。此外，可以使用誘導型啟動子。誘導型啟動子的使用提供了能夠啟動多核苷酸序列表現的分子開關，當需要此類表現時，該多核苷酸序列有效地連接，或者當不需要表現時關閉表現。誘導型啟動子的實例包括但不限於金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子、和四環素啟動子。

【0162】 目的多肽不僅可以直接重組產生，而且可以作為與異源多肽（例如，訊息序列或在成熟蛋白或多肽的N-末端具有特定切割位點的其他多肽）的融合多肽重組產生。通常，訊息序列可以是載體的組分，或者可以是插入載體中的多肽編碼序列的一部分。較佳的是，所選擇的異源訊息序列係藉由宿主細胞內可用的標準途徑之一被識別和處理的序列。釀酒酵母α因子前原信號已被證明可有效分泌來自巴斯德畢赤酵母的各種重組蛋白。其他酵母訊息序列包括α交配因子訊息序列、轉化酶訊息序列和衍生自其他分泌的酵母多肽的訊息序列。另外，該等訊息肽序列可以被工程化以提供二倍體酵母表現系統中增強的分泌。用於哺乳動物以及酵母細胞的分泌信號包括哺乳動物訊息序列，所述序列可以與所分泌的蛋白質異源，或者可以是所分泌的蛋白質的天然序列。訊息序列包括前肽（pre-peptide）序列，並且在某些情況下可以包括原肽（propeptide）序列。許多此類訊息序列係本領域已知的，包括在免疫球蛋白鏈上發現的訊息序列，例如K28前毒素序列、PHA-E、FACE、人MCP-1、人血清白蛋白訊息序

列、人Ig重鏈、人Ig輕鏈等。例如，參見Hashimoto等人. Protein Eng [蛋白質工程] 11(2) 75 (1998)；和Kobayashi等人 Therapeutic Apheresis [治療性分離術] 2(4) 257 (1998)。

【0163】 藉由將轉錄激活序列插入載體可以增加轉錄。該等啟動子係DNA的順式作用元件，通常約10 bp至300 bp，其作用於啟動子以增加其轉錄。轉錄增強子在內含子內以及在編碼序列本身內相對於轉錄單元的5'和3'係相對定向和位置無關的。增強子可以在編碼序列的5'或3'位置剪接到表現載體中，但較佳的是位於啟動子的5'位點。

【0164】 真核宿主細胞中使用的表現載體還可以包含終止轉錄和穩定mRNA所需的序列。在真核或病毒DNA或cDNA的非翻譯區中，此類序列通常可從3'至翻譯終止密碼子獲得。該等區域包含在mRNA的非翻譯部分轉錄為聚腺苷酸化片段的核苷酸片段。

【0165】 含有一種或多種上述組分的合適載體的構建採用標準連接技術或PCR/重組方法。將分離的質體或DNA片段以以產生所需質體的所需形式或藉由重組方法切割、修整和再連接。為了進行分析以確認構建的質體中的正確序列，將連接混合物用於轉化宿主細胞，並在適當的情況下藉由抗生素（例如胺苄青黴素或博來黴素）抗性選擇成功的轉化子。製備來自轉化體的質體，藉由限制性核酸內切酶消化進行分析和/或測序。

【0166】 作為片段限制酶切和連接的替代方法，可以使用基於att位點和重組酶的重組方法將DNA序列插入載體。這樣的方法例如由Landy (1989) *Ann. Rev. Biochem* [生物化學年度綜述]. *58*:913-949描述；並且是熟悉該項技術者已知的。這樣的方法利用了由λ和大腸桿菌編碼的重組蛋白的混合物介導的分子間DNA重組。重組發生在相互作用的DNA分子上的特定附著（*att*）位點之間。有關對att位點的描述，參見Weisberg和Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage

Lambda, in *Lambda II* [λII中的噬菌體λ的特定位點重組], Weisberg, 編輯.（冷泉港（Cold Spring Harbor），紐約: 冷泉港出版社（Cold Spring Harbor Press）），第211-250頁。切換重組位點兩側的DNA片段，使得重組後的*att*位點係由每個親本載體供出的序列組成的雜合序列。重組可以發生在任何拓撲結構的DNA之間。

【0167】 *att*位點可以藉由以下引入目標序列中：將目標序列連接到合適的載體中；藉由使用特異性引物產生包含*att* B位點的PCR產物；產生cDNA文庫，所述文庫被選殖到含有att位點的適當載體中；等等。

【0168】 如本文所用，折疊係指多肽和蛋白質的三維結構，其中胺基酸殘基之間的相互作用起到穩定結構的作用。適當的折疊通常是導致最佳生物學活性的多肽排列，並且在抗體的情況下，可以藉由活性（例如，抗原結合）的測定方便地監測。

【0169】 表現宿主可以藉由引入編碼一種或多種增強折疊和二硫鍵形成的酶的序列，即折疊酶、伴侶蛋白等來進一步修飾。可以使用如本領域中已知的載體、標記等在酵母宿主細胞中組成型或誘導型地表現此類序列。較佳的是，藉由靶向方法將包括足以實現所需表現模式的轉錄調控元件的序列穩定整合到酵母基因組中。

【0170】 例如，真核PDI不僅是蛋白質半胱胺酸氧化和二硫鍵異構化的有效催化劑，而且表現出分子伴侶活性。PDI的共表現可以促進具有多個二硫鍵的活性蛋白的產生。BIP（免疫球蛋白重鏈結合蛋白）、親環蛋白等的表現也令人感興趣。在本發明的一個實施方式中，每個單倍體親本株表現不同的折疊酶，例如一個株可以表現BIP，而另一個株可以表現PDI或其組合。

【0171】 術語「所需蛋白」或「所需抗體」可互換使用，並且通常指對靶標特異性的親本抗體，即，如本文所述的CGRP或嵌合或人源化抗體或其衍生的結合部分。術語「抗體」旨在包括具有適合並識別表位的特定形狀的任何含多

肽鏈的分子結構，其中一種或多種非共價結合相互作用穩定了分子結構和表位之間的複合。原型抗體分子係免疫球蛋白，並且來自所有來源，例如人、齧齒動物、兔、牛、綿羊、豬、狗、其他哺乳動物、雞、其他禽類等的所有類型的免疫球蛋白、IgG、IgM、IgA、IgE、IgD等被視為「抗體」。產生用作本發明起始處理的抗體的較佳的來源係兔。已經描述了許多抗體編碼序列；並且其他的可以藉由本領域公知的方法提出。其實例包括嵌合抗體、人抗體和其他非人哺乳動物抗體、人源化抗體、單鏈抗體（例如scFv）、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR（源自鯊魚的單鏈抗體）、小模組化免疫藥物（SMIP）、和抗體片段（例如Fab、Fab’、$F(ab')_2$等）。參見Streltsov VA, 等人, Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype [鯊魚IgNAR抗體可變域的結構和早期發育同種型的建模], Protein Sci.[蛋白質科學] 2005年11月; 14(11):2901-9. 2005年9月30日電子出版；Greenberg AS, 等人, A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks [一個新的抗原受體基因家族，其在鯊魚中經歷了重排和廣泛的體細胞多樣化], Nature [自然]. 1995年3月9日; 374(6518):168-73；Nuttall SD, 等人, Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries [從沃泊貢鯊中分離出新的抗原受體，並用作展示蛋白質環文庫的支架], Mol Immunol.[分子免疫學] 2001年8月; 38(4):313-26；Hamers-Casterman C,等人, Naturally occurring antibodies devoid of light chains [不含輕鏈的天然抗體], Nature.[自然] 1993年6月3; 363(6428):446-8；Gill DS, 等人, Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds [使用新型蛋白質支架的生物製藥藥物發現], Curr Opin Biotechnol.[生物技術當前觀點] 2006年12月; 17(6):653-8. 2006年10月19日電子出版。

【0172】 例如，抗體或抗原結合片段可以藉由基因工程產生。在該技術

中，與其他方法一樣，產生抗體的細胞對所需抗原或免疫原敏感。從產生抗體的細胞中分離出的信使RNA用作模板，藉由PCR擴增來製備cDNA。藉由將擴增的免疫球蛋白cDNA的適當部分插入表現載體中來產生載體的文庫，每個載體包含一個重鏈基因和一個保留初始抗原特異性的輕鏈基因。藉由將重鏈基因文庫與輕鏈基因文庫組合來構建組合文庫。這產生了共表現重鏈和輕鏈的殖株文庫（類似於抗體分子的Fab片段或抗原結合片段）。攜帶該等基因的載體被共轉染到宿主細胞中。當在轉染的宿主中誘導抗體基因合成時，重鏈和輕鏈蛋白會自組裝產生活性抗體，可以藉由用抗原或免疫原進行篩選來檢測活性抗體。

【0173】　目的抗體編碼序列包括天然序列編碼的那些，以及由於遺傳密碼的簡並性而與揭露的核酸序列不同的核酸及其變體編碼的那些。變體多肽可包括胺基酸（aa）取代、添加或缺失。胺基酸取代可以是保守胺基酸取代或消除非必需胺基酸的取代，例如改變糖基化位點，或藉由取代或缺失功能上不必要的一個或多個半胱胺酸殘基來使錯折疊最小化。可以設計變體以保留或增強蛋白質的特定區域（例如，功能結構域、催化胺基酸殘基等）的生物活性。變體還包括本文揭露的多肽的片段，特別是生物學活性片段和/或對應於功能結構域的片段。選殖基因的體外誘變技術係已知的。本發明還包括使用普通分子生物學技術修飾的多肽，以提高其對蛋白水解降解的抗性或優化溶解性或使其更適合作為治療劑。

【0174】　嵌合抗體可以藉由重組手段製備，所述重組手段將可變輕鏈和重鏈區（V_L和V_H）組合起來，該等可變輕鏈和重鏈區從一個物種的產生抗體的細胞中獲得，而恒定輕鏈和重鏈區來自另一個物種。通常，嵌合抗體利用齧齒動物或兔可變區和人恒定區，以產生主要具有人結構域的抗體。此類嵌合抗體的產生在本領域中係眾所周知的，並且可以藉由標準手段來實現（例如，例如，在美國專利案號5,624,659中所述，其藉由引用整體併入本文）。進一步考慮了本

發明的嵌合抗體的人恒定區可以選自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定區。

【0175】 將人源化抗體工程化以包含甚至更多的類人免疫球蛋白結構域，並且僅摻入動物衍生的抗體的互補決定區。這係藉由仔細檢查單株抗體可變區的高變環的序列，並使它們適合人抗體鏈的結構來實現的。儘管看起來複雜，但該過程在實踐中很明確。參見，例如，美國專利案號6,187,287，其藉由引用完全併入本文。

【0176】 除了完整的免疫球蛋白（或其重組對應物）之外，還可以合成包含表位結合位點的免疫球蛋白片段（例如，Fab’、$F(ab')_2$或其他片段）。可以使用重組免疫球蛋白技術設計「片段」或最少的免疫球蛋白。例如，可藉由合成融合的可變輕鏈區和可變重鏈區來產生用於本發明的「Fv」免疫球蛋白。抗體的組合也是令人感興趣的，例如雙抗體，其包括兩個不同的Fv特異性。在本發明的另一個實施方式中，免疫球蛋白片段包括SMIP（小分子免疫藥物）、駱駝抗體、奈米抗體和IgNAR。

【0177】 可以在翻譯後修飾免疫球蛋白及其片段，例如以添加效應子部分，例如化學連接子，可檢測部分，例如螢光染料、酶、毒素、底物、生物發光材料、放射性材料、化學發光部分等，或特異性結合部分，例如鏈黴親和素（streptavidin）、抗生物素蛋白或生物素等，其可以用於本發明的方法和組成物中。其他效應分子的實例在下文中提供。

【0178】 如果根據遺傳密碼對多核苷酸序列的翻譯產生了多肽序列（即，多核苷酸序列「編碼」多肽序列），則多核苷酸序列「對應」於多肽序列，如果兩個多核苷酸序列編碼相同的多肽序列，則一個多核苷酸序列「對應」於另一多核苷酸序列。

【0179】 DNA構建體的「異源」區或結構域係大DNA分子中DNA的可識別片段，其在自然界中沒有發現與大分子相關聯。因此，當異源區編碼哺乳動

物基因時，該基因通常側翼為不與源生物的基因組中的哺乳動物基因組DNA側翼的DNA。異源區的另一個實例係編碼序列本身（例如，其中基因組編碼序列包含內含子的cDNA，或者具有不同於天然基因的密碼子的合成序列）未在自然界中發現的構建體。等位基因變異或自然發生的突變事件不會產生如本文所定義的DNA的異源區域。

【0180】 「編碼序列」係密碼子的框內序列，其（就遺傳密碼而言）對應於或編碼蛋白質或肽序列。如果序列或其互補序列編碼相同的胺基酸序列，則兩個編碼序列彼此對應。與適當的調控序列相關聯的編碼序列可以被轉錄並翻譯成多肽。聚腺苷酸化信號和轉錄終止序列通常位於編碼序列的3'。「啟動子序列」係DNA調節區，其能夠結合細胞中的RNA聚合酶並啟動下游（3'方向）編碼序列的轉錄。啟動子序列通常包含另外的位點，用於結合影響編碼序列的轉錄的調節分子（例如，轉錄因子）。當RNA聚合酶結合細胞中的啟動子序列並將編碼序列轉錄為mRNA（然後其被翻譯成由編碼序列編碼的蛋白質）時，編碼序列處於啟動子序列的「控制下」或「有效地連接」至啟動子。

【0181】 載體用於將外來物質（例如DNA、RNA或蛋白質）引入生物體或宿主細胞。典型的載體包括重組病毒（用於多核苷酸）和脂質體（用於多肽）。「DNA載體」係複製子，例如質體、噬菌體或粘粒，可將另一個多核苷酸片段附接至其，以使附接的片段複製。「表現載體」係DNA載體，其包含將指導適當的宿主細胞合成多肽的調控序列。這通常意味著結合RNA聚合酶並啟動mRNA轉錄的啟動子，以及核糖體結合位點和啟動信號，以指導mRNA轉化為一個或多個多肽。在正確的位點和正確的閱讀框中將多核苷酸序列摻入表現載體，然後載體轉化合適的宿主細胞，使得能夠產生由所述多核苷酸序列編碼的多肽。

【0182】 多核苷酸序列的「擴增」係特定核酸序列的多個拷貝的體外產生。擴增的序列通常為DNA形式。Van Brunt（1990, Bio/Technol.[生物/技術],

8(4):291-294）的綜述文章中描述了用於進行這種擴增的多種技術。聚合酶鏈反應或PCR係核酸擴增的原型，應將本文中PCR的使用視為其他合適擴增技術的示例。

【0183】 現在已經很好地理解了脊椎動物中抗體的一般結構(Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci.[紐約學術科學年鑒], 190: 5 (1971))。抗體由兩條分子量約為23,000道耳頓的相同輕鏈多肽（「輕鏈」）和兩條分子量為53,000-70,000分子量相同的重鏈（「重鏈」）組成。這四條鏈以「Y」組態藉由二硫鍵連接，其中輕鏈範圍係在重鏈旁從「Y」組態的口處開始。「Y」組態的「分支」部分稱為F_{ab}區；「Y」組態的莖部分稱為F_C區。胺基酸序列的方向從「Y」組態頂部的N-末端到每條鏈底部的C-末端。N-末端具有對引起它的抗原具有特異性的可變區，並且其長度約為100個胺基酸，在輕鏈和重鏈之間以及從抗體到抗體之間存在微小的變化。

【0184】 可變區在每條鏈中連接至恒定區，所述恒定區延伸了鏈的剩餘長度，並且在特定類別的抗體中的恒定區不隨抗體（即抗原引發它）的特異性而變化。有五種已知的恒定區主要類別，它們決定了免疫球蛋白分子的類別（IgG、IgM、IgA、IgD和IgE對應於γ、μ、α、δ和ε（gamma、mu、alpha、delta、或epsilon）重鏈恒定區）。恒定區或類別決定了抗體的後續效應子功能，包括補體的激活（Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry[免疫學和免疫化學中的結構概念], 第2版, 第413-436頁, Holt, Rinehart, Winston (1976)）以及其他細胞應答（Andrews, D. W., 等人, Clinical Immunobiology[臨床免疫生物學], 第1-18頁, W. B. Sanders (1980); Kohl, S.,等人, Immunology[免疫學], 48: 187 (1983)）；而可變區決定了它將與之反應的抗原。輕鏈分為κ（kappa）或λ（lambda）。每種重鏈都可以與κ或λ輕鏈製備。當免疫球蛋白由雜交瘤或由B細胞產生時，輕鏈和重鏈彼此共價鍵合，並且兩條重鏈的「尾」部分藉由共價二

硫鍵彼此鍵合。

【0185】 表述「可變區」或「VR」係指抗體中每對輕鏈和重鏈內的結構域，其直接參與抗體與抗原的結合。每條重鏈在一端具有可變結構域（V_H），其後是多個恒定結構域。每條輕鏈的一端具有可變結構域（V_L），另一端具有恒定結構域；輕鏈的恒定結構域與重鏈的第一恒定結構域對齊，並且輕鏈可變結構域與重鏈可變結構域對齊。

【0186】 表述「互補決定區」、「高變區」或「CDR」係指在抗體的輕鏈或重鏈的可變區中發現的一個或多個高變或互補決定區（CDR）（參見Kabat, E. A. 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫學意義的蛋白質序列], 國立衛生研究院（National Institutes of Health），貝塞斯達（Bethesda），馬里蘭州., (1987)）。該等表述包括Kabat等人（「Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫學意義的蛋白質序列],」 Kabat E.,等人, 美國衛生與公共服務部（US Dept. of Health and Human Services）, 1983）定義的高變區或抗體3維結構的高變環（Chothia和Lesk, *J Mol. Biol.[分子生物學雜誌]* 196 901-917 (1987)）。每條鏈中的CDR由框架區緊密相連，並且與另一條鏈中的CDR一起有助於抗原結合位點的形成。在CDR中，存在被描述為選擇性決定區（SDR）的選擇胺基酸，該等區代表CDR在抗體-抗原相互作用中使用的關鍵接觸殘基（Kashmiri, S., Methods[方法], 36:25-34 (2005)）。在本發明中，當特定的抗體胺基酸或核酸殘基用數字表示時，通常指其在特定胺基酸或核酸序列（即特定序列標識符）中和/或根據Kabat等人編號的位置。

【0187】 表述「框架區」或「FR」係指抗體輕鏈和重鏈可變區內的一個或多個框架區（參見Kabat, E. A. 等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫學意義的蛋白質序列], 國立衛生研究院（National Institutes of Health），貝塞斯達（Bethesda），馬里蘭州, (1987)）。該等表述包括介於抗體的

輕鏈和重鏈的可變區內的CDR之間的那些胺基酸序列區。

【0188】 「Cmax」係指藥物投與後，抗體或其他化合物在測試區域（例如，血清或另一區室，例如腦脊髓液）中達到的最大（或峰值）濃度。例如，可以從血清（藉由以下來製備：收集血液樣品，藉由離心或其他手段使其凝結並分離固體組分以產生血清（不含血細胞和凝血因子的血液））中測量血清Cmax，然後藉由ELISA或本領域已知的其他手段檢測血清中分析物的濃度。

【0189】 除非另有說明，否則「AUC」係指濃度-時間曲線下的面積，其以mg/mL * hr（或等效地mg * hr/ml）為單位表示。「AUC_{0-t}」係指從時間 = 0到最後可量化濃度的濃度-時間曲線下的面積。「AUC_{0-inf}」係指從時間 = 0外推到無窮大的濃度-時間曲線下的面積。

【0190】 「I_{max}」係指與較低的抗CGRP抗體引起的應答相比，由抗CGRP抗體劑量（較佳的是350 mg或更多，更通常為至少750 mg或1000 mg）引起的最大藥效應答，例如其中可以藉由局部施用辣椒素後抑制血管舒張來檢測這種應答。

【0191】 具有針對CGRP的結合特異性的抗CGRP抗體及其結合片段

【0192】 本發明具體地包括在本文中稱為Ab1-Ab14的特異性抗CGRP抗體和抗體片段（包括**圖1A-12**中鑒定的CDR、VL、VH、CL、CH多肽序列或者由其組成）之用途。下文進一步描述了特別較佳的抗CGRP抗體Ab6中包含的多肽。

【0193】 抗體Ab6

【0194】 在一個較佳的示例性實施方式中，本發明包括對CGRP具有結合特異性並且具有包含以下列出的序列的可變輕鏈序列的人源化抗體：

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDA

STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGG

TKVEIKR（SEQ ID NO: 222）。

【0195】 本發明還包括對CGRP具有結合特異性並且具有包含以下列出的序列的輕鏈序列的人源化抗體：QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO: 221）。

【0196】 本發明進一步包括對CGRP具有結合特異性並且具有包含以下列出的序列的可變重鏈序列的人源化抗體：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS（SEQ ID NO: 202）。

【0197】 本發明還包括對CGRP具有結合特異性並且具有包含以下列出的序列的重鏈序列的人源化抗體：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ ID NO: 201）。

【0198】 或者，Ab6的重鏈可以缺少SEQ ID NO: 201的C-末端離胺酸，即包含以下列出的序列的重鏈序列：EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（SEQ ID NO: 566）。

【0199】 本發明還考慮了包含以下項的抗體：SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的多肽序列中的一個或多個（其對應於SEQ ID NO: 222的可變輕鏈序列或SEQ ID NO: 221的輕鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）），和/或SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的多肽序列中的一個或多個（其對應於SEQ ID NO: 202的可變重鏈序列或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）），或該等肽序列的組合。在本發明的另一個實施方式中，本發明的抗體或其片段包含以上列出的一個或多個CDR、可變重鏈和可變輕鏈序列以及重鏈和輕鏈序列（包括所有該等）的組合或可替代地由其組成。

【0200】 本發明還考慮了對CGRP具有結合特異性的抗體片段。在本發明的一個實施方式中，本發明的抗體片段包含SEQ ID NO: 222或SEQ ID NO: 221的多肽序列或可替代地由其組成。在本發明的另一個實施方式中，本發明的抗體片段包含SEQ ID NO: 202或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的多肽序列或

可替代地由其組成。

【0201】 在本發明的另一個實施方式中，對CGRP具有結合特異性的抗體片段包含以下項或可替代地由其組成：SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的多肽序列中的一個或多個，其對應於SEQ ID NO: 222的可變輕鏈序列或SEQ ID NO: 221的輕鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）。

【0202】 在本發明的另一個實施方式中，對CGRP具有結合特異性的抗體片段包含以下項或可替代地由其組成：SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的多肽序列中的一個或多個，其對應於SEQ ID NO: 202的可變重鏈序列或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）。

【0203】 本發明還考慮了抗體片段，其包括本文所述的一種或多種抗體片段。在本發明的一個實施方式中，對CGRP具有結合特異性的抗體的片段包括以下抗體片段中的一種、兩種、三種或更多種（包括所有），或可替代地由其組成：SEQ ID NO: 222的可變輕鏈區；SEQ ID NO: 202的可變重鏈區；SEQ ID NO: 222的可變輕鏈區的互補決定區（SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228）；以及SEQ ID NO: 202的可變重鏈區的互補決定區（SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208）。

【0204】 在本發明的特別較佳的實施方式中，人源化抗CGRP抗體係Ab6，Ab6包含SEQ ID NO: 221和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566，或可替代地由其組成，並且具有至少一個本文闡述的生物活性。

【0205】 在本發明的另一個特別較佳的實施方式中，抗體片段包含對CGRP具有結合特異性的Fab（片段抗原結合）片段或可替代地由其組成。關於抗體Ab6，Fab片段包括SEQ ID NO: 222的可變輕鏈序列和SEQ ID NO: 202的可變重鏈序列。本發明的該實施方式進一步考慮了在所述Fab中SEQ ID NO: 222和/

或SEQ ID NO: 202的添加、缺失和變體，同時保持對CGRP的結合特異性。

【0206】 在本發明的另一個特別較佳的實施方式中，所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽的核酸序列，所述多肽視需要分別與人輕和重恒定區多肽，例如人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定區連接，所述恒定區可以視需要被修飾，以改變糖基化或蛋白水解，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞。

【0207】 在本發明的另一個特別較佳的實施方式中，所述抗CGRP抗體可以包含從重組細胞分離的抗體表現產物，所述重組細胞表現編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽，其中所述重組細胞視需要包含酵母或哺乳動物細胞，例如巴斯德畢赤酵母或CHO細胞，其中其恒定區可以視需要被修飾以改變糖基化或蛋白水解或其他效應子功能。

【0208】 在本發明的另一個特別較佳的實施方式中，任何上述抗CGRP抗體或抗體片段可以視需要包含在本文揭露的配製物中，例如所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80，例如每1 mL體積約100 mg抗CGRP抗體、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80，具有約5.8的pH。

【0209】 在本文所述的本發明的一個實施方式中（下文），可以藉由酶消化（例如木瓜蛋白酶）Ab6來產生Fab片段。在本發明的另一個實施方式中，抗CGRP抗體例如Ab6或其Fab片段可以藉由在哺乳動物細胞例如CHO、NSO或HEK 293細胞、真菌、昆蟲或微生物系統例如酵母細胞（例如二倍體酵母，例如二倍體畢赤酵母）和其他酵母菌株中表現而產生。合適的畢赤酵母物種包括但不限於巴斯德畢赤酵母。

【0210】 在另一個實施方式中，抗體片段可以以下非限制性形式中的一種

或多種存在：Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv和單鏈Fv抗體形式。在一個較佳的實施方式中，本文所述的抗CGRP抗體進一步包含κ恒定輕鏈序列，其包含以下列出的序列：

【0211】 TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC（SEQ ID NO: 563）。

【0212】 在另一個較佳的實施方式中，本文所述的抗CGRP抗體進一步包含γ-1恒定重鏈多肽序列，其包含以下列出的序列或缺少羧基末端離胺酸殘基的相同序列（分別為SEQ ID NO: 564和SEQ ID NO: 565）：

【0213】 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK（SEQ ID NO: 564）。

【0214】 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG（SEQ ID NO: 565）。

【0215】 為了清楚起見，本文揭露的任何抗體旨在包括揭露的恒定區變體

序列的任何變體，例如，Ab6可以包含含有C-末端離胺酸的SEQ ID NO: 564的恒定區，或者可以包含缺少C-末端離胺酸的SEQ ID NO: 565的恒定區。因此，本文對SEQ ID NO: 201的重鏈的每個揭露也包括缺少其C-末端離胺酸殘基的變體，即，其具有Ab6的重鏈可變區序列（SEQ ID NO: 202）和SEQ ID NO: 565的恒定區序列。例如，當在諸如CHO細胞的細胞系中表現時，編碼在重鏈中包含C-末端離胺酸的抗體的序列可以產生由於蛋白水解而缺少所述C-末端離胺酸的抗體，或者包含或缺少所述的C-末端離胺酸的重鏈的混合物。

【0216】 在另一個實施方式中，本發明考慮了包含選自以下的多肽序列的分離的抗CGRP抗體之用途：SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 322、SEQ ID NO: 362、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 442、SEQ ID NO: 482、或SEQ ID NO: 522，或其變體；並且還包含選自以下的V_L多肽序列：SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 302、SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 422、SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 502、或SEQ ID NO: 542，或其變體，其中所述V_H或V_L多肽中的一個或多個框架殘基（FR殘基）已被另一個胺基酸殘基取代，產生了特異性結合CGRP的抗CGRP抗體。本發明考慮了該等抗體的人源化和嵌合形式。嵌合抗體可以包括衍生自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4恒定區的Fc。

【0217】 在本發明的一個實施方式中，在開始本文引用的人源化過程之前，抗體或V_H或V_L多肽起源於或選自一個或多個兔B細胞群體。

【0218】 在本發明的另一個實施方式中，抗CGRP抗體及其片段對CGRP-R不具有結合特異性。在本發明的另一個實施方式中，抗CGRP抗體及其片段抑制CGRP與CGRP-R的締合。在本發明的另一個實施方式中，抗CGRP抗體

及其片段抑制CGRP與CGRP-R和/或其他蛋白質和/或其多聚體的締合，和/或拮抗其生物學作用。

【0219】 如本文所述，可以在翻譯後修飾抗體及其片段以添加效應子部分，例如化學連接子，可檢測部分，例如螢光染料、酶、底物、生物發光材料、放射性材料和化學發光部分，或功能性部分，例如比如鏈黴親和素、抗生物素蛋白、生物素、細胞毒素、細胞毒性劑和放射性材料。

【0220】 抗體或其片段也可以被化學修飾以提供額外的優點，例如增加的多肽溶解度、穩定性和循環時間（體內半衰期）或降低的免疫原性（參見美國專利案號4,179,337）。用於衍生化的化學部分可以選自水溶性聚合物，例如聚乙二醇、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯醇等。抗體及其片段可以在分子內的隨機位置或在分子內的預定位置被修飾，並且可以包括一個、兩個、三個或更多個連接的化學部分。

【0221】 聚合物可以具有任何分子量，並且可以是支鏈或非支鏈的。對於聚乙二醇，較佳的分子量係約1 kDa至約100 kDa（術語「約」表示在聚乙二醇的製備中，一些分子的重量將比所述分子量更大，有些則更小），以便於處理和製造。可以使用其他大小，這具體取決於所需的治療特性（例如，所需的持續釋放的持續時間，對生物活性的影響（如果有的話），易於處理，抗原性的程度或缺乏以及聚乙二醇對治療性蛋白質或類似物的其他已知作用）。例如，聚乙二醇的平均分子量可以為約200、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500、7000、7500、8000、8500、9000、9500、10,000、10,500、11,000、11,500、12,000、12,500、13,000、13,500、14,000、14,500、15,000、15,500、16,000、16,500、17,000、17,500、18,000、18,500、19,000、19,500、20,000、25,000、30,000、35,000、40,000、50,000、55,000、60,000、65,000、70,000、75,000、80,000、85,000、90,000、95,000、或100,000 kDa。支鏈聚乙二醇描述於例如美

國專利案號5,643,575；Morpurgo等人, Appl. Biochem. Biotechnol.[應用生物化學與生物技術] 56:59-72 (1996)；Vorobjev等人, Nucleosides Nucleotides [核苷與核苷酸] 18:2745-2750 (1999)；和Caliceti等人, Bioconjug. Chem.[生物軛合化學] 10:638-646 (1999)，其每一個的公開內容藉由引用併入本文。

【0222】 有許多熟悉該項技術者可利用的附接方法，參見例如EP 0 401 384，其藉由引用併入本文（將PEG偶聯至G-CSF），也參見Malik等人, Exp. Hematol.[實驗血液學] 20:1028-1035 (1992)（報導了使用三苯甲基氯的GM-CSF的聚乙二醇化）。例如，聚乙二醇可以經由反應性基團例如游離胺基或羧基藉由胺基酸殘基共價結合。反應性基團係活化的聚乙二醇分子可以結合的那些。具有游離胺基的胺基酸殘基可以包括離胺酸殘基和N-末端胺基酸殘基；具有游離羧基的那些可以包括天冬胺酸殘基、麩胺酸殘基和C-末端胺基酸殘基。巰基基團也可用作附接聚乙二醇分子的反應基團。為了治療目的較佳的是在胺基上的附接，例如在N-末端或離胺酸基團上的附接。

【0223】 如上所述，聚乙二醇可以藉由與許多胺基酸殘基中的任何一個附接而與蛋白質連接。例如，聚乙二醇可以藉由與離胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸或半胱胺酸殘基的共價鍵與多肽連接。可以採用一種或多種反應化學方法將聚乙二醇附接到特定的胺基酸殘基（例如離胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸或半胱胺酸）或一種類型以上的胺基酸殘基（例如離胺酸、組胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、半胱胺酸及其組合）。

【0224】 可替代地，抗體或其片段可以藉由與白蛋白（包括但不限於重組人血清白蛋白或其片段或變體（參見，例如，1999年3月2日授權的美國專利案號5,876,969，歐洲專利案號0 413 622和1998年6月16日授權的美國專利案號5,766,883，其藉由引用整體併入本文））或其他循環血液蛋白例如轉鐵蛋白或鐵蛋白融合而具有增加的體內半衰期。在一個較佳的實施方式中，本發明的多肽

和/或抗體（包括其片段或變體）與人血清白蛋白的成熟形式（即，人血清白蛋白的胺基酸1-585，如歐洲專利0 322 094的圖1和圖2所示）融合，其藉由引用整體併入本文。本發明也包括編碼本發明融合蛋白的多核苷酸。

【0225】 關於可檢測部分，其他示例性酶包括但不限於辣根過氧化物酶、乙醯膽鹼酯酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶和螢光素酶。其他示例性螢光材料包括但不限於羅丹明、螢光素、異硫氰酸螢光素、傘形酮、二氯三吡胺、藻紅蛋白和丹磺醯氯。其他示例性的化學發光部分包括但不限於魯米諾。其他示例性生物發光材料包括但不限於螢光素和水母發光蛋白。其他示例性放射性材料包括但不限於碘125（^{125}I）、碳14（^{14}C）、硫35（^{35}S）、氚（^{3}H）和磷32（^{32}P）。

【0226】 關於功能部分，示例性細胞毒性劑包括但不限於胺甲喋呤（methotrexate,）、胺基蝶呤（aminopterin）、6-巰基嘌呤、6-硫鳥嘌呤、阿糖胞苷（cytarabine）、5-氟尿嘧啶脫卡巴嗪（5-fluorouracil decarbazine）；烷基化劑，例如氮芥、噻替派（thioepa）、苯丁酸氮芥（chlorambucil）、美法侖（melphalan）、卡馬斯汀（carmustine）（BSNU）、絲裂黴素C（mitomycin C）、洛莫斯汀（lomustine）（CCNU）、1-甲基亞硝基脲、環磷醯胺、氮芥、白消安（busulfan）、二溴甘露醇（dibromomannitol）、鏈脲佐菌素（streptozotocin）、絲裂黴素C、順式二氯二胺鉑(II)（DDP）順鉑和卡鉑（對鉑（paraplatin））；蒽環類藥物包括柔紅黴素（daunorubicin）（以前為道諾黴素（daunomycin））、阿黴素（doxorubicin）（亞德里亞黴素（adriamycin））、地托比星（detorubicin）、洋紅黴素（carminomycin）、伊達比星（idarubicin）、表柔比星（epirubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）和比生群（bisantrene）；抗生素包括放線菌素（dactinomycin）（放線菌素D）、博來黴素（bleomycin）、加利車黴素（calicheamicin）、光神黴素（mithramycin）和蒽黴素（anthramycin）（AMC）；和抗有絲分裂藥，例如長春花生物鹼（vinca alkaloids）、長春新鹼（vincristine）和長春花鹼（vinblastine）。其他細胞毒性劑包括紫杉醇

（他克唑（taxol））、蓖麻毒蛋白（ ricin）、假單胞菌外毒素（pseudomonas exotoxin）、吉西他濱（gemcitabine）、細胞鬆弛素B（cytochalasin B）、短桿菌肽D（gramicidin D）、溴化乙錠（ethidium bromide）、依米丁（emetine）、依託泊苷（etoposide）、替尼泊苷（tenoposide）、秋水仙鹼（colchicin）、二羥基炭疽菌素二酮（dihydroxy anthracin dione）、1-去氫睾酮（1-dehydrotestosterone）、糖皮質激素（glucocorticoids）、普羅卡因（procaine）、丁卡因（tetracaine）、利多卡因（lidocaine）、普萘洛爾（propranolol）、嘌呤黴素（puromycin）、甲基苄肼（procarbazine）、羥基脲（hydroxyurea）、天冬醯胺酶（asparaginase）、皮質類固醇（corticosteroid）、米托坦（mytotane）（O,P'-(DDD)）、干擾素和該等細胞毒性劑的混合物。

【0227】 其他細胞毒性劑包括但不限於化學治療劑，例如卡鉑、順鉑、紫杉醇、吉西他濱、加利車黴素（calicheamicin）、阿黴素、5-氟尿嘧啶、絲裂黴素C、放線菌素D、環磷醯胺、長春新鹼和博來黴素。可以將來自植物和細菌的毒性酶（例如蓖麻毒素、白喉毒素和假單胞菌毒素）與人源化抗體或嵌合抗體或其結合片段軛合，以產生細胞類型特異性殺傷劑（Youle,等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA [美國科學院院刊] 77:5483 (1980)；Gilliland,等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA [美國科學院院刊] 77:4539 (1980)；Krolick,等人, Proc. Nat'l Acad. Sci. USA[美國科學院院刊] 77:5419 (1980)）。

【0228】 其他細胞毒性劑包括Goldenberg在美國專利案號6,653,104中描述的細胞毒性核糖核酸酶。本發明的實施方式還關於放射免疫軛合物，其中在使用或不使用複合物形成劑的情況下，發射α或β粒子的放射性核素穩定地偶聯至抗體或其結合片段。此類放射性核素包括β-發射體，例如磷-32（^{32}P）、鈧-47（^{47}Sc）、銅-67（^{67}Cu）、鎵-67（^{67}Ga）、釔-88（^{88}Y）、釔-90（^{90}Y）、碘-125（^{125}I）、碘-131（^{131}I）、釤-153（^{153}Sm）、鐿-177（^{177}Lu）、銖-186（^{186}Re）或銖-188（^{188}Re），

和α-發射體，例如砹-211（^{211}At）、鉛-212（^{212}Pb）、鉍-212（^{212}Bi）或-213（^{213}Bi）或錒-225（^{225}Ac）。

【0229】 用於將抗體或其結合片段靶合至可檢測部分等的方法係本領域已知的，例如由Hunter等人，Nature[自然] 144:945 (1962)；David等人，Biochemistry[生物化學] 13:1014 (1974)；Pain等人, J. Immunol. Meth.[免疫學方法雜誌] 40:219 (1981)；和Nygren, J., Histochem. and Cytochem.[組織化學和細胞化學] 30:407 (1982)所述的那些方法。

【0230】 本文所述的實施方式進一步包括與本文所述的抗體、抗體片段、雙抗體、SMIP、駱駝抗體、奈米抗體、IgNAR、多肽、可變區和CDR基本上同源的變體和等同物。該等可以包含例如保守取代突變（即，一個或多個胺基酸被相似胺基酸取代）。例如，保守取代係指胺基酸被同一通用類別中的另一胺基酸取代，例如，一個酸性胺基酸被另一個酸性胺基酸取代，一個鹼性胺基酸被另一個鹼性胺基酸取代，或一個中性胺基酸被另一個性胺基酸取代。保守胺基酸取代的目的是本領域眾所周知的。

【0231】 在另一個實施方式中，本發明考慮了與本文列出的抗體片段，可變區和CDR的多肽序列中的任何一個或多個具有至少90%或更高的序列同源性的多肽序列。更較佳的是，本發明考慮了與本文列出的抗體片段，可變區和CDR的多肽序列中的任何一個或多個具有至少95%或更高的序列同源性、甚至更較佳的是至少98%或更高的序列同源性、再更較佳的是至少99%或更高的序列同源性的多肽序列。確定核酸和胺基酸序列之間的同源性的方法係熟悉該項技術者眾所周知的。

【0232】 在另一個實施方式中，本發明進一步考慮了本文所述的抗體片段、可變區和CDR的進一步具有抗CGRP活性的上述多肽同源物。抗CGRP活性的非限制性實例在本文中闡述。

【0233】 本發明還考慮了抗CGRP抗體，其包含取代了本文所述的任何其他多核苷酸序列的本文所述的任何多肽或多核苷酸序列。例如，但不限於此，本發明考慮了包含本文所述的可變輕鏈和可變重鏈序列中的任一個的組合的抗體，並且進一步考慮了由本文所述的任何CDR序列取代本文所述的任何其他CDR序列所產生的抗體。

【0234】 本發明的其他示例性實施方式

【0235】 在另一個實施方式中，本發明考慮了使用一種或多種抗人CGRP抗體或其抗體片段的治療方法，所述抗體或其抗體片段作為選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗體，特異性結合完整的人CGRP多肽或其片段上的相同的一個或多個重疊線性或構象表位/或競爭結合相同的一個或多個重疊線性或構象表位。在一個較佳的實施方式中，抗人CGRP抗體或其片段作為Ab3、Ab6、Ab13或Ab14特異性結合至完整的人CGRP多肽或其片段上的相同的一個或多個重疊線性或構象表位和/或競爭結合相同的一個或多個重疊線性或構象表位。

【0236】 本發明的一個較佳的實施方式關於使用對CGRP具有結合特異性並抑制由CGRP與CGRP受體結合介導的生物學活性的嵌合抗體或人源化抗體及其片段（包括Fab片段）的治療方法。在本發明的特別較佳的實施方式中，嵌合的或人源化的抗CGRP抗體選自Ab3、Ab6、Ab13或Ab14。

【0237】 在本發明的另一個實施方式中，如藉由使用跨越天然人CGRP多肽的全長的重疊線性肽片段的表位作圖所確定的，在所述治療方法中使用的抗人CGRP抗體係特異性結合完整CGRP多肽或其片段上被Ab3、Ab6、Ab13或Ab14特異性結合的相同重疊線性或構象表位的抗體。

【0238】 本發明還關於使用與本文揭露的抗體或抗體片段(包括但不限於選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、

Ab13或Ab14的抗CGRP抗體）結合相同的CGRP表位和/或與抗CGRP抗體競爭結合CGRP的抗CGRP抗體的治療方法。

【0239】 在另一個實施方式中，本發明還關於使用分離的抗CGRP抗體或抗體片段的治療方法，所述抗CGRP抗體或抗體片段包含選自以下的V_H多肽序列中包含的一個或多個CDR：3、13、23、33、43、53、63、73、83、93、103、113、123或133，或其變體，和/或包含選自以下的VL多肽序列中包含的一個或多個CDR：1、11、21、31、41、51、61、71、81、91、101、111、121或131，或其變體。

【0240】 在本發明的一個實施方式中，在前兩個段落中討論的抗人CGRP抗體在每個可變輕和可變重區中包含至少2個互補決定區（CDR），其與選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗體中包含的那些相同。

【0241】 在一個較佳的實施方式中，在所述治療方法中使用的抗人CGRP抗體在每個可變輕和可變重區中包含至少2個互補決定區（CDR），其與Ab3或Ab6中包含的那些相同。在另一個實施方式中，以上討論的抗人CGRP抗體的所有CDR與選自Ab1、Ab2、Ab3、Ab4、Ab5、Ab6、Ab7、Ab8、Ab9、Ab10、Ab11、Ab12、Ab13或Ab14的抗人CGRP抗體中包含的CDR相同。在本發明的一個較佳的實施方式中，上述抗人CGRP抗體的所有CDR與選自Ab3或Ab6的抗人CGRP抗體中包含的CDR相同。

【0242】 本發明進一步考慮了治療方法，其中以上討論的一種或多種抗人CGRP抗體係無糖基化的，或者如果糖基化則僅甘露糖基化；包含已被修飾以改變效應子功能、半衰期、蛋白水解和/或糖基化的Fc區；係人的，人源化的，單鏈或嵌合的；並且是衍生自兔（親本）抗人CGRP抗體的人源化抗體。損害糖基化的示例性突變包括在IgG重鏈恒定區（如IgG1）的297位的Asn殘基突變為另一

種胺基酸，如Ala，如美國專利案號5,624,821號所述，其藉由引用整體併入。

【0243】 本發明還考慮了一種或多種抗人CGRP抗體，其中所述抗體的可變輕區和可變重區中的框架區（FR）分別是未修飾的人FR或已藉由將可變輕鏈或重鏈區中的一個或多個人FR殘基取代為親本兔抗體的相應FR殘基進行了修飾的人FR，並且其中所述人FR係衍生自人可變重鏈和輕鏈抗體序列，所述人可變重鏈和輕鏈抗體序列已經基於其與相應的兔可變重鏈或輕鏈區的高水平同源性從人種系抗體序列文庫相對於文庫中包含的其他人種系抗體序列進行了選擇。

【0244】 本發明還考慮了一種治療或預防藥物過度使用性頭痛（例如，與抗偏頭痛藥物的過度使用有關和/或與曲坦和/或麥角和/或鎮痛藥過度使用有關）之方法，所述方法包括對表現出藥物過度使用性頭痛或有發展藥物過度使用性頭痛的風險的患者投與治療有效量的至少一種本文所述的抗人CGRP抗體或片段。本發明還考慮了所述治療方法可以涉及在本文中揭露的兩種或多種抗CGRP抗體或其片段的投與。如果向患者投與一種以上的抗體，則可以在其投與的時候同時地或並行地或錯開地投與多種抗體。本發明的抗CGRP抗體及其與CGRP具有結合特異性的片段的抗CGRP活性也可以藉由它們的結合強度或它們對CGRP的親和力來描述。在本發明的一個實施方式中，本發明的抗CGRP抗體及其對CGRP具有結合特異性的片段以小於或等於5×10^{-7} M、10^{-7} M、5×10^{-8} M、10^{-8} M、5×10^{-9} M、10^{-9} M、5×10^{-10} M、10^{-10} M、5×10^{-11} M、10^{-11} M、5×10^{-12} M、10^{-12} M、5×10^{-13} M或10^{-13} M的解離常數（K_D）結合至CGRP。較佳的是，抗CGRP抗體及其片段以小於或等於10^{-11} M、5×10^{-12} M或10^{-12} M的解離常數結合CGRP。在本發明的另一個實施方式中，本發明的抗CGRP抗體及其對CGRP具有結合特異性的片段結合至線性或構象CGRP表位。

【0245】 在本發明的另一個實施方式中，本發明的抗CGRP抗體及其對

CGRP具有結合特異性的片段的抗CGRP活性係以小於或等於10^{-4} S^{-1}、5 x 10^{-5} S^{-1}、10^{-5} S^{-1}、5 x 10^{-6} S^{-1}、10^{-6} S^{-1}、5 x 10^{-7} S^{-1}、過10^{-7} S的解離速率與CGRP結合。

【0246】 在本發明的另一個實施方式中，本發明的抗CGRP抗體以及其對CGRP具有結合特異性的片段的抗CGRP活性藉由預防、改善或減輕與CGRP相關的疾病和障礙的症狀或可替代地治療與CGRP相關的疾病和障礙而表現出抗CGRP活性。與CGRP相關的疾病和障礙的非限制性實例在本文中闡述，並且包括頭痛和偏頭痛障礙。

【0247】 編碼抗CGRP抗體多肽的多核苷酸

【0248】 如前所述，本發明特別包括本文稱為Ab1-Ab14的特異性抗CGRP抗體和抗體片段，其包含具有在**圖1A-12**中鑒定的序列的CDR、VL、VH、CL和CH多肽或由其組成。在**圖1A-12**中還包括編碼包含在Ab1-Ab14中的前述VL、VH、CL和CH多肽的核酸序列。下面進一步描述編碼特別較佳的抗CGRP抗體Ab6的CDR、VL、VH、CL和CH多肽的核酸序列。

【0249】 抗體Ab6

【0250】 本發明還關於編碼對CGRP具有結合特異性的抗體多肽的多核苷酸。在本發明的一個實施方式中，本發明的多核苷酸包含以下編碼SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其組成：

【0251】 CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatc AATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcag aaaccagggaaagttcctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcg tttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtC TGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTttcggcggaggaaccaaggtg gaaatcaaacgt（SEQ ID NO: 232）。

【0252】 在本發明的一個實施方式中，本發明的多核苷酸包含以下編碼

SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其組成：

【0253】 CAAGTGCTGacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccatc AATtgcCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCtggtatcagcag aaaccagggaaagttcctaagCAActgatctatGATGCATCCACTCTGGCATCTggggtcccatctcg tttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcaccatcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtC TGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTttcggcggaggaaccaaggtg gaaatcaaacgtACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGA GCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTA TCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGG GTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTA CAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAC AAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG（SEQ ID NO: 231）。

【0254】 在本發明的另一個實施方式中，本發明的多核苷酸包含以下編碼SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其組成：

【0255】 gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcc tgtgcaGTCtctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaa ggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTG GGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctg agagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccg tcTCGAGC（SEQ ID NO: 212）。

【0256】 在本發明的一個實施方式中，本發明的多核苷酸包含以下編碼SEQ ID NO: 201的重鏈多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其組成：

【0257】 gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcc

tgtgcaGTCtctggaATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaa

ggggctggagtgggtcGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTG

GGCGAAAGGCcgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctg

agagctgaggacactgctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccg

tcTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTC

CaAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT

ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGC

GGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTC

AGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACAT

CTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT

GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC

TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGG

ACACCCTCATGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACG

TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCA

CGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAAT

GGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT

CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG

TACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCT

GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG

AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT

GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA

GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT

CTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATG

A（SEQ ID NO: 211）。

【0258】 在本發明的一個實施方式中，本發明的多核苷酸包含以下編碼SEQ ID NO: 566的重鏈多肽序列的多核苷酸序列或可替代地由其組成：

gaggtgcagctTgtggagtctgggggaggcttggtccagcctgggggtccctgagactctcctgtgcaGTCtctgga

ATCGACCTCagtGGCTACTACATGAACtgggtccgtcaggctccagggaaggggctggagtgggtc

GGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC

cgattcaccatctccagagacaattccaagACCACGGTGtatcttcaaatgaacagcctgagagctgaggacactg

ctgtgtatTTCtgtGCTAGAGGGGACATCtggggccaagggaccctcgtcaccgtcTCGAGCGCC

TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAcCCTCCTCCaAGAGCACC

TCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGA

ACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC

ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG

GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGT

GAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAA

TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCT

GGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCA

TGaTCTCCCgGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG

AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT

AATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTG

TGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG

TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAAC

CATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGC

CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG

GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGG

GCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC

GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCA

GCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC

ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTTGA（SEQ ID NO: 567）。

【0259】 在本發明的另一個實施方式中，編碼對CGRP具有結合特異性的抗體片段的多核苷酸包含以下項或可替代地由其組成：SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238的多核苷酸序列中的一個或多個（其對應於編碼SEQ ID NO: 222的輕鏈可變序列或SEQ ID NO: 221的輕鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）的多核苷酸）。

【0260】 在本發明的另一個實施方式中，編碼對CGRP具有結合特異性的抗體片段的多核苷酸包含以下項或可替代地由其組成：SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218的多核苷酸序列中的一個或多個（其對應於編碼SEQ ID NO: 202的重鏈可變序列或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈序列的互補決定區（CDR或高變區）的多核苷酸）。

【0261】 本發明還考慮了包括編碼本文所述抗體片段的一種或多種多核苷酸序列的多核苷酸序列。在本發明的一個實施方式中，編碼對CGRP具有結合特異性的抗體片段的多核苷酸包括以下編碼抗體片段的多核苷酸中的一種、兩種、三種或更多種（包括所有），或可替代地由其組成：編碼SEQ ID NO: 222的輕鏈可變序列的多核苷酸SEQ ID NO: 232；編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 231；編碼SEQ ID NO: 202的重鏈可變序列的多核苷酸SEQ ID NO: 212；編碼SEQ ID NO: 201的重鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 211；編碼SEQ ID NO: 566的重鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 567；編碼SEQ ID NO: 222輕鏈可變序列或SEQ ID NO: 221輕鏈序列的互補決定區（SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238）的多核苷酸；以及編碼SEQ ID NO: 202重鏈可

變序列或SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566重鏈序列的互補決定區（SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218）的多核苷酸。

【0262】 在本發明的一個較佳的實施方式中，本發明的多核苷酸包含編碼具有對CGRP的結合特異性的Fab（片段抗原結合）片段的多核苷酸或可替代地由其組成。關於抗體Ab6，編碼全長Ab6抗體的多核苷酸包含以下項或可替代地由其組成：編碼SEQ ID NO: 221的輕鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 231和編碼SEQ ID NO: 201的重鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 211或編碼SEQ ID NO: 566的重鏈序列的多核苷酸SEQ ID NO: 567。

【0263】 本發明的另一個實施方式考慮將該等多核苷酸摻入表現載體中，以在哺乳動物細胞如CHO、NSO、HEK-293中或在真菌、昆蟲或微生物系統如酵母細胞如酵母畢赤酵母中表現。合適的畢赤酵母物種包括但不限於巴斯德畢赤酵母。在本文所述的本發明的一個實施方式中（下文），可以藉由在合適的宿主中表現全長多核苷酸後酶消化（例如木瓜蛋白酶）Ab6來產生Fab片段。在本發明的另一個實施方式中，抗CGRP抗體例如Ab6或其Fab片段可以藉由在哺乳動物細胞例如CHO、NSO或HEK 293細胞、真菌、昆蟲或微生物系統例如酵母細胞（例如二倍體酵母，例如二倍體畢赤酵母）和其他酵母菌株中表現Ab6多核苷酸而產生。合適的畢赤酵母物種包括但不限於巴斯德畢赤酵母。

【0264】 在一個實施方式中，本發明關於分離的多核苷酸，其包含編碼選自SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 322、SEQ ID NO: 362、SEQ ID NO: 402、SEQ ID NO: 442、SEQ ID NO: 482或SEQ ID NO: 522的抗CGRP V_H抗體胺基酸序列或編碼其變體（其中至少一個框架殘基（FR殘基）已被兔抗CGRP抗體V_H多肽中相應位置出現的胺基酸或保守胺基酸取代進行了取代）的多核苷酸。

【0265】 在另一個實施方式中，本發明關於分離的多核苷酸，其包含編碼SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 302、SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 422、SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 502或SEQ ID NO: 542的抗CGRP VL抗體胺基酸序列或編碼其變體（其中至少一個框架殘基（FR殘基）已被兔抗CGRP抗體VL多肽中相應位置出現的胺基酸或保守胺基酸取代進行了取代）的多核苷酸序列。

【0266】 在又一個實施方式中，本發明關於一種或多種異源多核苷酸，其包含編碼以下各項中包含的多肽的序列：SEQ ID NO: 22和SEQ ID NO: 2；SEQ ID NO: 62和SEQ ID NO: 42；SEQ ID NO: 102和SEQ ID NO: 82；SEQ ID NO: 142和SEQ ID NO: 122；SEQ ID NO: 182和SEQ ID NO: 162；SEQ ID NO: 222和SEQ ID NO: 202；SEQ ID NO: 262和SEQ ID NO: 242；SEQ ID NO: 302和SEQ ID NO: 282；SEQ ID NO: 342和SEQ ID NO: 322；SEQ ID NO: 382和SEQ ID NO: 362；SEQ ID NO: 422和SEQ ID NO: 402；SEQ ID NO: 462和SEQ ID NO: 442；SEQ ID NO: 502和SEQ ID NO: 482；或SEQ ID NO: 542和SEQ ID NO: 522。

【0267】 在另一個實施方式中，本發明關於分離的多核苷酸，其表現含有至少一種衍生自抗CGRP抗體的CDR多肽的多肽，其中所述表現的多肽單獨地特異性結合CGRP或與另一個多核苷酸序列（其表現含有至少一種衍生自抗CGRP抗體的CDR多肽的多肽）相關聯地表現時特異性結合CGRP，其中所述至少一個CDR選自SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 62、SEQ ID NO: 42、SEQ ID NO: 102、SEQ ID NO: 82、SEQ ID NO: 142、SEQ ID NO: 122、SEQ ID NO: 182、SEQ ID NO: 162、SEQ ID NO: 222、SEQ ID NO: 202、SEQ ID NO: 262、SEQ ID NO: 242、SEQ ID NO: 302、SEQ ID NO: 282、SEQ ID NO: 342、SEQ ID NO: 322、SEQ ID NO: 382、SEQ ID NO: 362、SEQ ID NO: 422、SEQ ID NO: 402、

SEQ ID NO: 462、SEQ ID NO: 442、SEQ ID NO: 502、SEQ ID NO: 482、SEQ ID NO: 542或SEQ ID NO: 522的V_L或V_H多肽中包含的那些。

【0268】 還考慮了包含所述多核苷酸的宿主細胞和載體。

【0269】 本發明還考慮了包含編碼如本文所述的可變重鏈和輕鏈多肽序列以及各個互補決定區（CDR或高變區）的多核苷酸序列的載體，以及包含所述載體序列的宿主細胞。在本發明的一個實施方式中，宿主細胞係酵母細胞。在本發明的另一個實施方式中，酵母宿主細胞屬於畢赤酵母屬。

【0270】 產生抗體及其片段的方法

【0271】 在另一個實施方式中，本發明考慮了產生抗CGRP抗體及其片段的方法。從交配感受態酵母的多倍體（較佳的是二倍體或四倍體）菌株分泌的抗體及其片段的產生方法在例如Olson等人的美國專利申請公開號US 2009/0022659和Garcia-Martinez等人的美國專利案號7,935,340中教導，其每一個的公開內容藉由引用整體併入本文。在哺乳動物細胞例如CHO細胞中產生抗體及其片段的方法在本領域中係眾所周知的。

【0272】 產生抗體的其他方法也是熟悉該項技術者眾所周知的。例如，產生嵌合抗體的方法現在係本領域眾所周知的（參見，例如，Cabilly等人的美國專利案號4,816,567；Morrison等人, P.N.A.S. USA [美國科學院院刊], 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S.等人, Nature [自然], 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. 等人, Nature [自然], 312:643-46 (1984)，其每一個的公開內容藉由引用整體併入本文。

【0273】 同樣，產生人源化抗體的其他方法也是本領域眾所周知的（參見，例如，Queen等人的美國專利案號5,530,101、5,585,089、5,693,762和6,180,370；Winter的美國專利案號5,225,539和6,548,640；Carter等人的美國專利案號6,054,297、6,407,213和6,639,055；Adair的美國專利案號6,632,927；Jones, P.T.

等人, Nature [自然], 321:522-525 (1986)；Reichmann, L., 等人, Nature [自然], 332:323-327 (1988)；Verhoeyen, M, 等人, Science [科學], 239:1534-36 (1988)，其每一個的公開內容藉由引用整體併入本文。

【0274】 本文中的術語「類鴉片鎮痛藥」係指具有嗎啡樣作用的所有天然或合成藥物。合成和半合成的類鴉片鎮痛藥係五種化學類別化合物的衍生物：菲；苯基庚胺；苯基哌啶；嗎啡喃類；和苯并嗎啡，其全部均在所述術語的範圍內。示例性的類鴉片鎮痛藥包括可待因、二氫可待因、二乙醯基嗎啡、氫可酮（hydrocodone）、氫嗎啡酮（hydromorphone）、左啡諾（levorphanol）、羥嗎啡酮（oxymorphone）、阿芬太尼（alfentanil）、丁丙諾啡（buprenorphine）、布托啡諾（butorphanol）、芬太尼（fentanyl）、舒芬太尼（sufentanyl）、哌替啶（meperidine）、美沙酮（methadone）、納布啡（nalbuphine）、丙氧芬（propoxyphene）和噴他佐辛（pentazocine）或其藥學上可接受的鹽。

【0275】 術語「NSAID」係指非甾體抗炎化合物。NSAID由於其抑制環氧合酶的能力而分類。環氧合酶1和環氧合酶2係環氧合酶的兩個主要同種型，並且大多數標準NSAID係這兩種同種型的混合抑制劑。大多數標準NSAID屬於以下五個結構類別之一：(1) 丙酸衍生物，如伊布洛芬（ibuprofen ）、萘普生（naproxen）、消痛靈（naprosyn）、雙氯芬酸（diclofenac）和酮洛芬（ketoprofen）；(2) 乙酸衍生物，例如托美汀（tolmetin）和林達克（slindac）；(3) 芬那酸（fenamic acid）衍生物，例如甲滅酸（mefenamic acid）和甲氯芬那酸（meclofenamic acid）；(4) 聯苯甲酸衍生物，例如二氟尼柳（diflunisal）和氟苯柳（flufenisal）；和 (5) 昔康類，例如吡羅昔康（piroxim）、舒多昔康（sudoxicam）和伊索昔康（isoxicam）。已經描述了另一類選擇性抑制環氧合酶2的NSAID。Cox-2抑制劑已經描述在美國專利案號5,616,601；5,604,260；5,593,994；5,550,142；5,536,752；5,521,213；5,475,995；5,639,780；5,604,253；5,552,422；5,510,368；5,436,265；5,409,944；

和5,130,311中描述，其藉由引用整體併入本文。某些示例性的COX-2抑制劑包括塞來昔布（celecoxib）（SC-58635）、DUP-697、氟舒胺（flosulide）（CGP-28238）、美洛昔康（meloxicam）、6-甲氧基-2萘乙酸（6-MNA）、羅非昔布（rofecoxib）、MK-966、萘丁美酮（nabumetone）（針對6-MNA的前驅藥）、尼美舒利（nimesulide）、NS-398、SC-5766、SC-58215、T-614；或其組合。

【0276】 在一些實施方式中，阿斯匹林和/或對乙醯胺基酚可以與本發明的CGRP抗體或片段結合使用。阿司匹林係另一種非甾體抗炎化合物。

【0277】 投與藥物配製物的受試者可以是，例如任何需要這種治療、預防和/或改善的人或非人動物，或者可以藉由抑制或減輕藥物過度使用性頭痛而受益的任何人或非人動物。例如，受試者可以是被診斷出患有藥物過度使用性頭痛或被認為有遭受藥物過度使用性頭痛折磨的風險的個體。本發明進一步包括本文揭露的任何藥物配製物在製備用於治療、預防和/或改善藥物過度使用性頭痛的藥物中之用途。

【0278】 投與

【0279】 在本發明的一個實施方式中，將本文所述的抗CGRP抗體或其CGRP結合片段以及所述抗體或抗體片段的組合以約0.1 mg/kg至100.0 mg/kg接受受試者體重的濃度投與給受試者。在本發明的一個較佳的實施方式中，將本文所述的抗CGRP抗體或其CGRP結合片段以及所述抗體或抗體片段的組合以約0.4 mg/kg接受受試者體重的濃度和/或100 mg或300 mg的劑量投與給受試者。在本發明的一個較佳的實施方式中，本文所述的抗CGRP抗體或其CGRP結合片段、以及所述抗體或抗體片段的組合以如下頻率投與給接受受試者：每二十六週或六個月或更短的時間一次，例如每十六週或四個月或更短的時間一次，每八週或兩個月或更短的時間一次，每四週或每月或更短的時間一次，每兩週或每兩個月或更短的時間一次，每週或更短的時間一次，或每天或更短的時間一

次。通常，相繼劑量的投與可以與上述時間表相差正負若干天，例如，每3個月或每12週投與包括與時間表日相差正負1、2、3、4、5、5或7天來投與劑量。

【0280】 Fab片段可以每兩週或更短，每週或更短，每天一次或更短，每天多次和/或每若干個小時一次來投與。在本發明的一個實施方式中，患者每天接受0.1 mg/kg至40 mg/kg的Fab片段，以有效地獲得期望的結果的每天1至6次的分劑量或以持續釋放的形式給予。

【0281】 應當理解，投與至給定患者的抗體或Fab的濃度可以大於或低於上述示例性投與濃度。

【0282】 熟悉該項技術者將能夠藉由常規實驗確定有效的劑量和投與頻率，例如藉由本文的公開內容的指導和Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006).Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[古德曼和吉爾曼的療法的藥理基礎].紐約: 麥格勞希爾集團（McGraw-Hill）; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006).Pharmacology[藥理學].Lippincott's illustrated reviews[利平科特的插圖評論].費城: Lippincott Williams & Wilkins公司；和Golan, D. E. (2008).Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy[藥理學原理：藥物治療的病理生理基礎].費城, 賓夕法尼亞州, [等等.]: Lippincott Williams & Wilkins公司中的教導。

【0283】 在本發明的另一個實施方式中，將本文所述的抗CGRP抗體或其CGRP結合片段以及所述抗體或抗體片段的組合以藥物配製物投與給受試者。

【0284】 「藥物組成物」係指適合投與給哺乳動物的化學或生物學組成物。可以將該等組成物專門配製用於藉由多種途徑中的一種或多種途徑投與，包括但不限於頰、表皮、硬膜外、吸入、動脈內、心內、腦室內、皮內、肌內、鼻內、眼內、腹膜內、脊柱內、鞘內、靜脈內、口服、腸胃外、直腸（藉由灌

腸或栓劑）、皮下、真皮下、舌下、透皮和透粘膜，較佳的是靜脈內。另外，投與可以藉由注射、粉末、液體、凝膠、滴劑或其他投與方式進行。

【0285】 「藥物賦形劑」或「藥學上可接受的賦形劑」係其中配製有活性治療劑的載體，通常是液體。在本發明的一個實施方式中，活性治療劑係本文所述的人源化抗體或其一個或多個片段。賦形劑雖然可以提供化學和/或生物穩定性和釋放特性，但通常不向配製物提供任何藥理活性。示例性配製物可以在例如Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第19版., Grennaro, A., 編輯, 1995中找到，其藉由引用併入本文。

【0286】 如本文所用，「藥學上可接受的載體」或「賦形劑」包括生理相容的任何和所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌和抗真菌劑、等滲和吸收延遲劑。在一個實施方式中，載體適合於腸胃外投與。或者，載體可以適合於靜脈內、腹膜內，肌內或舌下投與。藥學上可接受的載體包括無菌水溶液或分散液和用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液的無菌粉末。這種介質和試劑用於藥物活性物質之用途係本領域眾所周知的。除非任何常規介質或試劑與活性化合物不相容，否則可考慮將其用於本發明的藥物組成物中。補充活性化合物也可以摻入組成物中。

【0287】 藥物組成物通常必須在生產和儲存條件下是無菌的和穩定的。本發明考慮了藥物組成物以凍乾形式存在。可以將組成物配製成溶液、微乳液、脂質體或其他適合高藥物濃度的有序結構。載體可以是溶劑或分散介質，其包含例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇和液體聚乙二醇）及其合適的混合物。本發明還考慮了在藥物組成物中包含穩定劑。例如，在分散的情況下藉由維持所需的粒徑以及藉由使用表面活性劑，可以維持適當的流動性。

【0288】 在許多情況下，較佳的是在組成物中包括等滲劑，例如糖，多元醇例如甘露醇、山梨糖醇或氯化鈉。藉由在組成物中包含延遲吸收的試劑，例

如單硬脂酸鹽和明膠，可以實現可注射組成物的延長吸收。而且，鹼性多肽可以配製成定時釋放配製物，例如配製成包含緩釋聚合物的組成物。活性化合物可以與將保護化合物免於快速釋放的載體（例如控釋配製物，包括植入物和微囊化的遞送系統）一起製備。可以使用可生物降解的生物相容性聚合物，例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯、聚乳酸和聚乳酸、聚乙醇酸共聚物(PLG)。製備此類配製物的許多方法係熟悉該項技術者已知的。

【0289】 示例性組成物在水溶液中包含以下項，基本上由以下項組成，或由以下項組成：抗CGRP抗體或其片段（例如Ab6）、賦形劑（例如組胺酸）、等滲劑（例如山梨糖醇）和表面活性劑（例如聚山梨醇酯80）。例如，所述組成物可以包含以下項，基本上由以下項組成，或由以下項組成：組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80，例如每1 mL體積約100 mg抗CGRP抗體（例如Ab6）、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80，具有約5.8的pH，或大約係這種構成，例如那些值的10%以內、那些值的5%以內、那些值的1%以內、那些值的0.5%以內、或那些值的0.1%以內，以及水。例如，pH值可以在5.8的10%以內，即5.22至6.38。Ab6抗體可包含以下或由以下組成：分別是SEQ ID NO: 222和SEQ ID NO: 202的可變輕鏈和重鏈多肽，或分別是SEQ ID NO: 221和SEQ ID NO: 201的輕鏈和重鏈多肽，或分別是SEQ ID NO: 221和SEQ ID NO: 566的輕鏈和重鏈多肽。所述組成物可以是水溶液或濃縮物(例如凍乾的)形式，當例如藉由添加水而重構時，其可以產生上述構成。示例性組成物每mL由以下組成：100 mg的分別是SEQ ID NO: 221和SEQ ID NO: 201的輕鏈和重鏈多肽、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80和水QS，或近似所述構成，例如，在那些數量的10%內、在那些數量的5%之內、在那些數量的1%內、在那些數量的0.5%內或在那些數量的0.1%內。另一個示例性組成物每mL由以下組成：100 mg的分別是SEQ ID NO: 221和SEQ ID NO: 566的輕鏈

和重鏈多肽、約3.1 mg L-組胺酸、約40.5 mg山梨糖醇和約0.15 mg聚山梨醇酯80和水Q.S，或近似所述構成，例如，在那些數量的10%內、在那些數量的5%之內、在那些數量的1%內、在那些數量的0.5%內或在那些數量的0.1%內。所述組成物可以適合於靜脈內或皮下投與，較佳的是靜脈內投與。例如，所述組成物可以適合於以添加到100 mL靜脈內溶液中的約100 mg至約300 mg抗體的量與靜脈內溶液（例如0.9%氯化鈉）混合。較佳的是，所述組成物可以在至少1、3、6、12、18或24個月內係貯存穩定的，例如，在室溫下儲存或在4°C下儲存指定的時間後，或在模擬所述儲存時間的加速老化測試中顯示抗體或片段的不超過5%或不超過10%的聚集體形成。

【0290】 對於每個所述的實施方式，化合物可以藉由多種劑型投與。考慮了熟悉該項技術者已知的任何生物學上可接受的劑型及其組合。此類劑型的實例包括但不限於可重構的粉末、酏劑、液體、溶液、懸浮液、乳劑、粉末、顆粒、粒子、微粒、可分散顆粒、扁囊劑、吸入劑、氣霧劑吸入劑、貼劑、粒子吸入劑、植入物、長效植入物、注射劑（包括皮下、肌內、靜脈內和皮內，較佳的是靜脈內），輸注及其組合。

【0291】 上面對本發明的各種說明性實施方式的描述並非旨在窮舉或將本發明限制為所揭露的精確形式。儘管本文出於說明性目的描述了本發明的特定實施方式和實例，但是如相關領域的技術人員將認識到的，在本發明的範圍內可以進行各種等效修改。除了上述實例之外，本發明在本文中提供的教導可以應用於其他目的。

【0292】 根據以上詳細描述，可以對本發明進行該等和其他改變。通常，在所附申請專利範圍中，不應將所使用的術語解釋為將本發明限制為說明書和申請專利範圍中揭露的特定實施方式。因此，本發明不受所述揭露的限制，而是本發明的範圍將完全由所附申請專利範圍確定。

【0293】 可以以不同於前面的描述和實例中特別描述的那些方式來實踐本發明。鑒於以上教導，本發明的許多修改和變化係可能的，並且因此在所附申請專利範圍的範圍內。

【0294】 某些CGRP抗體多核苷酸和多肽在本專利申請文件隨附的序列表中揭露，並且所述序列表的揭露藉由引用整體併入本文。

【0295】 在背景技術、具體實施方式和實例中引用的每個文件（包括專利、專利申請、期刊文章、摘要、手冊、書籍或其他公開內容）的全部揭露均藉由引用整體併入本文。

【0296】 提出以下實例以向熟悉該項技術者提供關於如何製造和使用本發明的完整揭露和描述，並且無意於限制本發明的範圍。已經努力確保了關於所使用的數字（例如，量、溫度，濃度等）的準確性，但是應該允許存在一些實驗誤差和偏離。除非另外指明，否則份數為重量份，分子量為平均分子量，溫度以攝氏度計，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。

【0297】 其他示例性實施方式

【0298】 本發明的其他示例性實施方式提供如下：

【0299】 S1. 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段在製備用於治療或預防藥物過度頭痛的藥物中之用途。

【0300】 S2. 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段在製備用於治療或預防可能的藥物過度使用性頭痛的藥物中之用途。

【0301】 S3. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【0302】 S4. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【0303】 S5. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【0304】 S6. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0305】 S7. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0306】 S8. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0307】 S9. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0308】 S10. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0309】 S11. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【0310】 S12. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【0311】 S13. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0312】 S14. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0313】 S15. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0314】 S16. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 212編碼的

可變重鏈多肽。

【0315】 S17. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【0316】 S18. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【0317】 S19. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0318】 S20. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0319】 S21. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0320】 S22. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0321】 S23. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵

母中表現獲得。

【0322】 S24. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【0323】 S25. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體的投與量係在約100 mg至約300 mg之間，或係約100 mg，或係約300 mg。

【0324】 S26. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【0325】 S27. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【0326】 S28. 如實施方式S1-S26中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【0327】 S29. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛或叢集性頭痛患者。

【0328】 S30. 如實施方式S29所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者每月至

少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0329】 S31. 如實施方式S29所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0330】 S32. 如實施方式S30-S31中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述急性藥物包括使用麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥或類鴉片。

【0331】 S33. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛包含(a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0332】 S34. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【0333】 S35. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【0334】 S36. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【0335】 S37. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【0336】 S38. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【0337】 S39. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【0338】 S40. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【0339】 S41. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0340】 S42. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0341】 S43. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體

後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【0342】 S44. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0343】 S45. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0344】 S46. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【0345】 S47. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【0346】 S48. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0347】 S49. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【0348】 S50. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體

或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【0349】 S51. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【0350】 S52. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0351】 S53. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，所述藥物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0352】 S54. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體

或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0353】 S55. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【0354】 S56. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【0355】 S57. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【0356】 S58. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體

或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【0357】 S59. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥包括使用至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【0358】 S60. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【0359】 S61. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【0360】 S62. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【0361】 S63. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【0362】 S64. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【0363】 S65. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【0364】 S66. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片

鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【0365】 S67. 如前述實施方式中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0366】 S68. 如實施方式S67所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【0367】 S69. 如實施方式S67所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值 +/- 5%以內的pH。

【0368】 S70. 如實施方式S67所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0369】 S71. 如實施方式S67所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP

抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0370】 S72. 如實施方式S67所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【0371】 S73. 一種藥物組成物，其包含以下或由以下組成：在配製物中的抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0372】 S74. 如實施方式S73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【0373】 S75. 如實施方式S73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的5%以內的pH。

【0374】 S76. 如實施方式S73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0375】 S77. 如實施方式S73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0376】 S78. 如實施方式S73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【0377】 S79. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0378】 S80. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0379】 S81. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0380】 S82. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0381】 S83. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID

NO: 566的重鏈多肽。

【0382】 S84. 如實施方式S73-S79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0383】 S85. 如實施方式S73-S84中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【0384】 S86. 如實施方式S73-S84中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO中表現或藉由在CHO中表現獲得。

【0385】 S87. 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段和/或至少一種抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段在製備用於治療或預防偏頭痛的藥劑中之用途，還包括使用至少一種另外的用於急性和/或對症治療頭痛的藥物，所述藥物選自下組，該組包括：麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥、或類鴉片。

【0386】 S88. 如實施方式S87所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中 (i) 和 (ii) 的組合投與減輕了患者的藥物過度使用性頭痛的症狀、嚴重程度和/或發作。

【0387】 S89. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含麥角生物鹼。

【0388】 S90. 如實施方式S89所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述麥角生物鹼選自麥角胺、麥角溴菸鹼酯、美西麥角、二氫麥角胺及前述的組合。

【0389】 S91. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗

CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含曲坦。

【0390】 S92. 如實施方式S91所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述曲坦選自舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，及前述的組合。

【0391】 S93. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片鎮痛藥。

【0392】 S94. 如實施方式S93所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述非類鴉片鎮痛藥包含對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）或阿司匹林。

【0393】 S95. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含NSAID。

【0394】 S96. 如實施方式S95所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述NSAID選自水楊酸鹽、丙酸衍生物、烯醇酸衍生物、鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯（fenamate））、選擇性COX-2抑制劑（coxinb）、磺醯苯胺和前述的組合。

【0395】 S97. 如實施方式S95所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述NSAID選自水楊酸鹽，例如阿司匹林（乙醯水楊酸）、二氟尼柳（二氟苯水楊酸（Dolobid））、水楊酸及其鹽和雙水楊酯（雙水楊酸（Disalcid））；丙酸衍生物，例如伊布洛芬、右旋伊布洛芬、萘普生（Naproxen）、非諾洛芬（Fenoprofen）、酮洛芬

（Ketoprofen）、右旋酮洛芬（Dexketoprofen）、氟比洛芬（Flurbiprofen）、奧沙普嗪（Oxaprozin）和洛索洛芬（Loxoprofen）；乙酸衍生物，例如吲哚美辛（Indomethacin）、托美汀（Tolmetin）、舒林酸（Sulindac）、依託度酸（Etodolac）、酮咯酸（Ketorolac）、雙氯芬酸（Diclofenac）、醋氯芬酸（Aceclofenac）和萘丁美酮（Nabumetone）；烯醇酸（Enolic acid）（昔康（oxicam））衍生物，例如吡羅昔康（Piroxicam）、美洛昔康）（Meloxicam）、替諾昔康（Tenoxicam）、屈唑昔康（Droxicam）、氯諾昔康（Lornoxicam）、伊索昔康（Isoxicam）和苯丁唑酮（Phenylbutazone）（保泰松（Bute））；鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯），例如甲滅酸、甲氯芬那酸、氟滅酸和托芬那酸；選擇性COX-2抑制劑（昔布（coxib）），例如塞來昔布（Celecoxib）、羅非昔布（Rofecoxib）、伐地昔布（Valdecoxib）、帕瑞昔布（Parecoxib）、蘆米昔布（Lumiracoxib）、依託昔布（Etoricoxib）和非羅考昔（Firocoxib）；磺醯苯胺，例如尼美舒利（Nimesulide）；氯尼辛（Clonixin）、利克飛龍（Licofelone）、H-哈帕苷（H-harpagide）或南非鉤麻（Devil's Claw）及前述的組合。

【0396】 S98. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片鎮痛藥。

【0397】 S99. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含組合鎮痛藥。

【0398】 S100. 如實施方式S99所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述組合鎮痛藥包含非類鴉片鎮痛藥與至少一種類鴉片或巴比妥鹽的組合，所述巴比妥鹽係例如異丁巴比妥和/或咖啡因；或者包含對乙醯胺基酚、阿司匹林和咖啡因的組合，

例如EXCEDRIN ®或EXCEDRIN MIGRAINE ®；或者包含組合鎮痛藥，所述組合鎮痛藥包含鎮痛藥與至少一種非鎮痛藥或與抗組胺藥組合，所述非鎮痛藥係例如血管收縮藥，比如偽麻黃鹼。

【0399】 S101. 如實施方式S87或S88所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含類鴉片。

【0400】 S102. 如實施方式S101所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述類鴉片選自羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮、蒂巴因、東罌粟鹼、混合阿片生物鹼如阿片全鹼、二乙醯嗎啡、菸鹼嗎啡、二丙醯基嗎啡、二乙醯基二氫嗎啡、乙醯丙醯基嗎啡、去甲嗎啡、甲基去甲啡鹼、二苯甲醯基嗎啡、乙基嗎啡、雜可待因、丁丙諾啡、埃托啡、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、芬太尼、α甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羥甲芬太尼、哌替啶（度冷丁）、凱托米酮、MPPP、烯丙羅定、普魯丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右馬拉胺、苯腈米特、哌腈米特和前述的組合。

【0401】 S103. 如實施方式S87-S102中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【0402】 S104. 如實施方式S87-S103中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【0403】 S105. 如實施方式S87-S104中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228

的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【0404】 S106. 如實施方式S87-S105中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0405】 S107. 如實施方式S87-S106中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0406】 S108. 如實施方式S87-S107中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0407】 S109. 如實施方式S87-S108中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0408】 S110. 如實施方式S87-S109中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0409】 S111. 如實施方式S87-S110中任一項所述的至少一種抗CGRP

抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【0410】 S112. 如實施方式S87-S111中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【0411】 S113. 如實施方式S87-S112中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0412】 S114. 如實施方式S87-S113中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0413】 S115. 如實施方式S87-S114中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0414】 S116. 如實施方式S87-S115中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0415】 S117. 如實施方式S87-S116中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【0416】 S118. 如實施方式S87-S117中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所

述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【0417】 S119. 如實施方式S87-S118中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0418】 S120. 如實施方式S87-S119中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0419】 S121. 如實施方式S87-S120中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0420】 S122. 如實施方式S87-S121中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0421】 S123. 如實施方式S87-S122中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【0422】 S124. 如實施方式S87-S123中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【0423】 S125. 如實施方式S87-S124中任一項所述的至少一種抗CGRP

抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體的投與量係在約100 mg至約300 mg之間，或係約100 mg，或係約300 mg。

【0424】 S126. 如實施方式S87-S125中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【0425】 S127. 如實施方式S87-S126中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【0426】 S128. 如實施方式S87-S127中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【0427】 S129. 如實施方式S87-S128中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛或叢集性頭痛患者。

【0428】 S130. 如實施方式S87-S129中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0429】 S131. 如實施方式S87-S130中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0430】 S132. 如實施方式S87-S131中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0431】 S133. 如實施方式S87-S132中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【0432】 S134. 如實施方式S87-S133中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【0433】 S135. 如實施方式S87-S134中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【0434】 S136. 如實施方式S87-S135中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【0435】 S137. 如實施方式S87-S136中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【0436】 S138. 如實施方式S87-S137中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【0437】 S139. 如實施方式S87-S138中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【0438】 S140. 如實施方式S87-S139中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0439】 S141. 如實施方式S87-S140中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0440】 S142. 如實施方式S87-S141中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【0441】 S143. 如實施方式S87-S142中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0442】 S144. 如實施方式S87-S143中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0443】 S145. 如實施方式S87-S144中任一項所述的至少一種抗CGRP

抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【0444】 S146. 如實施方式S87-S145中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，還包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【0445】 S147. 如實施方式S87-S146中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0446】 S148. 如實施方式S87-S147中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【0447】 S149. 如實施方式S87-S148中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【0448】 S150. 如實施方式S87-S149中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【0449】 S151. 如實施方式S87-S150中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所

述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種藥物。

【0450】 S152. 如實施方式S87-S151中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，所述藥物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0451】 S153. 如實施方式S87-S152中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0452】 S154. 如實施方式S87-S153中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【0453】 S155. 如實施方式S87-S154中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【0454】 S156. 如實施方式S87-S155中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【0455】 S157. 如實施方式S87-S156中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【0456】 S158. 如實施方式S87-S157中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑

（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥包括至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【0457】 S159. 如實施方式S87-S158中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【0458】 S160. 如實施方式S87-S159中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【0459】 S161. 如實施方式S87-S160中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【0460】 S162. 如實施方式S87-S161中任一項所述的至少一種抗CGRP

抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【0461】 S163. 如實施方式S87-S162中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【0462】 S164. 如實施方式S87-S163中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【0463】 S165. 如實施方式S87-S164中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【0464】 S166. 如實施方式S87-S165中任一項所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸(L-組胺酸)、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0465】 S167. 如實施方式S166所述的至少一種抗CGRP抗體或抗

CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【0466】 S168. 如實施方式S166所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值 +/- 5%以內的pH。

【0467】 S169. 如實施方式S166所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0468】 S170. 如實施方式S166所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0469】 S171. 如實施方式S166所述的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段之用途，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/ -0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【0470】 進一步的示例性實施方式

【0471】 本發明的進一步的示例性實施方式提供如下：

【0472】 E1. 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，用於治療或預防藥物過度使用性頭痛。

【0473】 E2. 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，用於治療或預防可能的藥物過度使用性頭痛。

【0474】 E3. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【0475】 E4. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【0476】 E5. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【0477】 E6. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0478】 E7. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0479】 E8. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0480】 E9. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0481】 E10. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0482】 E11. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【0483】 E12. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【0484】 E13. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0485】 E14. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗

CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0486】 E15. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0487】 E16. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0488】 E17. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【0489】 E18. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【0490】 E19. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0491】 E20. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0492】 E21. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所

述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0493】 E22. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0494】 E23. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【0495】 E24. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【0496】 E25. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體的投與量係在約100 mg至約300 mg之間，或係約100 mg，或係約300 mg。

【0497】 E26. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【0498】 E27. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【0499】 E28. 用於如實施方式E1-E26中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【0500】 E29. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛或叢集性頭痛患者。

【0501】 E30. 用於如實施方式E29所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0502】 E31. 用於如實施方式E29所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0503】 E32. 用於如實施方式E30-E31中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述急性藥物包括使用麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥或類鴉片 。

【0504】 E33. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0505】 E34. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【0506】 E35. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【0507】 E36. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【0508】 E37. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【0509】 E38. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【0510】 E39. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【0511】 E40. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【0512】 E41. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相

對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0513】 E42. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0514】 E43. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【0515】 E44. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0516】 E45. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0517】 E46. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【0518】 E47. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括

在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【0519】 E48. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0520】 E49. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【0521】 E50. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【0522】 E51. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【0523】 E52. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0524】 E53. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，所述藥

物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0525】 E54. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0526】 E55. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【0527】 E56. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【0528】 E57. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【0529】 E58. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【0530】 E59. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥包括至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【0531】 E60. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所

述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【0532】 E61. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【0533】 E62. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【0534】 E63. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【0535】 E64. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所

述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【0536】 E65. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【0537】 E66. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【0538】 E67. 用於如前述實施方式中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0539】 E68. 用於如實施方式E67所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【0540】 E69. 用於如實施方式E67所述使用的至少一種抗CGRP抗體

或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值 +/- 5%以內的pH。

【0541】 E70. 用於如實施方式E67所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0542】 E71. 用於如實施方式E67所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0543】 E72. 用於如實施方式E67所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【0544】 E73. 一種藥物組成物，其包含以下或由以下組成：在配製物中的抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0545】 E74. 如實施方式E73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-

組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【0546】 E75. 如實施方式E73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的5%以內的pH。

【0547】 E76. 如實施方式E73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0548】 E77. 如實施方式E73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0549】 E78. 如實施方式E73所述的藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【0550】 E79. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0551】 E80. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238

編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0552】 E81. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0553】 E82. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0554】 E83. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0555】 E84. 如實施方式E73-E79中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0556】 E85. 如實施方式E73-E84中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【0557】 E86. 如實施方式E73-E84中任一項所述的藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO中表現或藉由在CHO中表現獲得。

【0558】 E87. 用於治療或預防偏頭痛的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段和/或至少一種抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括使用至少一種用於急性和/或對症治療頭痛的藥物來治療或預防偏頭痛，所述藥物選自下組，該組包括：麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥、或類鴉片。

【0559】 E88. 用於如實施方式E87所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中 (i) 和 (ii) 的組合投與減輕了患者的藥物過度使用性頭痛的症狀、嚴重程度和/或發作。

【0560】 E89. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含麥角生物鹼。

【0561】 E90. 用於如實施方式E89所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述麥角生物鹼選自麥角胺、麥角溴菸鹼酯、美西麥角、二氫麥角胺及前述的組合。

【0562】 E91. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含曲坦。

【0563】 E92. 用於如實施方式E91所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述曲坦選自舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，及前述的組合。

【0564】 E93. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片鎮痛藥。

【0565】 E94. 用於如實施方式E93所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述非類鴉片鎮痛藥包含對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）或阿司匹林。

【0566】 E95. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於

急性和/或對症治療頭痛的藥物包含NSAID。

【0567】 E96. 用於如實施方式E95所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述NSAID選自水楊酸鹽、丙酸衍生物、烯醇酸衍生物、鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯）、選擇性COX-2抑制劑（coxinb）、磺醯苯胺和前述的組合。

【0568】 E97. 用於如實施方式E95所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述NSAID選自水楊酸鹽，例如阿司匹林（乙醯水楊酸）、二氟尼柳（二氟苯水楊酸（Dolobid））、水楊酸及其鹽和雙水楊酯（雙水楊酸（Disalcid））；丙酸衍生物，例如伊布洛芬、右旋伊布洛芬、萘普生、非諾洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪和洛索洛芬；乙酸衍生物，例如吲哚美辛、托美汀、舒林酸、依託度酸、酮咯酸、雙氯芬酸、醋氯芬酸和萘丁美酮；烯醇酸（昔康（oxicam））衍生物，例如吡羅昔康、美洛昔康、替諾昔康、屈唑昔康、氯諾昔康、伊索昔康和苯丁唑酮（保泰松（Bute））；鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯），例如甲滅酸、甲氯芬那酸、氟滅酸和托芬那酸；選擇性COX-2抑制劑（昔布），例如塞來昔布、羅非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、蘆米昔布、依託昔布和非羅考昔；磺醯苯胺，例如尼美舒利；氯尼辛、利克飛龍、H-哈帕苷或南非鉤麻及前述的組合。

【0569】 E98. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片鎮痛藥。

【0570】 E99. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含組合鎮痛藥。

【0571】 E100. 用於如實施方式E99所述使用的至少一種抗CGRP抗體

或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述組合鎮痛藥包含非類鴉片鎮痛藥與至少一種類鴉片或巴比妥鹽的組合，所述巴比妥鹽係例如異丁巴比妥和/或咖啡因；或者包含對乙醯胺基酚、阿司匹林和咖啡因的組合，例如EXCEDRIN ®或EXCEDRIN MIGRAINE ®；或者包含組合鎮痛藥，所述組合鎮痛藥包含鎮痛藥與至少一種非鎮痛藥或與抗組胺藥組合，所述非鎮痛藥係例如血管收縮藥，比如偽麻黃鹼。

【0572】 E101. 用於如實施方式E87或E88所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含類鴉片。

【0573】 E102. 用於如實施方式E101所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述類鴉片選自羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮、蒂巴因、東罌粟鹼、混合阿片生物鹼如阿片全鹼、二乙醯嗎啡、菸鹼嗎啡、二丙醯基嗎啡、二乙醯基二氫嗎啡、乙醯丙醯基嗎啡、去甲嗎啡、甲基去甲啡鹼、二苯甲醯基嗎啡、乙基嗎啡、雜可待因、丁丙諾啡、埃托啡、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、芬太尼、α甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羥甲芬太尼、哌替啶（度冷丁）、凱托米酮、MPPP、烯丙羅定、普魯丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右馬拉胺、苯腈米特、哌腈米特和前述的組合。

【0574】 E103. 用於如實施方式E87-E102中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【0575】 E104. 用於如實施方式E87-E103中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【0576】 E105. 用於如實施方式E87-E104中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【0577】 E106. 用於如實施方式E87-E105中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0578】 E107. 用於如實施方式E87-E106中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0579】 E108. 用於如實施方式E87-E107中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0580】 E109. 用於如實施方式E87-E108中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0581】 E110. 用於如實施方式E87-E109中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO:

238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【0582】 E111. 用於如實施方式E87-E110中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【0583】 E112. 用於如實施方式E87-E111中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【0584】 E113. 用於如實施方式E87-E112中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0585】 E114. 用於如實施方式E87-E113中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0586】 E115. 用於如實施方式E87-E114中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【0587】 E116. 用於如實施方式E87-E115中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【0588】 E117. 用於如實施方式E87-E116中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中

所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【0589】 E118. 用於如實施方式E87-E117中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【0590】 E119. 用於如實施方式E87-E118中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0591】 E120. 用於如實施方式E87-E119中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0592】 E121. 用於如實施方式E87-E120中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【0593】 E122. 用於如實施方式E87-E121中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【0594】 E123. 用於如實施方式E87-E122中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【0595】 E124. 用於如實施方式E87-E123中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中

所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【0596】 E125. 用於如實施方式E87-E124中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體的投與量係在約100 mg至約300 mg之間，或係約100 mg，或係約300 mg。

【0597】 E126. 用於如實施方式E87-E125中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【0598】 E127. 用於如實施方式E87-E126中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【0599】 E128. 用於如實施方式E87-E127中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【0600】 E129. 用於如實施方式E87-E128中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛或叢集性頭痛患者。

【0601】 E130. 用於如實施方式E87-E129中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0602】 E131. 用於如實施方式E87-E130中任一項所述使用的至少一種

抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥物，其中視需要，在至少28天的基線期間確定所述急性藥物使用。

【0603】 E132. 用於如實施方式E87-E131中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【0604】 E133. 用於如實施方式E87-E132中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【0605】 E134. 用於如實施方式E87-E133中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【0606】 E135. 用於如實施方式E87-E134中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【0607】 E136. 用於如實施方式E87-E135中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【0608】 E137. 用於如實施方式E87-E136中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【0609】 E138. 用於如實施方式E87-E137中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【0610】 E139. 用於如實施方式E87-E138中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【0611】 E140. 用於如實施方式E87-E139中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0612】 E141. 用於如實施方式E87-E140中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0613】 E142. 用於如實施方式E87-E141中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【0614】 E143. 用於如實施方式E87-E142中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【0615】 E144. 用於如實施方式E87-E143中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中

相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【0616】 E145. 用於如實施方式E87-E144中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【0617】 E146. 用於如實施方式E87-E145中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，還包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【0618】 E147. 用於如實施方式E87-E146中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【0619】 E148. 用於如實施方式E87-E147中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【0620】 E149. 用於如實施方式E87-E148中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【0621】 E150. 用於如實施方式E87-E149中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中

所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【0622】 E151. 用於如實施方式E87-E150中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包含 (a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種藥物。

【0623】 E152. 用於如實施方式E87-E151中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，所述藥物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0624】 E153. 用於如實施方式E87-E152中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或

歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【0625】 E154. 用於如實施方式E87-E153中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【0626】 E155. 用於如實施方式E87-E154中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【0627】 E156. 用於如實施方式E87-E155中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【0628】 E157. 用於如實施方式E87-E156中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【0629】 E158. 用於如實施方式E87-E157中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥包括至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【0630】 E159. 用於如實施方式E87-E158中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【0631】 E160. 用於如實施方式E87-E159中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【0632】 E161. 用於如實施方式E87-E160中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲

坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【0633】 E162. 用於如實施方式E87-E161中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【0634】 E163. 用於如實施方式E87-E162中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【0635】 E164. 用於如實施方式E87-E163中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【0636】 E165. 用於如實施方式E87-E164中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸

因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【0637】 E166. 用於如實施方式E87-E165中任一項所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【0638】 E167. 用於如實施方式E166所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值+/-10%以內的pH。

【0639】 E168. 用於如實施方式E166所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值+/-5%以內的pH。

【0640】 E169. 用於如實施方式E166所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【0641】 E170. 用於如實施方式E166所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-0.5%以內的每一成

分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【0642】 E171. 用於如實施方式E166所述使用的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

實例

【0643】 提供以下實例以舉例說明本發明，但不應解釋為以任何方式限制申請專利範圍的範圍。

【0644】 實例1

【0645】 結合CGRP的抗體的製備

【0646】 具有**圖1A-12**中序列的示例性抗CGRP抗體Ab1-Ab14的製備在共同擁有的PCT申請WO/2012/162243（2012年11月29日公開）中揭露，其內容藉由引用併入本文。本申請例證了在巴斯德畢赤酵母細胞中該等抗體的合成。本申請人進一步考慮了抗CGRP抗體Ab1-Ab14並且特別是Ab6在CHO細胞中的合成。

【0647】 實例2

【0648】 評估根據本發明的抗CGRP抗體的安全性和功效的人臨床研究

【0649】 臨床治療方案

【0650】 在人受試者中評估了本文鑒定為Ab6的人源化抗CGRP IgG1抗體抑制、減輕或預防偏頭痛發作的次數、持續時間和/或強度的能力。Ab6抗體包含分別是SEQ ID NO: 222和SEQ ID NO: 221中的V_L和輕鏈多肽，並且包含分別是SEQ ID NO: 202和SEQ ID NO: 201的V_H和重鏈多肽。該抗體包含IgG1恒定區，該IgG1恒定區在重鏈恒定區中包含突變（位置297處的天冬醯胺殘基被丙胺

酸殘基取代，這基本上消除了糖基化和裂解活性（參見美國專利案號5,624,821）。

【0651】 具體而言，在安慰劑對照的雙盲隨機研究中測試了Ab6抗體的臨床功效。研究中的所有個體都是根據特定標準選擇的。尤其是所有被診斷為年齡 ≤ 50歲的偏頭痛患者（ICHD-II，2004第1節），並且具有偏頭痛 ≥ 12個月的病史，其中在篩選前的3個月內的每28天中 ≥5且 ≤14個偏頭痛日。

【0652】 此外，研究中的所有個體均在篩選前3個月內中以及隨機化前完成電子日記（eDiary）的28天中每28天使用急性偏頭痛藥 ≤ 14天，並且在該等天內，每28天使用曲坦 ≤10天。

【0653】 [表1]總結了研究群體的人口統計學特徵。

表1：基線人口統計學和臨床特徵

特徵	**安慰劑iv（n = 82）**	**Ab6 1000 mg iv（n = 81）**
平均值 ±SD年齡（歲）	39.0 (9.6)	38.6 (10.8)
平均值 ±SD重量（kg）	75.4 (14.4)	75.0 (16.5)
女性	66 (80%)	67 (83%)
種族：		
高加索人	66 (80.5%)	66 (81.5%)
非裔美國人	9 (11.0%)	10 (12.4%)
亞洲人	3 (3.7%)	4 (5.0%)
其他	4 (4.8%)	1 (1.1%)
基線（每28天）：		

平均值 ± SD偏頭痛日	8.8 (2.7)	8.4 (2.1)
平均值 ± SD偏頭痛發作	6.7 (2.4)	6.0 (2.2)
平均值 ± SD頭痛頻率	9.6 (2.8)	9.2 (2.6)
平均值 ± SD偏頭痛小時數	72.2 (51.0)	80.1 (49.1)
平均值 ± SD HIT-6得分	64.5 (4.44)	63.8 (5.21)
平均值 ± SD MSQ RFP得分	49.0 (17.9)	49.5 (21.2)
平均值 ± SD MSQ RFR得分	61.9 (22.7)	63.9 (24.0)
平均值 ± SD MSQ EF得分	59.5 (22.9)	59.8 (27.0)

【0654】 在整個研究過程中，所有個體都必須每天使用電子日記（e-diary）記錄其偏頭痛狀況。在電子日記中，研究中的受試者需要記錄偏頭痛日數/月、偏頭痛發作數/月數、偏頭痛小時數/月、偏頭痛嚴重程度以及任何流產藥物（如曲坦）的使用。

【0655】 另外，研究參與者被要求在使用抗體或安慰劑治療之前的28天中使用電子日記記錄其偏頭痛狀況，以建立每月的偏頭痛日/小時/發作基線。而且，這使研究中的受試者熟悉電子日記的使用。

【0656】 在28天的磨合後，將研究中的受試者分為兩組，每組包括80名受試者（**圖17**）。在第一組，即抗體治療組中（n = 80），組中的每個受試者靜脈內投與單次1000 mg劑量的Ab6。在第二組（n = 80），即安慰劑組中，給每個受試者僅給予包含抗體載體水溶液的靜脈注射。

【0657】 在投與後的24週中評估治療組和安慰劑組的個體。最初，進行了12週的期中分析。在12週的期中分析之後，進行了精細分析。這種精細分析可能包括，例如，根據研究方案添加或刪除患者數據，例如，更新尚未從e-diary

中完全載入的數據。這種精細化導致略有變化，但並未改變總體結論。

【0658】 抗體相比於安慰劑的功效部分基於電子日誌項目中記錄的數據進行評估。例如，該分析包括在治療組相比於安慰劑組之間比較受試者的記錄的偏頭痛日數/月，偏頭痛發作數/月，偏頭痛小時數/月。還比較了兩組中每組的應答者（即偏頭痛日數減少50%、75%和100%的受試者）百分比。

【0659】 此外，將評估和比較兩組中Ab6-和安慰劑治療的受試者對MSQ和HIT-6問卷的反應。MSQ係一種常用的特定疾病工具，用於評估偏頭痛對健康相關生活品質（HRQL）的影響。MSQ包含16項偏頭痛特定生活品質問卷（1.0版），其由葛蘭素威康公司（Glaxo Wellcome Inc.）開發。假設MSQ可以測量3個參數：(i) 角色功能-限制性；(ii) 角色功能-預防性；和 (iii) 情緒功能。

【0660】 HIT-6或功能性影響（也稱為頭痛影響測試或HIT-6）類似地是用於評估偏頭痛強度的眾所周知的工具。該測試使用六個問題來說明頭痛及其治療對個體功能健康和幸福感的影響。

【0661】 同樣，將在Ab6抗體治療的受試者中評估CGRP抗體的藥物動力學 （PK）特性和免疫原性。

【0662】 臨床結果與分析

【0663】 在下表2中總結了在治療的受試者中藉由第12週該人臨床試驗和分析的結果。

【0664】 [表2].偏頭痛日的應答者分析

時間段	偏頭痛日數減少%	安慰劑iv	Ab6 1000 mg iv	P值
第1-4週		n = 80	n = 75	
	50	40 (50.0)	58 (77.3)	p = 0.0005

	75	19 (23.8)	39 (52.0)	p = 0.0005
	100	4 (5.0)	21 (28.0)	p = 0.0001
第5-8週		n = 80	n = 78	
	50	43 (53.8)	59 (75.6)	p = 0.0048
	75	28 (35.0)	35 (44.9)	p = 0.2555
	100	12 (15.0)	21 (26.9)	p = 0.0791
第9-12週		n = 77	n = 72	
	50	51 (66.2)	54 (75.0)	p = 0.2827
	75	24 (31.2)	38 (52.8)	p = 0.0083
	100	13 (16.9)	29 (40.3)	p = 0.0019

【0665】 此外，基於治療組和安慰劑組的應答者數量比較了臨床研究結果。如**圖13**中所示，比較了治療組和安慰劑組中在期中的每個月偏頭痛日數減少50%、75%或100%的受試者人數。如圖所示，Ab6治療組的60%受試者的頭痛日數減少至少50%，Ab6治療組的31%受試者的頭痛日數減少至少75%，Ab6治療組的15%受試者的頭痛日數減少100%。

【0666】 相比之下，安慰劑治療組的33%受試者的頭痛日數減少至少50%，安慰劑治療組的9%受試者的頭痛日數減少至少75%，安慰劑治療組的0%受試者（無）的頭痛日數減少100%。

【0667】 該等結果清楚地表明，Ab6治療組的偏頭痛日數減少更多。但是對於顯著的安慰劑作用，該等數字之間的差異將更加明顯。（升高的安慰劑作用不足為奇，因為對於偏頭痛和其他神經藥物而言這種現象通常很高）。

【0668】　此外，比較了安慰劑組和Ab6治療組每月偏頭痛日數與基線相比的變化百分比。如**圖14**中所示，比較了安慰劑和Ab6治療組這2個組在治療後12週內每月偏頭痛日數與基線相比的中位數（± QR）%變化。該等具有統計學意義的結果（p = 0.0078）清楚地表明，與安慰劑治療組相比，Ab6治療組與基線相比的每月頭痛日數減少更多。

【0669】　此外，比較了安慰劑組和Ab6治療組每月偏頭痛發作數與基線相比的變化百分比。如**圖15**中所示，比較了安慰劑和Ab6治療組在治療後12週內每月偏頭痛發作數與基線相比的中位數（± QR）%變化。該等結果表明，與安慰劑治療組相比，Ab6治療組與基線相比的每月偏頭痛發作數減少顯著更多。

【0670】　此外，比較了安慰劑組和Ab6治療組每月偏頭痛小時數與基線相比的變化百分比。如**圖16**中所示，比較了安慰劑和Ab6治療組這2個組在治療後12週內每月偏頭痛小時數與基線相比的中位數（± QR）%變化。該等結果清楚地表明，與安慰劑治療組相比，Ab6治療組與基線相比的每月偏頭痛小時數減少更多。

【0671】　另外，比較了兩組的HIT-6結果。如前所述，該調查問卷在評估頻繁/慢性偏頭痛患者的偏頭痛狀況方面發現了公認的用法。**圖18**比較了基線、治療後第4週、治療後第8週和治療後第12週對Ab6治療組和安慰劑組的HIT-6應答者分析。每個時間點的結果均顯示，與安慰劑組相比，Ab6治療組的HIT-6評分具有統計學上的顯著改善，即，在第4週時Ab6治療組54.4%相比於安慰劑組30%（p = 0.0023），在第8週時Ab6治療組51.3%相比於安慰劑組38.0%（p = 0.1094）以及在第12週時Ab6治療組61.1%相比於安慰劑組33.3%（p = 0.0007）。**圖19**顯示了安慰劑和Ab6治療組中隨時間推移有一些或少量/無HIG-6得分的患者的百分比（顯示出統計學顯著性）。

【0672】　另外，**圖20**包含以1000 mg（mg/mL）單次劑量靜脈內投與的Ab6

在Ab6投與後經24週的藥物動力學 （PK）曲線。

【0673】 **圖21**包含單劑量1000 mg的Ab6的無血漿藥物動力學 （PK）參數N（患者數量）、平均值和標準差（SD）。表中顯示的參數和單位為C_{max}（μg/mL）、$AUC_{0-\infty}$（mg*hr/mL）、半衰期（天）、V_z（L）和C_L（mL/hr）。

【0674】 在12週至24週對患者數據進行了進一步分析。與對照組相比，治療組繼續表現出偏頭痛日數減少，但是，差異的幅度隨時間而降低。此外，對照組表現出每個月的偏頭痛日數少於基線。認為這至少部分係由於「日記疲勞」所致，在這種情況下，患者可能在實際發生偏頭痛的當天沒有報告偏頭痛，避免花時間和精力來回答有關偏頭痛的更多問題，這會係因為他們對某一天是否有偏頭痛的問題給出了肯定的答案。

【0675】 研究結果的進一步分析顯示在**圖22-33**中。該等結果包括分析Ab6（1000 mg i.v.）相比於安慰劑每月偏頭痛日數相比距基線的變化（平均值+/-SEM）（**圖22**），整個分析群體的平均偏頭痛日數隨時間變化（+/-SD）（**圖23**）。此外，顯示的是第1-4週內Ab6治療組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖24**），第1-4週內安慰劑組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖25**），第5-8週內Ab6治療組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖26**），第5-8週內安慰劑組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖27**），第9-12週內Ab6治療組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖28**），以及第9-12週內安慰劑組的實際偏頭痛日數分佈和變化（**圖29**）。

【0676】 還進行了應答者率分析（**圖30-32**）。該等圖分別顯示了Ab6和安慰劑治療組的應答者率分別為50%、75%和100%。偏頭痛頻率降低 ≥ 50%的受試者被認為係50%應答者。偏頭痛頻率降低 ≥ 75%的受試者被認為係75%應答者。同樣，偏頭痛頻率降低100%的受試者被認為係100%應答者。

【0677】 **在圖22和圖30-32中**，藉由將觀察到的頻率乘以完成率的倒數，對訪問間隔（其中電子日記完成21-27天）進行標準化。

【0678】 還對偏頭痛嚴重程度進行了分析。**圖33**顯示了整個分析群體隨時間的平均偏頭痛嚴重程度。在所用的量表上，偏頭痛的平均評分為3表示「中度疼痛」。

【0679】 **圖34**總結了偏頭痛天數，偏頭痛發作次數，偏頭痛小時數，平均偏頭痛嚴重程度，頭痛頻率和結果測量指標（包括HIT-6得分，MSQ（偏頭痛特定生活品質問卷）RFP（角色功能-預防性），MSQ RFR（角色功能-限制性）和MSQ EF（情緒功能））相比於基線的變化。

【0680】 實例3

【0681】 評估抗CGRP抗體在慢性偏頭痛患者中的安全性和功效的人臨床研究

【0682】 本實例描述了評估Ab6預防慢性偏頭痛的安全性和功效的隨機、雙盲、安慰劑對照臨床試驗。在該研究中，將1,072名患者以每12週一次隨機地接受藉由輸注投與的Ab6（300 mg或100 mg）或安慰劑。為了符合該試驗的資格，患者必須每月經歷至少15個頭痛日，其中至少有8個符合偏頭痛標準。參加該試驗的患者在基線時平均每月有16.1個偏頭痛日。研究終點包括每月偏頭痛日數相比基線的平均變化，第1天及第1-28天的偏頭痛發生率的降低，以及平均每月偏頭痛日數相比基線減少至少50%、75%和100%，平均每月急性偏頭痛特異性用藥日數相比基線的變化，頭痛影響測試（HIT-6）的患者報告的影響得分相比基線的降低。所投與的抗體Ab6係抗CGRP抗體，由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201的重鏈多肽組成。

【0683】 患者特徵總結在**圖39**中，其中單獨的柱係針對接受安慰劑、100 mg抗體或300 mg抗體的患者。患者的自從偏頭痛診斷的平均年限為17.0至19.0年，患慢性偏頭痛的平均持續時間為11.5至12.4年，並且至少使用一種預防藥物的患者為44.3%至45.2%。在基線時，兩個抗體治療組每月的平均偏頭痛日數為

16.1，而安慰劑組每月的平均偏頭痛日數為16.2。

【0684】　平均每月偏頭痛日數相比基線減少指定百分比（50%、75%或100%）係指治療組中表現出每月偏頭痛日數減少給定百分比的患者數量或百分比。例如，如果在指定期間內每月偏頭痛日數至少每月減少12天，則基線時表現出每月偏頭痛日數為16的患者將是75%應答者。

【0685】　結果顯示在**圖35-39**中。**圖35**顯示了在第1、7、14、21和28天，在300 mg、100 mg和安慰劑治療組中偏頭痛患者的百分比。最上面的行顯示了安慰劑的結果，最下面的行顯示了300 mg劑量的結果，中間的行顯示了100 mg劑量的結果。

【0686】　如**圖35**中所示，在第1天，300 mg劑量的偏頭痛發生率降低百分比為52%，100 mg劑量為50%，安慰劑為27%。與安慰劑組相比，在100 mg和300 mg治療組中，所示下降均具有統計學顯著性。

【0687】　**圖36-38**表示在300 mg和100 mg治療組中在第1個月，第1-3個月（第一次輸注後）和第4-5個月（第二次輸注後）達到偏頭痛日數分別減少50%、75%和100%的患者百分比。在每個圖中，數據柱從左到右顯示了100 mg、300 mg和安慰劑組的結果。統計顯著性如下所示。++表示與安慰劑有統計學顯著差異；+表示與安慰劑有統計學顯著差異（未經調整）；並且§表示與安慰劑（事後）有統計學顯著差異。

【0688】　實例4

【0689】　人臨床研究的基線亞組分析，用於評估抗CGRP抗體在慢性或發作性偏頭痛患者中的安全性和功效

【0690】　在實例3中描述的慢性偏頭痛的研究中，在攝入時，對每個患者進行了潛在的藥物過度使用性頭痛（MOH）的評估。在100 mg治療組中，MOH在39.9%（139名患者）中出現，在300 mg治療組中42.0%（147名患者），在安慰

劑組中39.6%（145名患者）。在該患者亞組中對治療結果的評估表明，用抗CGRP抗體治療對MOH有效（**圖41**）。具體來說，在100 mg治療組中，與接受安慰劑的MOH患者相比，基線時具有MOH的患者平均每月偏頭痛日數改變了-3.0天（95% CI，-4.56至-1.52天）。類似地，在300 mg治療組中，與接受安慰劑的MOH患者相比，基線時具有MOH的患者平均每月偏頭痛日數改變了-3.2天（95% CI，-4.66至-1.78天）。相比之下，對於基線時無MOH的患者，與接受安慰劑的在基線時無MOH的患者相比，在100 mg治療組中，平均每月偏頭痛日數改變了-1.3天（95% CI，-2.43至-0.16天）。同樣，對於基線時無MOH的患者，與接受安慰劑的在基線時無MOH的患者相比，在300 mg治療組中，平均每月偏頭痛日數改變了-2.1天（95% CI，-3.24至-0.88天）。還顯示了對其他亞組的功效，包括對以下患者的功效：平均偏頭痛日（MMD）頻率少於17天或大於或等於17天的患者，診斷時年齡小於或等於21歲或大於21歲的患者，偏頭痛持續時間小於或等於15年或大於15年的患者，患有先兆性偏頭痛或無先兆性偏頭痛的患者，曾使用過預防性藥物或未曾使用過預防性藥物的患者，使用伴隨性預防藥物或未使用伴隨性預防藥物的患者，以及使用曲坦大於或等於33%的天數或少於33%的天數的患者。在每種情況下，顯示了每個亞組的功效（**圖41**）。

【0691】 在另一個發作性偏頭痛患者的人臨床試驗中，在雙盲、平行研究中，患者隨機地接受Ab6 100 mg（n = 221）、300 mg（n = 222）或安慰劑（n = 222）。在28天的篩選期之後，每3個月對患者靜脈內投與藥物或安慰劑，總共進行4次輸注（**圖40**）。對於100 mg和300 mg治療組兩者而言，在第1-3個月均顯示出功效，其中對於100 mg治療組而言偏頭痛日數平均變化為-3.9天，並且對於300 mg治療組為-4.3天，相比之下安慰劑組為-3.2天。還顯示了對患者亞組的功效，包括對以下患者的功效：平均偏頭痛日（MMD）頻率小於或等於9天或大於9天的患者，診斷時年齡小於或等於21歲或大於21歲的患者，偏頭痛持續時間小於或等於15

年或大於15年的患者，以及患有先兆性偏頭痛或無先兆性偏頭痛的患者。

【0692】 實例5

【0693】 Ab6治療對慢性和發作性偏頭痛患者用藥的影響

【0694】 在實例3中描述的慢性偏頭痛患者和實例4中描述的發作性偏頭痛患者的研究中，患者還在每日電子日記中記錄了急性藥的使用，並允許他們自行決定使用急性藥。偏頭痛的急性藥包括麥角類、曲坦類和鎮痛藥（例如NSAIDS、類鴉片和含咖啡因的組合鎮痛藥）。

【0695】 為了進一步分析，針對在28天篩選期間（1-9或 ≥ 10天；「基線」）中使用急性藥的天數對患者進行了分層。計算了每種類型的急性以及組合（這意味著如果在同一日曆天使用了2種或更多種類型的藥物，則將它們計為單獨的藥物使用日）的急性用藥天數。例如，如果患者在同一天服用了類鴉片和曲坦，則視為急性用藥2天。該等分析包括在28天基線篩選期內有至少1個急性用藥日的患者。

【0696】 在28天基線期間使用急性藥的慢性偏頭痛和發作性偏頭痛患者中，Ab6治療最早在施用後第1個月就使每月偏頭痛日數和急性藥日數的平均減少大於安慰劑，在6個月內跨2個劑量間隔的結果相似。

【0697】 在基線期間使用急性藥 ≥ 1天的慢性偏頭痛患者中，Ab6持續顯示在6個月的治療中平均每月偏頭痛日數比安慰劑有更大的減少（**圖42**）。在基線期間每月至少有一天使用急性藥的慢性偏頭痛患者早在治療後第1個月以及整個6個月的治療期間顯示出與安慰劑相比急性藥使用的減少更多（**圖43**）。在基線期間服用1-9天急性藥的慢性偏頭痛患者亞組中，在6個月的治療期間，300 mg Ab6組的急性藥使用天數相比於基線的變化大於安慰劑（**圖44**）。在整個6個月的期間，與安慰劑相比，對於兩個Ab6治療組，觀察到在基線時每月至少10天使用藥物的患者每月的藥物使用天數明顯減少。**圖45**顯示了在基線時使用急

性藥 ≥1天、1-9天和 ≥10天的慢性偏頭痛患者亞組中在第1個月和第6個月的藥物使用天數變化。在基線時使用1-9天/月的患者在第6個月時100 mg Ab6除外的情況下，Ab6在減少急性藥使用方面顯示出比安慰劑更大的治療效果。

【0698】 類似地，在6個月內跨2個劑量間隔，在基線期間使用急性藥一天或多天的發作性偏頭痛患者用Ab6比用安慰劑經歷平均每月偏頭痛日數更多的減少（**圖46**）。在基線期間每月至少有一天使用急性藥的發作性偏頭痛患者早在治療後第1個月以及整個6個月的治療期間顯示出與安慰劑相比急性藥使用的減少更多（**圖47**）。在基線期間服用1-9天急性藥的發作性偏頭痛患者亞組中，在6個月的治療期間，Ab6的急性藥使用天數相比於基線的變化大於安慰劑（**圖48**）。在基線期間服用急性藥 ≥ 10天治療的患者亞組中觀察到了類似的模式，儘管隨著時間的推移，較小的樣品量可能會導致一致性更小的模式。**圖49**顯示了在基線時使用急性藥 ≥ 1天、1-9天和 ≥ 10天的發作性偏頭痛患者亞組中在第1個月和第6個月的藥物使用天數變化。在基線時使用 ≥ 10天/月的患者在第6個月的Ab6 100 mg除外的情況下，Ab6治療組的急性藥使用減少大於安慰劑。

【0699】 結果表明，發作性偏頭痛和慢性偏頭痛患者（其有藥物過度使用性頭痛的風險（使用急性藥 ≥ 10天/月））均顯示出急性藥使用的最大減少，其中Ab6治療通常導致藥物使用天數比安慰劑更大的減少。

【0700】 在 > 10%的受試者中，最常報告的急性頭痛藥物包括：Thomapyrin N（44.5%）（對乙醯胺基酚、阿司匹林和咖啡因的組合）、伊布洛芬（40.6%）、舒馬曲坦（33.6%）、對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）（20.3%）和萘普生鈉（10.2%）。在 > 10%的受試者中，最常報告的預防性頭痛藥物係托吡酯（12.5%）。

【符號說明】

202030205

無

【序列表】

<110> 朗德貝克公司（Lundbeck A/S）

<120> 使用抗CGRP或抗CGRP-R抗體治療藥物過度使用性頭痛

<160> 567

<170> PatentIn3.5版

<210> 1
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 1

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 2
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 2

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 3
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 3

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25

<210> 4
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 4

Ser Tyr Tyr Met Gln

1 5

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 5

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 6

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

<210> 7
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 7

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

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

<210> 8

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 8

Gly Asp Ile
1

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 9

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 10
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 10

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

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

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

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

50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11
<211> 1320
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 11
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 12
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 12
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 13
<211> 87
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 13
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggactcga cctcagt 87

<210> 14
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 14
agctactaca tgcaa 15

<210> 15
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 15
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 16
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 16
gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 17
<211> 93
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 17
cgattcacca tctccagagc ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 18
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 18
ggggacatc 9

<210> 19
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 19
tggggcccag gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 20
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 20
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc t 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 21
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 21

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 22
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 22

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 23
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 23

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 24
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 24

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

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 25

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 26

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 27

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 28
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 28

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 29
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 29

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 30
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 30

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 31
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 31
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 300

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 32
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 32
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag 240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 33
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 33
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 34

<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 34
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 35
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 35
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 36
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 36
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 37
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 37
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacctggagt gtgccgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 38

<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 38
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 39
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 39
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 40
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 40
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 41
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>

<223> 工程化的抗體序列

<400> 41

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 42
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 42

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 43
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 43

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 44

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 45
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 45

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 46
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 46

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

<210> 47
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 47

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 48
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 48

Gly Asp Ile
1

<210> 49
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 49

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 50
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 51
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 51
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 52
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 52
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 53
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 53
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 54
<211> 15
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 54
agctactaca tgcaa 15

<210> 55
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 55
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 56
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 56
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 57
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 57
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 58
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 58
ggggacatc 9

<210> 59
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 59
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 60
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 60
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 61
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 61

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 62
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 62

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

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

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

35 40 45

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 63
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 63

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 64
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 64

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

<210> 65
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 65

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 66

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 67
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 67

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 68
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 68

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 69
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 69

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 70
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 70

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 71
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 71
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 72

<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 72
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 73
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 73
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 74
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 74
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 75
<211> 45
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 75
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 76
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 76
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 77
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 77
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 78
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 78
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 79
<211> 33
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 79
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 80
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 80
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 81
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 81

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 82
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 82

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 83
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 83

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 Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 84

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 85
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 85

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 86

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

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 87

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 88
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 88

Gly Asp Ile
1

<210> 89
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 89

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 90
<211> 330
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 90

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 91
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 91

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 92
<211> 333
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 92
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 93
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 93
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt 90

<210> 94
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 94
agctactaca tgcaa 15

<210> 95
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 95
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 96
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 96
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 97
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 97
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 98
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 98
ggggacatc 9

<210> 99
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 99
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 100
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 100
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 101
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 101

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 102
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 102

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 103
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 103

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 104
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 104

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

<210> 105
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 105

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 106

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 107

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 108
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 108

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 109
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 109

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 110
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100 105

<210> 111
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 111
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 112
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 112
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 113
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 113
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 114
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 114
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc 39

<210> 115
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 115
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 116
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 116
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 117
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 117
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 118
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 118
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt 39

<210> 119
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 119
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 120
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 120
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 121
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 121

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

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 122
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 122

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro

1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 123
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 123

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

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25

<210> 124
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 124

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 125
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 125

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 126
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 126

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

<210> 127
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 127

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

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

<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 128

Gly Asp Ile
1

<210> 129
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 129

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 130

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

<210> 131
<211> 1320
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 131
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 132
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 132
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc 300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 133
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 133
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagt 87

<210> 134
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 134
ggctactaca tgaac 15

<210> 135
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 135
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 136
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 136

gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 137
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 137
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 138
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 138
ggggacatc 9

<210> 139
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 139
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 140
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 140

gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 141
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 141

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr

20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 142
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 142

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 143
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 143

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 144
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 144

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 145
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 145

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 146
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 146

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 147

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 148
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 148

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 149
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 149

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 150

<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 150

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 151
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 151
caagtgctga cccagactcc atccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 152
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 152
caagtgctga cccagactcc atccccctgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 153
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 153

caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 154
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 154
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 155
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 155
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aaacaactga tctat 45

<210> 156
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 156
gatgcatcca ctctggcgtc t 21

<210> 157
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 157

ggggtcccat cgcggttcag cggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

ggcgtgcagt gtaacgatgc tgccgcttac tactgt 96

<210> 158
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 158
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 159
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 159
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 160
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 160
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 161
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 161

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

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

355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 162
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 162

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

65 70 75 80

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 163
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 163

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 164

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 165
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 165

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 166
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 166

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

<210> 167
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 167

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 168
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 168

Gly Asp Ile

1

<210> 169
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 169

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 170
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 170

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290 295 300

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

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

<210> 171
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 171
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 172
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 172
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 173
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 173
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 174
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 174
ggctactaca tgaac 15

<210> 175
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 175
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 176
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 176
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 177
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 177
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 178
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 178
ggggacatc 9

<210> 179
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 179
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 180
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 180
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 181
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 181

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 182
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 182

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 183
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 183
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 184
<211> 13
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 184

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 185
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 185

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 186

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 187
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 187

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

1 5 10 15

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

<210> 188
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 188

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 189
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 189

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 190
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 190

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr

20 25 30

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 191
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 192
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 192
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 193
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 193
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 194
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 194

caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 195
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 195
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 196
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 197
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 197
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 198
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 198

ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 199
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 199
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 200
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 200
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 201
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 201

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 202
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 202

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 203
<211> 30
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 204
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 204

Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 205
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 205

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 206
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 206

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

<210> 207
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 207

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 208
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 208

Gly Asp Ile
1

<210> 209
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 209

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 210
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 210

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 211
<211> 1326
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 211
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 212
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 212
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 213
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 213
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 214
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 214
ggctactaca tgaac 15

<210> 215
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 215
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 216
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 216
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 217
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 217
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 218
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 218
ggggacatc 9

<210> 219
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 219
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 220
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 220
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 221
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 221

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

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

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 222
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 222

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 223
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 223

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 224
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 224

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 225
<211> 15
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 225

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 226

Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 227
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 227

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 228
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 228

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 229
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 229

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 230
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 230

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 231
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 231
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 232
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 232

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 233
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 233
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 234
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 234
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc 39

<210> 235
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 235
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 236
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 236
gatgcatcca ctctggcatc t 21

<210> 237
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 237
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 238
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 238
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 239
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 239
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 240
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 240
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 241
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 241

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

65 70 75 80

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

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
100 105 110

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
115 120 125

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

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

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
195 200 205

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
210 215 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
275 280 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 242
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 242

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

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

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 243
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 243

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 244
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 244
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 245
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 245
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 246
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 246
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 247
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 247

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 248
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 248

Gly Asp Ile
1

<210> 249
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 249

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 250
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 250

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

1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 251
<211> 1323
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 251
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc 360

ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag 420

gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg 480

cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc 540

gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc 600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca 660

ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc 720

aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc 780

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc 840

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc 900

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc 960

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag 1020

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc 1080

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg 1140

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac 1200

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg 1260

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1320

tga 1323

<210> 252
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 252
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa 240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg 300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc 330

<210> 253
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 253
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc 60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 254
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 254
aaccactaca tgcaa 15

<210> 255
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 255
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 256

<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 256
gtcgttggta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 257
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 257
cgattcacca tctccagaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac caggctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 258
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 258
ggggacatc 9

<210> 259
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 259
tggggcccag gcaccctggt caccgtctcg agc 33

<210> 260

<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 260
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 261
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 261

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 262
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 262

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 263
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 263

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 264

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 265
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 265

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 266
<211> 7
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 266

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 267
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 267

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 268
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 268

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 269
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 269

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 270
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 270

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 271
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 271
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 272
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 272
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 273

<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 273
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 274
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 274
caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc 39

<210> 275
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 275
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 276
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 276
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 277

<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 277
ggggtctcat cgcgattcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 278
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 278
ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 279
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 279
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 280
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 280
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 281
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 281

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

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

325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 282
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 282

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

35 40 45

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 283
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 283

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 284

Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 285
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 285

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 286

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

<210> 287
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 287

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 288
<211> 3
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 288

Gly Asp Ile
1

<210> 289
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 289

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 290
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 290

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

260 265 270

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

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

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

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

<210> 291
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 291
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

ccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 292
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 292
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 293
<211> 90
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 293
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt 90

<210> 294
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 294
aaccactaca tgcaa 15

<210> 295
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 295
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 296
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 296
gtcgttggta tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 297
<211> 96
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 297
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gctaga 96

<210> 298
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 298
ggggacatc 9

<210> 299
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 299
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 300
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 300
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 301
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 301

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 302
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 302

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 303
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 303

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 304
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 304

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 305
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 305

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 306
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 306

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 307
<211> 32
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 307

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 308
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 308

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 309
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 309

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 310
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 310

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 311
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 311
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 312
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 312
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 313
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 313
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 314

<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 314
caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc 39

<210> 315
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 315
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 316
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 316
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 317
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 317
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 318

<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 318
ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttgtt 39

<210> 319
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 319
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 320
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 320
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 321
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 321

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 322
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 322

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

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

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 323
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 323

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25

<210> 324
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 324

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 325
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 325

Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 326

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

<210> 327
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 327

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
1 5 10 15

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

<210> 328
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 328

Gly Asp Ile
1

<210> 329
<211> 11
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 329

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 330
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 330

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 331
<211> 1320
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 331
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagaggggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 332
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 332
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 333
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 333
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagt 87

<210> 334
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 334
agctactaca tgcag 15

<210> 335
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 335
tgggtccgcc agtctccagg gaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 336
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 336
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 337
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 337
cgattcacca tctccaagac ctcgtcgacc acggtggatc tgagaatggc cagtctgaca 60

accgaggaca cggccaccta tttctgtacc aga 93

<210> 338
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 338
ggggacatc 9

<210> 339
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 339
tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 340
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 340
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 341
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 341

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 342
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 342
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 343
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 343

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 344
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 344

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 345
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 345

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 346

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 347
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 347

Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 348

<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 348

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 349
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 349

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 350
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 350

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

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

50 55 60

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

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

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

<210> 351
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 351
caagtgctga cccagactcc atccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 352
<211> 339
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 352
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 353
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 353
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 354
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 354
caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc 39

<210> 355
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 355
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 356
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 356
tctacgtcca ctctggcatc t 21

<210> 357
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 357
ggggtctcat cgcgattcag aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 358
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 358
ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 359
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 359
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 360
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 360
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 361
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 361
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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

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

245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 362
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 362

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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 363
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 363

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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser
20 25 30

<210> 364
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 364

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 365
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 366
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 366

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

<210> 367

<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 367

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 368
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 368

Gly Asp Ile
1

<210> 369
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 369

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 370
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 370

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 371
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 371
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 372
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 372
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 373
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 373
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt 90

<210> 374
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 374
agctactaca tgcaa 15

<210> 375
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 375
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 376
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 376
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 377
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 377
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt accaga 96

<210> 378
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 378
ggggacatc 9

<210> 379
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 379
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 380
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 380
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 381

<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 381

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 382
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 382

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg

<210> 383
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 383

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 384
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 384

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 385
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 385

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 386

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 387
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 387

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 388
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 388

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 389

<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 389

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 390
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 390

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 391
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 391
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 392
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 392
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 393
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 393
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 394
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 394
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 395
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 395
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 396
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 396
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 397
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 397
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 398
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 398
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 399
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 399
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 400
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 400
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 401
<211> 439
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 401

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
195 200 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
210 215 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 402
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 402

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

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

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

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

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 403
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 403

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
20 25

<210> 404
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 404

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 405
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 405

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 406

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

<210> 407
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 407

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 408
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 408

Gly Asp Ile
1

<210> 409
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 409

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 410
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 410

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

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

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

35 40 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 411
<211> 1320
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 411
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccgggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg 360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac 420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac 480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg 540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac 600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg 660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag 720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac 780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag 840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc 900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc 960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg 1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg 1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag 1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc 1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg 1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga 1320

<210> 412
<211> 327
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 412
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg 240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc 300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc 327

<210> 413
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 413
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc 60
tgcacagtct ctggaatcga cgtcact 87

<210> 414
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 414
aactactata tgcaa 15

<210> 415
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 415
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gaatggatcg ga 42

<210> 416
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 416
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 417
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 417
cgattcacca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtggatc tgaaaatgac cagtctgaca 60
accgaggaca cggccaccta tttctgtgcc aga 93

<210> 418
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 418
ggcgacatc 9

<210> 419
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 419
tggggcccgg ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 420
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 420
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccc 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 421
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 421

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 422

<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 422

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 423
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 423

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 424
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 424

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 425
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 425

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 426
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 426

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 427
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 427

Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 428
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 428

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 429
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 429

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 430
<211> 106
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 430

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 431
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 431
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 432
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 432
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 433
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 433
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 434
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 434
cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc 39

<210> 435
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 435
tggtatcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcaactga tctat 45

<210> 436
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 436
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 437
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 437
ggggtctcat cgcggttcaa aggcagtgga tctgggacac agttcactct caccatcagc 60

gacgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 438
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 438
ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 439
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 439
ttcggcggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 440
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 440
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 441

<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 441

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 Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

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

165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 442
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 442

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 Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 443
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 443

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 Val Ser Gly Ile Asp Val Thr
20 25 30

<210> 444
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 444

Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 445
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 445

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 446
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 446

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

<210> 447
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 447

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 448
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 448

Gly Asp Ile
1

<210> 449
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 449

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 450
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 450

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

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

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

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

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

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

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 451
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 451
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 452
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 452
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 453
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 453
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact 90

<210> 454
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 454
aactactaca tgcaa 15

<210> 455
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 455
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 456
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 456
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc 48

<210> 457
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 457
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt gccaga 96

<210> 458
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 458
ggggacatc 9

<210> 459
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 459
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 460
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 460
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 461
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 461

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

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

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

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

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

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

85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 462
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 462

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn

20 25 30

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 463
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 463

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 464

Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 465
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 465

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 466
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 466

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 467
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 467

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 468
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 468

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 469
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 469

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 470
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 470

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 471
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 471
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 472
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 472
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 473
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 473
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgc 66

<210> 474
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 474
cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc 39

<210> 475
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 475
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 476
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 476
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 477
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 477
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60

agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 478
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 478
ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt 39

<210> 479
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 479
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 480
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 480
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 481
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 481

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala

20 25 30

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

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

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

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

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 482
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 482

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

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

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

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

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 483
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 483

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser
20 25

<210> 484
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 484

Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 485
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 485

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 486
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 486

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 487
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 487

Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Leu
1 5 10 15

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

<210> 488
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 488

Asp Leu Asp Leu
1

<210> 489
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 489

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 490
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 490

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 491

<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 491
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 492
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 492
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg 180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa 240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg 300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 493
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 493
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc 60

tgcacagcct ctggattcga cttcagt 87

<210> 494
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 494

agcaatgcaa tgtgg 15

<210> 495
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 495
tgggtccgcc aggctccagg gaaggggctg gagtggatcg ga 42

<210> 496
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 496
tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggtgaatgg c 51

<210> 497
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 497
cgattctcca tctccaaaac ctcgtcgacc acggtgactc tgcaactgaa tagtctgaca 60

gtcgcggaca cggccacgta ttattgtgcg aga 93

<210> 498
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 498

gatcttgact tg 12

<210> 499
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 499
tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 500
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 500
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 501
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 501

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

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 502
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 502

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

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 503
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 503

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

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 504
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 504

Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 505

<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 505

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 506
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 506

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 507
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 507

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 508
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 508

Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 509
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 509

Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Arg
1 5 10

<210> 510
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 510

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

65 70 75 80

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

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

<210> 511
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 511
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 512
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 512
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg 240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt 300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt 339

<210> 513
<211> 69
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 513
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc 60

atcaattgc 69

<210> 514
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 514
caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc 39

<210> 515
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 515

tggtttcagc agaaaccagg gcagcctccc aagcgcctga tctat 45

<210> 516
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 516
gatgcatcca aactggcatc t 21

<210> 517
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 517
ggggtcccat cgcggttcag tggcggtggg tctgggacac agttcactct caccatcagt 60
ggcgtgcagt gtgacgatgc tgccacttac tactgt 96

<210> 518
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 518
ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct 36

<210> 519
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 519

ttcgccggag ggaccgaggt ggtggtcaaa cgt 33

<210> 520
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 520
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 521
<211> 441
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 521

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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

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

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

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

260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 522
<211> 111
<212> PRT

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 522

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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 523
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 523

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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser

20 25 30

<210> 524
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 524

Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 525
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 525

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 526
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 526

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

<210> 527
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 527

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr Arg
20 25 30

<210> 528
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 528

Gly Asp Ile
1

<210> 529
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 529

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 530
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 530

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 531
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 531
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

aaatga 1326

<210> 532
<211> 333
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 532

gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg 180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 333

<210> 533
<211> 90
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 533
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt 90

<210> 534
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 534
agctactaca tgcaa 15

<210> 535
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 535
tgggtccgtc aggctccagg gaaggggctg gagtgggtcg ga 42

<210> 536
<211> 48
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 536
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc 48

<210> 537
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 537
cgattcacca tctccagaga caattccaag accacggtgt atcttcaaat gaacagcctg 60

agagctgagg acactgctgt gtatttctgt accaga 96

<210> 538
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 538
ggggacatc 9

<210> 539
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 539
tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc 33

<210> 540
<211> 993
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 540
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacgcgag agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 993

<210> 541
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 541

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

180 185 190

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 542
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 542

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 543
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 543

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

Arg Val Thr Ile Asn Cys
20

<210> 544
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 544

Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 545
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 545

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 546

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 546

Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 547
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 547

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

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

<210> 548
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 548

Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 549
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 549

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 550
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 550

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 551
<211> 660
<212> DNA

<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 551
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 552
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 552
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca 180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag 240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt 339

<210> 553
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 553
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc 60
aattgc 66

<210> 554
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 554
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc 39

<210> 555
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 555
tggtatcagc agaaaccagg gaaagttcct aagcaactga tctat 45

<210> 556
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 556
tctacatcca ctctggcatc t 21

<210> 557
<211> 96
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 557
ggggtcccat ctcgtttcag tggcagtgga tctgggacag atttcactct caccatcagc 60
agcctgcagc ctgaagatgt tgcaacttat tactgt 96

<210> 558
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 558
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt 39

<210> 559
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 559
ttcggcggag gaaccaaggt ggaaatcaaa cgt 33

<210> 560
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 560
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgtta g 321

<210> 561
<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> C-末端醯胺化的

<400> 561

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 562
<211> 37
<212> PRT
<213> 智人

<220>
<223> C-末端醯胺化的

<400> 562

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 563
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人

<400> 563

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

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

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

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

<210> 564
<211> 330
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 564

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 565
<211> 329
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 565

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 566
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 566

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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
195 200 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 567
<211> 1323
<212> DNA
<213> 人工

<220>
<223> 工程化的抗體序列

<400> 567
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc 1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc 1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt 1320

tga 1323

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療或預防藥物過度使用性頭痛之方法，所述方法包括向需要的患者投與有效量的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或者抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段。

【請求項2】一種治療或預防可能的藥物過度使用性頭痛之方法，所述方法包括向需要的患者投與有效量的至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段或抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段。

【請求項3】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【請求項4】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【請求項5】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【請求項6】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項7】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項8】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項9】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP

抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項10】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項11】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【請求項12】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【請求項13】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【請求項14】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【請求項15】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【請求項16】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【請求項17】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【請求項18】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗

CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【請求項19】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【請求項20】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【請求項21】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【請求項22】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【請求項23】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【請求項24】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【請求項25】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體的投與量係約100 mg至約300 mg，或係約100 mg，或係約300 mg。

【請求項26】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【請求項27】如前述申請專利範圍中任一項所述之方法，所述方法進一步包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【請求項28】如申請專利範圍第1-26項中任一項所述之方法，所述方法進一

步包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【請求項29】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛患者或叢集性頭痛患者。

【請求項30】如申請專利範圍第29項所述之方法，其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥，其中視需要，經至少28天的基線期來確定所述急性藥使用。

【請求項31】如申請專利範圍第29項所述之方法，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥，其中視需要，經至少28天的基線期來確定所述急性藥使用。

【請求項32】如申請專利範圍第30-31項中任一項所述之方法，其中所述急性藥包括麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥或類鴉片的使用。

【請求項33】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括：(a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【請求項34】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【請求項35】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【請求項36】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【請求項37】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中在所述投

與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【請求項38】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【請求項39】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【請求項40】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【請求項41】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【請求項42】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【請求項43】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【請求項44】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【請求項45】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【請求項46】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中相對於所

述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【請求項47】如前述申請專利範圍中任一項所述之方法，所述方法進一步包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【請求項48】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【請求項49】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【請求項50】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【請求項51】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【請求項52】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括：(a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【請求項53】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多

種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【請求項54】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【請求項55】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【請求項56】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【請求項57】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或

更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【請求項58】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【請求項59】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥與至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（例如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【請求項60】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【請求項61】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【請求項62】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述歸因

於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度使用該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【請求項63】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【請求項64】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【請求項65】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【請求項66】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【請求項67】如前述申請專利範圍中的任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸（L-組

胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【請求項68】如申請專利範圍第67項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【請求項69】如申請專利範圍第67項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值 +/- 5%以內的pH。

【請求項70】如申請專利範圍第67項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【請求項71】如申請專利範圍第67項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【請求項72】如申請專利範圍第67項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值+/-0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【請求項73】一種藥物組成物，其包含以下或由以下組成：在配製物中的抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段，所述配製物包含組胺酸（L-組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【請求項74】如申請專利範圍第73項所述之藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【請求項75】如申請專利範圍第73項所述之藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積水溶液，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的5%以內的pH。

【請求項76】如申請專利範圍第73項所述之藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【請求項77】如申請專利範圍第73項所述之藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【請求項78】如申請專利範圍第73項所述之藥物組成物，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【請求項79】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項80】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項81】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【請求項82】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【請求項83】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【請求項84】如申請專利範圍第73-79項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【請求項85】如申請專利範圍第73-84項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【請求項86】如申請專利範圍第73-84項中任一項所述之藥物組成物，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【請求項87】一種治療或預防偏頭痛之方法，所述方法包括對有需要的患者投與有效量的：

(i) 至少一種抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段和/或至少一種抗CGRP-R抗體或抗CGRP-R抗體片段和

(ii) 至少一種用於急性和/或對症治療頭痛的藥物，所述藥物選自下組，該組包括：麥角生物鹼、曲坦、非類鴉片鎮痛藥、對乙醯胺基酚、阿司匹林、NSAID、非類鴉片鎮痛藥、組合鎮痛藥、或類鴉片。

【請求項88】如申請專利範圍第87項所述之方法，其中 (i) 和 (ii) 的組合投與減輕了患者的藥物過度使用性頭痛的症狀、嚴重程度和/或發作。

【請求項89】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含麥角生物鹼。

【請求項90】如申請專利範圍第89項所述之方法，其中所述麥角生物鹼選自麥角胺、麥角溴菸鹼酯、美西麥角、二氫麥角胺及前述的組合。

【請求項91】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含曲坦。

【請求項92】如申請專利範圍第91項所述之方法，其中所述曲坦選自舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，及前述的組合。

【請求項93】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片鎮痛藥。

【請求項94】如申請專利範圍第93項所述之方法，其中所述非類鴉片鎮痛藥包含對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）或阿司匹林。

【請求項95】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含NSAID。

【請求項96】如申請專利範圍第95項所述之方法，其中所述NSAID選自水楊酸鹽、丙酸衍生物、烯醇酸衍生物、鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯）、選擇性

COX-2抑制劑（coxinb）、磺醯苯胺和前述的組合。

【請求項97】如申請專利範圍第95項所述之方法，其中所述NSAID選自水楊酸鹽，例如阿司匹林（乙醯水楊酸）、二氟尼柳（二氟苯水楊酸）、水楊酸及其鹽和雙水楊酯（雙水楊酸）；丙酸衍生物，例如伊布洛芬、右旋伊布洛芬、萘普生、非諾洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奧沙普嗪和洛索洛芬；乙酸衍生物，例如吲哚美辛、托美汀、舒林酸、依託度酸、酮咯酸、雙氯芬酸、醋氯芬酸和萘丁美酮；烯醇酸（昔康）衍生物，例如吡羅昔康、美洛昔康、替諾昔康、屈唑昔康、氯諾昔康、伊索昔康和苯丁唑酮（保泰松）；鄰胺基苯甲酸衍生物（芬那酯），例如甲滅酸、甲氯芬那酸、氟滅酸和托芬那酸；選擇性COX-2抑制劑（昔布），例如塞來昔布、羅非昔布、伐地昔布、帕瑞昔布、蘆米昔布、依託昔布和非羅考昔；磺醯苯胺，例如尼美舒利；氯尼辛、利克飛龍、H-哈帕苷或南非鉤麻及前述的組合。

【請求項98】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含非類鴉片 鎮痛藥。

【請求項99】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含組合鎮痛藥。

【請求項100】如申請專利範圍第99項所述之方法，其中所述組合鎮痛藥包含非類鴉片 鎮痛藥與至少一種類鴉片 或巴比妥鹽的組合，所述巴比妥鹽係例如異丁巴比妥和/或咖啡因；或者包含對乙醯胺基酚、阿司匹林和咖啡因的組合，例如EXCEDRIN ®或EXCEDRIN MIGRAINE ®；或者包含組合鎮痛藥，所述組合鎮痛藥包含鎮痛藥與至少一種非鎮痛藥或與抗組胺藥組合，所述非鎮痛藥係例如血管收縮藥，比如偽麻黃鹼。

【請求項101】如申請專利範圍第87或88項所述之方法，其中所述用於急性和/或對症治療頭痛的藥物包含類鴉片 。

【請求項102】如申請專利範圍第101項所述之方法，其中所述類鴉片選自羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮、蒂巴因、東罌粟鹼、混合阿片生物鹼如阿片全鹼、二乙醯嗎啡、菸鹼嗎啡、二丙醯基嗎啡、二乙醯基二氫嗎啡、乙醯丙醯基嗎啡、去甲嗎啡、甲基去甲啡鹼、二苯甲醯基嗎啡、乙基嗎啡、雜可待因、丁丙諾啡、埃托啡、氫嗎啡酮、羥嗎啡酮、芬太尼、α甲基芬太尼、阿芬太尼、舒芬太尼、瑞芬太尼、卡芬太尼、羥甲芬太尼、哌替啶（度冷丁）、凱托米酮、MPPP、烯丙羅定、普魯丁、PEPAP、二甲哌替啶、二苯丙胺、丙氧芬、右旋丙氧吩、右馬拉胺、苯腈米特、哌腈米特和前述的組合。

【請求項103】如申請專利範圍第87-102項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含Ab1-Ab14中的任一個或其片段。

【請求項104】如申請專利範圍第87-103項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含Ab6或其片段。

【請求項105】如申請專利範圍第87-104項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈互補決定區（CDR）1、2和3多肽序列。

【請求項106】如申請專利範圍第87-105項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項107】如申請專利範圍第87-106項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項108】如申請專利範圍第87-107項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項109】如申請專利範圍第87-108項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別是SEQ ID NO: 224；SEQ ID NO: 226；和SEQ ID NO: 228的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別是SEQ ID NO: 204；SEQ ID NO: 206；和SEQ ID NO: 208的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項110】如申請專利範圍第87-109項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含分別由SEQ ID NO: 234；SEQ ID NO: 236；和SEQ ID NO: 238編碼的輕鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列和分別由SEQ ID NO: 214；SEQ ID NO: 216；和SEQ ID NO: 218編碼的重鏈CDR 1、CDR 2和CDR 3多肽序列。

【請求項111】如申請專利範圍第87-110項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽。

【請求項112】如申請專利範圍第87-111項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽。

【請求項113】如申請專利範圍第87-112項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【請求項114】如申請專利範圍第87-113項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【請求項115】如申請專利範圍第87-114項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 222的可變輕鏈多肽和SEQ ID NO: 202的可變重鏈多肽。

【請求項116】如申請專利範圍第87-115項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 232編碼的可變輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 212編碼的可變重鏈多肽。

【請求項117】如申請專利範圍第87-116項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽。

【請求項118】如申請專利範圍第87-117項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽。

【請求項119】如申請專利範圍第87-118項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【請求項120】如申請專利範圍第87-119項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【請求項121】如申請專利範圍第87-120項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽。

【請求項122】如申請專利範圍第87-121項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體包含由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和由SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽。

【請求項123】如申請專利範圍第87-122項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在巴斯德畢赤酵母中表現或藉由在巴斯德畢赤酵母中表現獲得。

【請求項124】如申請專利範圍第87-123項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段在CHO細胞中表現或藉由在CHO細胞中表現獲得。

【請求項125】如申請專利範圍第87-124項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體的投與量係約100 mg至約300 mg，或係約100 mg，或係約300 mg。

【請求項126】如申請專利範圍第87-125項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體的投與量係100 mg。

【請求項127】如申請專利範圍第87-126項中任一項所述之方法，所述方法進一步包括每12週靜脈內投與100 mg所述抗CGRP抗體。

【請求項128】如申請專利範圍第87-127項中任一項所述之方法，所述方法進一步包括每12週靜脈內投與300 mg所述抗CGRP抗體。

【請求項129】如申請專利範圍第87-128項中任一項所述之方法，其中所述患者係有發展藥物過度使用性頭痛的風險的慢性偏頭痛患者或發作性偏頭痛患者或叢集性頭痛患者。

【請求項130】如申請專利範圍第87-129項中任一項所述之方法，其中所述患者每月至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天使用急性頭痛藥，其中視需要，經至少28天的基線期來確定所述急性藥使用。

【請求項131】如申請專利範圍第87-130項中任一項所述之方法，其中所述患者每月至少10天使用急性頭痛藥，其中視需要，經至少28天的基線期來確定所述急性藥使用。

【請求項132】如申請專利範圍第87-131項中任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括：(a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種用於急性和/或對症頭痛治療的藥物。

【請求項133】如申請專利範圍第87-132項中任一項所述之方法，其中，在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約22個偏頭痛日。

【請求項134】如申請專利範圍第87-133項中任一項所述之方法，其中，在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約27個頭痛日。

【請求項135】如申請專利範圍第87-134項中任一項所述之方法，其中，在所述投與之前，所述患者表現出每月約17至約24個頭痛日。

【請求項136】如申請專利範圍第87-135項中任一項所述之方法，其中，在所述投與之前，所述患者表現出每月約15至約19個偏頭痛日，或每月約20或約21個頭痛日，或每月約16個偏頭痛日。

【請求項137】如申請專利範圍第87-136項中任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少10年被診斷患有偏頭痛。

【請求項138】如申請專利範圍第87-137項中任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少15年被診斷患有偏頭痛。

【請求項139】如申請專利範圍第87-138項中任一項所述之方法，其中所述患者在所述投與前至少18年或至少19年被診斷患有偏頭痛。

【請求項140】如申請專利範圍第87-139項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少50%。

【請求項141】如申請專利範圍第87-140項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少至少75%。

【請求項142】如申請專利範圍第87-141項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的一個月內的偏頭痛日數減少100%。

【請求項143】如申請專利範圍第87-142項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少50%。

【請求項144】如申請專利範圍第87-143項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少至少75%。

【請求項145】如申請專利範圍第87-144項中任一項所述之方法，其中相對於所述患者在所述投與之前經歷的基線偏頭痛日數，所述患者在被投與所述抗體後的12週內的偏頭痛日數減少100%。

【請求項146】如申請專利範圍第87-145項中任一項所述之方法，所述方法進一步包括在所述投與後約12週或約3個月向所述患者投與第二劑量的所述抗CGRP抗體。

【請求項147】如申請專利範圍第87-146項中任一項所述之方法，其中所述投與包括投與約100 mg、約125 mg、約150 mg、約175 mg、約200 mg、約225 mg、約250 mg、約275 mg或約300 mg的所述抗CGRP抗體。

【請求項148】如申請專利範圍第87-147項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗體片段係無糖基化的，或者如果僅糖基化則僅包含甘露糖殘基。

【請求項149】如申請專利範圍第87-148項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 221的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 201或SEQ ID NO: 566的重鏈多肽組成。

【請求項150】如申請專利範圍第87-149項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體由SEQ ID NO: 231編碼的輕鏈多肽和SEQ ID NO: 211或SEQ ID NO: 567編碼的重鏈多肽組成。

【請求項151】如申請專利範圍第87-150項中任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括：(a) 所述患者15天或更多天/月發生頭痛，其中所述患者具有先前存在的頭痛障礙；和 (b) 所述患者過度使用3個月以上的一種或多種藥物。

【請求項152】如申請專利範圍第87-151項中任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用包括使用麥角胺10天或更多天/月，使用曲坦10天或更多天/月，使用一種或多種非阿片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月，使用一種或多種組合鎮痛藥（如下進一步所述）10天或更多天/月，使用一種或多種類鴉

片10天或更多天/月，或使用兩種或更多種藥物類別的組合（如下進一步所述）10天或更多天/月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【請求項153】如申請專利範圍第87-152項中任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種，和/或其中所述類鴉片使用視需要包括使用羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因和氫可酮中的一種或多種。

【請求項154】如申請專利範圍第87-153項中任一項所述之方法，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）過度使用性頭痛，非甾體抗炎藥（NSAID）過度使用性頭痛，例如乙醯水楊酸（阿司匹林）過度使用性頭痛，或其他非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛。

【請求項155】如申請專利範圍第87-154項中任一項所述之方法，其中所述麥角胺過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺10天或更多天/月超過3個月。

【請求項156】如申請專利範圍第87-155項中任一項所述之方法，其中所述曲坦過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種曲坦10天或更多天/月超過3個月，其中所述曲坦使用視需要包括使用舒馬曲坦、佐米曲

坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦和夫羅曲坦中的一種或多種。

【請求項157】如申請專利範圍第87-156項中任一項所述之方法，其中所述非類鴉片鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種非類鴉片鎮痛藥（例如對乙醯胺基酚（乙醯胺酚）、乙醯水楊酸（阿司匹林）、另一種NSAID或另一種非類鴉片鎮痛藥）15天或更多天/月超過3個月。

【請求項158】如申請專利範圍第87-157項中任一項所述之方法，其中所述組合鎮痛藥過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種組合鎮痛藥10天或更多天/月超過3個月，其中所述組合鎮痛藥包含兩種或更多種類別的藥物，各自具有鎮痛作用（例如乙醯胺基酚和可待因）或作為輔助劑（例如咖啡因），視需要，其中所述組合鎮痛藥組合非類鴉片鎮痛藥與至少一種類鴉片（例如曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）、巴比妥鹽（例如異丁巴比妥和/或咖啡因）。

【請求項159】如申請專利範圍第87-158項中任一項所述之方法，其中所述類鴉片過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用一種或多種類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮或其任何組合）10天或更多天/月超過3個月。

【請求項160】如申請專利範圍第87-159項中任一項所述之方法，其中歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合總共至少10天/月超過3個月。

【請求項161】如申請專利範圍第87-160項中任一項所述之方法，其中所述歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛包括

15天或更多天/月發生頭痛並且使用麥角胺、曲坦（例如舒馬曲坦、佐米曲坦、納拉曲坦、利紮曲坦、依立曲坦、阿莫曲坦、夫羅曲坦，或其任何組合）、非類鴉片鎮痛藥和/或類鴉片（例如羥考酮、曲馬多、布托啡諾、嗎啡、可待因、氫可酮，或其任何組合）的任何組合至少10天/月超過3個月，其中不能可靠地確定使用或過度使用該等類別的藥物的身份、數量和/或方式。

【請求項162】如申請專利範圍第87-161項中任一項所述之方法，其中所述歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛包括15天或更多天/月發生頭痛並且使用除上述藥物外的一種或多種藥物用於急性或對症治療頭痛至少10天/月超過3個月。

【請求項163】如申請專利範圍第87-162項中任一項所述之方法，其中所述患者在發展所述藥物過度使用性頭痛之前具有先前存在的原發性頭痛。

【請求項164】如申請專利範圍第87-163項中任一項所述之方法，其中頭痛日和/或藥物使用日藉由以下來確定：患者或親屬報告、日記、病歷、藥物購買歷史、處方履行、藥物使用的生物標誌物、藥物毒性發生率、用藥過量發生率和/或患者藥物使用的其他指標。

【請求項165】如申請專利範圍第87-164項中任一項所述之方法，其中所述藥物過度使用性頭痛係根據國際頭痛障礙分類第三版診斷，其中所述藥物過度使用性頭痛視需要包括麥角胺過度使用性頭痛、曲坦過度使用性頭痛、非類鴉片鎮痛藥物過度使用性頭痛、類鴉片過度使用性頭痛、組合鎮痛藥過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別而非單獨過度使用的藥物過度使用性頭痛，歸因於多種藥物類別的未指定或未驗證的過度使用的藥物過度使用性頭痛，或歸因於其他藥物的藥物過度使用性頭痛。

【請求項166】如申請專利範圍第87-165項中任一項所述之方法，其中所述抗CGRP抗體或抗CGRP抗體片段包含在配製物中，所述配製物包含組胺酸（L-

組胺酸）、山梨糖醇、聚山梨醇酯80和水或由其組成。

【請求項167】如申請專利範圍第166項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值的10%以內的每一成分的量，並且具有5.8或在所述值 +/- 10%以內的pH。

【請求項168】如申請專利範圍第166項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值 +/- 5%以內的pH。

【請求項169】如申請專利範圍第166項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的1%以內的pH。

【請求項170】如申請專利範圍第166項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.5%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.5%以內的pH。

【請求項171】如申請專利範圍第166項所述之方法，其中所述配製物包含以下項或由以下項組成：每1 mL體積，100 mg抗CGRP抗體、3.1 mg L-組胺酸、40.5 mg山梨糖醇和0.15 mg聚山梨醇酯80，或具有在所述值 +/- 0.1%以內的每一成分的量，和/或具有5.8或在所述值的0.1%以內的pH。

【發明圖式】

重鏈蛋白序列

序列名稱	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINDNTYYASWAKG
Ab4	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWIG	VIGINGATYYASWAKG
Ab5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab6	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	GYYMN	WVRQAPGKGLEWVG	VIGINGATYYASWAKG
Ab7	QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab8	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS	NHYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VVGINGRTYYASWAKG
Ab9	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS	SYYMQ	WVRQSPGRGLEWIG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG
Ab11	QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWIG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab12	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT	NYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGVNGKRYYASWAKG
Ab13	QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS	SNAMW	WVRQAPGKGLEWIG	CIYNGDGSTYYASWVNG
Ab14	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS	SYYMQ	WVRQAPGKGLEWVG	VIGSDGKTYYATWAKG

【圖 1A】

重鏈蛋白序列

序列名稱	FR3	CDR3	FR4
Ab1	RFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab2	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab3	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab4	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab5	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab6	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab7	RFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab8	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab9	RFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab10	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab11	RFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCAR	GDI	WGPGTLVTVSS
Ab12	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCAR	GDI	WGQGTLVTVSS
Ab13	RFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCAR	DLDL	WGPGTLVTVSS
Ab14	RFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTR	GDI	WGQGTLVTVSS

【圖 1B】

重鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab2	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab3	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab4	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab5	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab6	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab7	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab8	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab9	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab10	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab11	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab12	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab13	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
Ab14	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV

【圖 1C】

重鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab2	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab3	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab4	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab5	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab6	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab7	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab8	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab9	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab10	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab11	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab12	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab13	NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
Ab14	NHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA

【圖 1D】

重鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab2	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab3	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab4	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab5	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab6	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab7	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab8	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab9	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab10	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab11	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab12	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab13	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
Ab14	KTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

【圖 1E】

重鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 1)
Ab2	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 41)
Ab3	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 81)
Ab4	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 121)
Ab5	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 161)
Ab6	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 201)
Ab7	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 241)
Ab8	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 281)
Ab9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 321)
Ab10	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 361)
Ab11	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 401)
Ab12	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 441)
Ab13	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 481)
Ab14	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 521)

【圖 1F】

輕鏈蛋白序列

序列名稱	FR1	CDR1	FR2	CDR2
Ab1	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab2	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab3	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYDNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab4	QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	DASTLAS
Ab5	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab6	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYHNTYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	DASTLAS
Ab7	QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC	QASQSVYNYNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab8	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQSVYNYNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab9	QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC	QASQNVYNNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab10	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQNVYNNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab11	QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC	RASQSVYYNNYLA	WYQQKPGQPPKQLIY	STSTLAS
Ab12	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	RASQSVYYNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS
Ab13	AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINC	QASESLYNNNALA	WFQQKPGQPPKRLIY	DASKLAS
Ab14	QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC	QASQNVYNNNYLA	WYQQKPGKVPKQLIY	STSTLAS

【圖 2A】

輕鏈蛋白序列

序列名稱	FR3	CDR3	FR4
Ab1	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab2	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab3	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSSGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab4	GVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab5	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab6	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCTNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab7	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab8	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSTGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab9	GVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab10	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab11	GVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTEVVVKR
Ab12	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSNGDCFV	FGGGTKVEIKR
Ab13	GVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYC	GGYRSDSVDGVA	FAGGTEVVVKR
Ab14	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC	LGSYDCSRGDCFV	FGGGTKVEIKR

【圖 2B】

輕鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab2	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab3	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab4	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab5	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab6	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab7	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab8	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab9	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab10	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab11	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab12	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab13	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA
Ab14	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYA

【圖 2C】

輕鏈蛋白序列

序列名稱	恒定區
Ab1	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 21)
Ab2	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 61)
Ab3	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)
Ab4	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 141)
Ab5	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 181)
Ab6	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 221)
Ab7	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 261)
Ab8	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 301)
Ab9	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 341)
Ab10	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 381)
Ab11	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 421)
Ab12	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 461)
Ab13	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 501)
Ab14	CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 541)

【圖 2D】

重鏈DNA序列

序列名稱	FR1
Ab1	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab2	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab3	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGT
Ab4	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGT
Ab5	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab6	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab7	CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab8	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGT
Ab9	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT
Ab10	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT
Ab11	CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACT
Ab12	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACT
Ab13	CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGT
Ab14	GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGT

【圖 3A】

重鏈DNA序列

序列名稱	CDR1	FR2
Ab1	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab2	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab3	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab4	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab5	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab6	GGCTACTACATGAAC	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab7	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab8	AACCACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab9	AGCTACTACATGCAG	TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab10	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab11	AACTACTATATGCAA	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA
Ab12	AACTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA
Ab13	AGCAATGCAATGTGG	TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGA
Ab14	AGCTACTACATGCAA	TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGA

【圖 3B】

重鏈DNA序列

序列名稱	CDR2
Ab1	GTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab2	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab3	GTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab4	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab5	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab6	GTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab7	GTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab8	GTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab9	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab10	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC
Ab11	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab12	GTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC
Ab13	TGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGC
Ab14	GTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGC

【圖 3C】

重鏈DNA序列

序列名稱	FR3
Ab1	CGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab2	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab3	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab4	CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab5	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab6	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab7	CGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab8	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA
Ab9	CGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGA
Ab10	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA
Ab11	CGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA
Ab12	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA
Ab13	CGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGA
Ab14	CGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA

【圖 3D】

重鏈DNA序列 序列 名稱	CDR3	FR4	恒定區
Ab1	GGGGACATC	TGGGGCCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab2	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab3	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab4	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab5	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab6	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab7	GGGGACATC	TGGGGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab8	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab9	GGGGACATC	TGGGGCCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab10	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab11	GGCGACATC	TGGGGCCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab12	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab13	GATCTTGACTTG	TGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC
Ab14	GGGGACATC	TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC	GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC

【圖 3E】

重鏈DNA序列 序列 名稱	恒定區
Ab1	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab2	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab3	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab4	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab5	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab6	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab7	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab8	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab9	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab10	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab11	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab12	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab13	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC
Ab14	AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCC

【圖 3F】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab2	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab3	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab4	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab5	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab6	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab7	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab8	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab9	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab10	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab11	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab12	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab13	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
Ab14	CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC

【圖 3G】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab2	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab3	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab4	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab5	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab6	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab7	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab8	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab9	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab10	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab11	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab12	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab13	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
Ab14	TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA

【圖 3H】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab2	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab3	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab4	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab5	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab6	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab7	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab8	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab9	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab10	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab11	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab12	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab13	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
Ab14	ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG

【圖 3I】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab2	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab3	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab4	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab5	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab6	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab7	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab8	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab9	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab10	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab11	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab12	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab13	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
Ab14	ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG

【圖 3J】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab2	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab3	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab4	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab5	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab6	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab7	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab8	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab9	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab10	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab11	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab12	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab13	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
Ab14	GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC

【圖 3K】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab2	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab3	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab4	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab5	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab6	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab7	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab8	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab9	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab10	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab11	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab12	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab13	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG
Ab14	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAG

【圖 3L】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab2	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab3	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab4	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab5	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab6	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab7	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab8	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab9	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab10	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab11	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab12	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab13	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
Ab14	CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC

【圖 3M】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab2	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab3	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab4	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab5	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab6	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab7	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab8	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab9	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab10	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab11	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab12	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab13	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC
Ab14	TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGC

【圖 3N】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab2	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab3	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab4	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab5	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab6	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab7	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab8	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab9	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab10	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab11	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab12	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab13	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG
Ab14	TCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG

【圖 3O】

重鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 11)
Ab2	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 51)
Ab3	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 91)
Ab4	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 131)
Ab5	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 171)
Ab6	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 211)
Ab7	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 251)
Ab8	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 291)
Ab9	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 331)
Ab10	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 371)
Ab11	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 411)
Ab12	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 451)
Ab13	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 491)
Ab14	CACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 531)

【圖 3P】

輕鏈DNA序列

序列名稱	FR1
Ab1	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab2	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab3	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab4	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab5	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab6	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab7	CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab8	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab9	CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab10	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab11	CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC
Ab12	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC
Ab13	GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC
Ab14	CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC

【圖 4A】

輕鏈DNA序列

序列名稱	CDR1	FR2
Ab1	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab2	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab3	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab4	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTAT
Ab5	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab6	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab7	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab8	CAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab9	CAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab10	CAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab11	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTAT
Ab12	CGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
Ab13	CAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCC	TGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTAT
Ab14	CAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCC	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT

【圖 4B】

輕鏈DNA序列

序列名稱	CDR2	FR3
Ab1	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab2	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab3	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab4	GATGCATCCACTCTGGCGTCT	GGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab5	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab6	GATGCATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab7	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab8	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab9	TCTACGTCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab10	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab11	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab12	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA
Ab13	GATGCATCCAAACTGGCATCT	GGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCA
Ab14	TCTACATCCACTCTGGCATCT	GGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA

【圖 4C】

輕鏈DNA序列

序列名稱	FR3	CDR3
Ab1	TCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab2	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab3	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab4	TCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab5	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab6	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab7	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab8	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT
Ab9	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab10	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT
Ab11	TCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab12	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT
Ab13	TCAGTGGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT	GGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCT
Ab14	TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT	CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT

【圖 4D】

輕鏈DNA序列

序列名稱	FR4	恒定區
Ab1	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab2	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab3	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab4	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab5	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab6	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab7	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab8	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab9	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab10	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab11	TTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab12	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab13	TTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG
Ab14	TTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTG

【圖 4E】

輕鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab2	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab3	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab4	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab5	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab6	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab7	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab8	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab9	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab10	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab11	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab12	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab13	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
Ab14	AAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC

【圖 4F】

輕鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab2	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab3	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab4	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab5	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab6	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab7	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab8	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab9	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab10	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab11	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab12	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab13	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG
Ab14	TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAG

【圖 4G】

輕鏈DNA序列

序列名稱	恒定區
Ab1	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab2	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab3	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab4	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab5	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab6	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab7	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab8	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab9	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab10	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab11	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab12	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab13	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC
Ab14	CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAAC

【圖 4H】

輕鏈DNA序列
序列
名稱

Ab1	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 31)
Ab2	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 71)
Ab3	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 111)
Ab4	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 151)
Ab5	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 191)
Ab6	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 231)
Ab7	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 271)
Ab8	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 311)
Ab9	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 351)
Ab10	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 391)
Ab11	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 431)
Ab12	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 471)
Ab13	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 511)
Ab14	AGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 551)

【圖 4I】

重鏈蛋白序列特徵

抗體	可變區座標	SEQ ID NO:	CDR1 座標	SEQ ID NO:	CDR2 座標	SEQ ID NO:	CDR3 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-109	2	30-34	4	49-64	6	96-98	8
Ab2	1-111	42	31-35	44	50-65	46	98-100	48
Ab3	1-111	82	31-35	84	50-65	86	98-100	88
Ab4	1-109	122	30-34	124	49-64	126	96-98	128
Ab5	1-111	162	31-35	164	50-65	166	98-100	168
Ab6	1-111	202	31-35	204	50-65	206	98-100	208
Ab7	1-110	242	31-35	244	50-65	246	97-99	248
Ab8	1-111	282	31-35	284	50-65	286	98-100	288
Ab9	1-109	322	30-34	324	49-64	326	96-98	328
Ab10	1-111	362	31-35	364	50-65	366	98-100	368
Ab11	1-109	402	30-34	404	49-64	406	96-98	408
Ab12	1-111	442	31-35	444	50-65	446	98-100	448
Ab13	1-111	482	30-34	484	49-65	486	97-100	488
Ab14	1-111	522	31-35	524	50-65	526	98-100	528

【圖 5】

重鏈蛋白序列特徵

抗體	FR1 座標	SEQ ID NO:	FR2 座標	SEQ ID NO:	FR3 座標	SEQ ID NO:	FR4 座標	SEQ ID NO:	恒定區 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-29	3	35-48	5	65-95	7	99-109	9	110-439	10
Ab2	1-30	43	36-49	45	66-97	47	101-111	49	112-441	50
Ab3	1-30	83	36-49	85	66-97	87	101-111	89	112-441	90
Ab4	1-29	123	35-48	125	65-95	127	99-109	129	110-439	130
Ab5	1-30	163	36-49	165	66-97	167	101-111	169	112-441	170
Ab6	1-30	203	36-49	205	66-97	207	101-111	209	112-441	210
Ab7	1-30	243	36-49	245	66-96	247	100-110	249	111-440	250
Ab8	1-30	283	36-49	285	66-97	287	101-111	289	112-441	290
Ab9	1-29	323	35-48	325	65-95	327	99-109	329	110-439	330
Ab10	1-30	363	36-49	365	66-97	367	101-111	369	112-441	370
Ab11	1-29	403	35-48	405	65-95	407	99-109	409	110-439	410
Ab12	1-30	443	36-49	445	66-97	447	101-111	449	112-441	450
Ab13	1-29	483	35-48	485	66-96	487	101-111	489	112-441	490
Ab14	1-30	523	36-49	525	66-97	527	101-111	529	112-441	530

【圖 6】

輕鏈蛋白序列特徵

抗體	可變區座標	SEQ ID NO:	CDR1 座標	SEQ ID NO:	CDR2 座標	SEQ ID NO:	CDR3 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-113	22	23-35	24	51-57	26	90-102	28
Ab2	1-113	62	23-35	64	51-57	66	90-102	68
Ab3	1-113	102	23-35	104	51-57	106	90-102	108
Ab4	1-113	142	23-35	144	51-57	146	90-102	148
Ab5	1-113	182	23-35	184	51-57	186	90-102	188
Ab6	1-113	222	23-35	224	51-57	226	90-102	228
Ab7	1-113	262	23-35	264	51-57	266	90-102	268
Ab8	1-113	302	23-35	304	51-57	306	90-102	308
Ab9	1-113	342	23-35	344	51-57	346	90-102	348
Ab10	1-113	382	23-35	384	51-57	386	90-102	388
Ab11	1-113	422	23-35	424	51-57	426	90-102	428
Ab12	1-113	462	23-35	464	51-57	466	90-102	468
Ab13	1-113	502	24-36	504	52-58	506	91-102	508
Ab14	1-113	542	23-35	544	51-57	546	90-102	548

【圖 7】

輕鏈蛋白序列特徵

抗體	FR1 座標	SEQ ID NO:	FR2 座標	SEQ ID NO:	FR3 座標	SEQ ID NO:	FR4 座標	SEQ ID NO:	恒定區 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-22	23	36-50	25	58-89	27	103-113	29	114-219	30
Ab2	1-22	63	36-50	65	58-89	67	103-113	69	114-219	70
Ab3	1-22	103	36-50	105	58-89	107	103-113	109	114-219	110
Ab4	1-22	143	36-50	145	58-89	147	103-113	149	114-219	150
Ab5	1-22	183	36-50	185	58-89	187	103-113	189	114-219	190
Ab6	1-22	223	36-50	225	58-89	227	103-113	229	114-219	230
Ab7	1-22	263	36-50	265	58-89	267	103-113	269	114-219	270
Ab8	1-22	303	36-50	305	58-89	307	103-113	309	114-219	310
Ab9	1-22	343	36-50	345	58-89	347	103-113	349	114-219	350
Ab10	1-22	383	36-50	385	58-89	387	103-113	389	114-219	390
Ab11	1-22	423	36-50	425	58-89	427	103-113	429	114-219	430
Ab12	1-22	463	36-50	465	58-89	467	103-113	469	114-219	470
Ab13	1-23	503	37-51	505	59-90	507	103-113	509	114-219	510
Ab14	1-22	543	36-50	545	58-89	547	103-113	549	114-219	550

【圖 8】

重鏈DNA序列特徵

抗體	可變區座標	SEQ ID NO:	CDR1座標	SEQ ID NO:	CDR2座標	SEQ ID NO:	CDR3座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-327	12	88-102	14	145-192	16	286-294	18
Ab2	1-333	52	91-105	54	148-195	56	292-300	58
Ab3	1-333	92	91-105	94	148-195	96	292-300	98
Ab4	1-327	132	88-102	134	145-192	136	286-294	138
Ab5	1-333	172	91-105	174	148-195	176	292-300	178
Ab6	1-333	212	91-105	214	148-195	216	292-300	218
Ab7	1-330	252	91-105	254	148-195	256	289-297	258
Ab8	1-333	292	91-105	294	148-195	296	292-300	298
Ab9	1-327	332	88-102	334	145-192	336	286-294	338
Ab10	1-333	372	91-105	374	148-195	376	292-300	378
Ab11	1-327	412	88-102	414	145-192	416	286-294	418
Ab12	1-333	452	91-105	454	148-195	456	292-300	458
Ab13	1-333	492	88-102	494	145-195	496	289-300	498
Ab14	1-333	532	91-105	534	148-195	536	292-300	538

【圖 9】

重鏈DNA序列特徵

抗體	FR1 座標	SEQ ID NO:	FR2 座標	SEQ ID NO:	FR3 座標	SEQ ID NO:	FR4 座標	SEQ ID NO:	恒定區 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-87	13	103-144	15	193-285	17	295-327	19	328-1320	20
Ab2	1-90	53	106-147	55	196-291	57	301-333	59	334-1326	60
Ab3	1-90	93	106-147	95	196-291	97	301-333	99	334-1326	100
Ab4	1-87	133	103-144	135	193-285	137	295-327	139	328-1320	140
Ab5	1-90	173	106-147	175	196-291	177	301-333	179	334-1326	180
Ab6	1-90	213	106-147	215	196-291	217	301-333	219	334-1326	220
Ab7	1-90	253	106-147	255	196-288	257	298-330	259	331-1323	260
Ab8	1-90	293	106-147	295	196-291	297	301-333	299	334-1326	300
Ab9	1-87	333	103-144	335	193-285	337	295-327	339	328-1320	340
Ab10	1-90	373	106-147	375	196-291	377	301-333	379	334-1326	380
Ab11	1-87	413	103-144	415	193-285	417	295-327	419	328-1320	420
Ab12	1-90	453	106-147	455	196-291	457	301-333	459	334-1326	460
Ab13	1-87	493	103-144	495	196-288	497	301-333	499	334-1326	500
Ab14	1-90	533	106-147	535	196-291	537	301-333	539	334-1326	540

【圖 10】

輕鏈DNA序列特徵

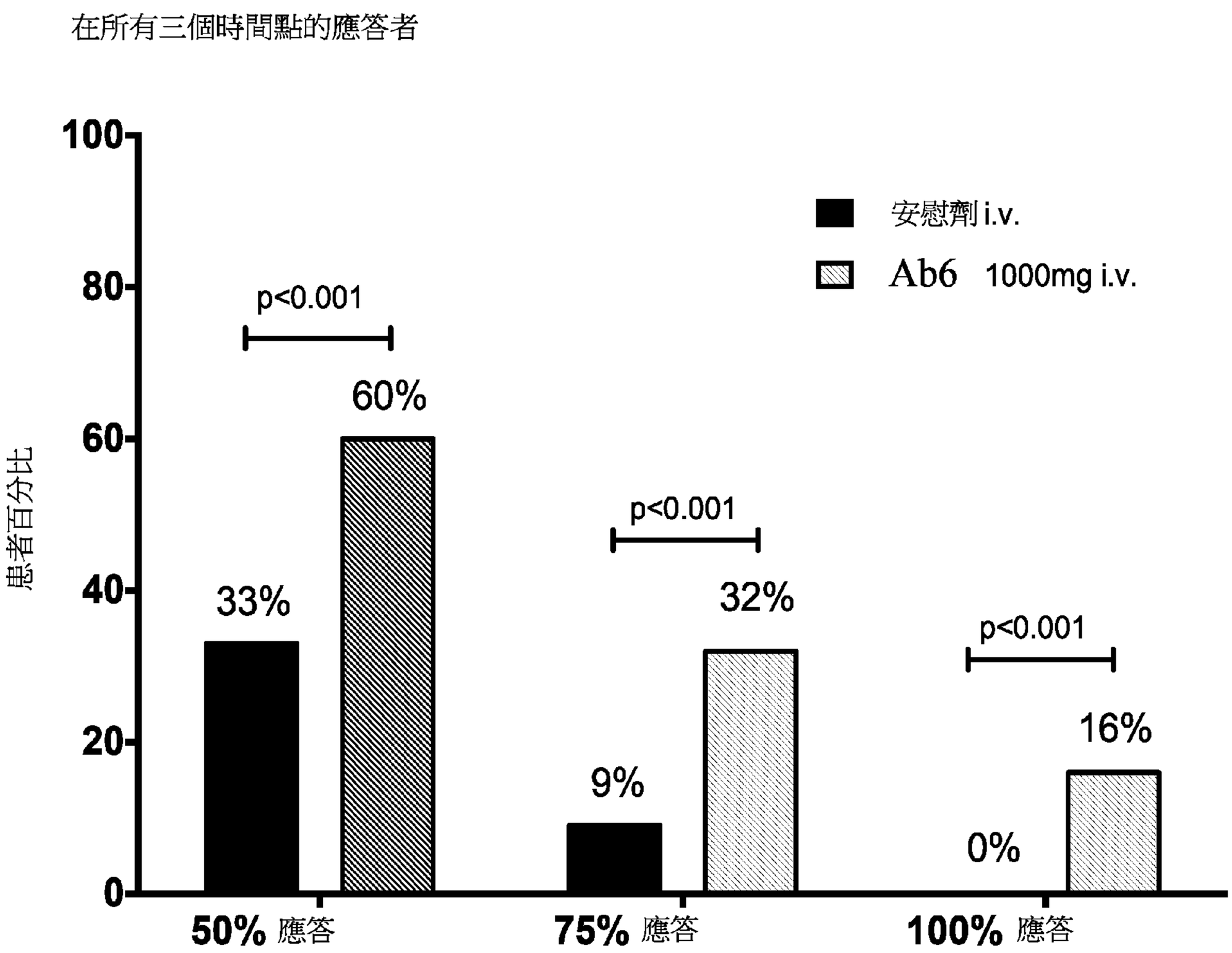
抗體	可變區座標	SEQ ID NO:	CDR1座標	SEQ ID NO:	CDR2座標	SEQ ID NO:	CDR3座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-339	32	67-105	34	151-171	36	268-306	38
Ab2	1-339	72	67-105	74	151-171	76	268-306	78
Ab3	1-339	112	67-105	114	151-171	116	268-306	118
Ab4	1-339	152	67-105	154	151-171	156	268-306	158
Ab5	1-339	192	67-105	194	151-171	196	268-306	198
Ab6	1-339	232	67-105	234	151-171	236	268-306	238
Ab7	1-339	272	67-105	274	151-171	276	268-306	278
Ab8	1-339	312	67-105	314	151-171	316	268-306	318
Ab9	1-339	352	67-105	354	151-171	356	268-306	358
Ab10	1-339	392	67-105	394	151-171	396	268-306	398
Ab11	1-339	432	67-105	434	151-171	436	268-306	438
Ab12	1-339	472	67-105	474	151-171	476	268-306	478
Ab13	1-339	512	70-108	514	154-174	516	271-306	518
Ab14	1-339	552	67-105	554	151-171	556	268-306	558

【圖 11】

輕鏈DNA序列特徵

抗體	FR1 座標	SEQ ID NO:	FR2 座標	SEQ ID NO:	FR3 座標	SEQ ID NO:	FR4 座標	SEQ ID NO:	恒定區 座標	SEQ ID NO:
Ab1	1-66	33	106-150	35	172-267	37	307-339	39	340-660	40
Ab2	1-66	73	106-150	75	172-267	77	307-339	79	340-660	80
Ab3	1-66	113	106-150	115	172-267	117	307-339	119	340-660	120
Ab4	1-66	153	106-150	155	172-267	157	307-339	159	340-660	160
Ab5	1-66	193	106-150	195	172-267	197	307-339	199	340-660	200
Ab6	1-66	233	106-150	235	172-267	237	307-339	239	340-660	240
Ab7	1-66	273	106-150	275	172-267	277	307-339	279	340-660	280
Ab8	1-66	313	106-150	315	172-267	317	307-339	319	340-660	320
Ab9	1-66	353	106-150	355	172-267	357	307-339	359	340-660	360
Ab10	1-66	393	106-150	395	172-267	397	307-339	399	340-660	400
Ab11	1-66	433	106-150	435	172-267	437	307-339	439	340-660	440
Ab12	1-66	473	106-150	475	172-267	477	307-339	479	340-660	480
Ab13	1-69	513	109-153	515	175-270	517	307-339	519	340-660	520
Ab14	1-66	553	106-150	555	172-267	557	307-339	559	340-660	560

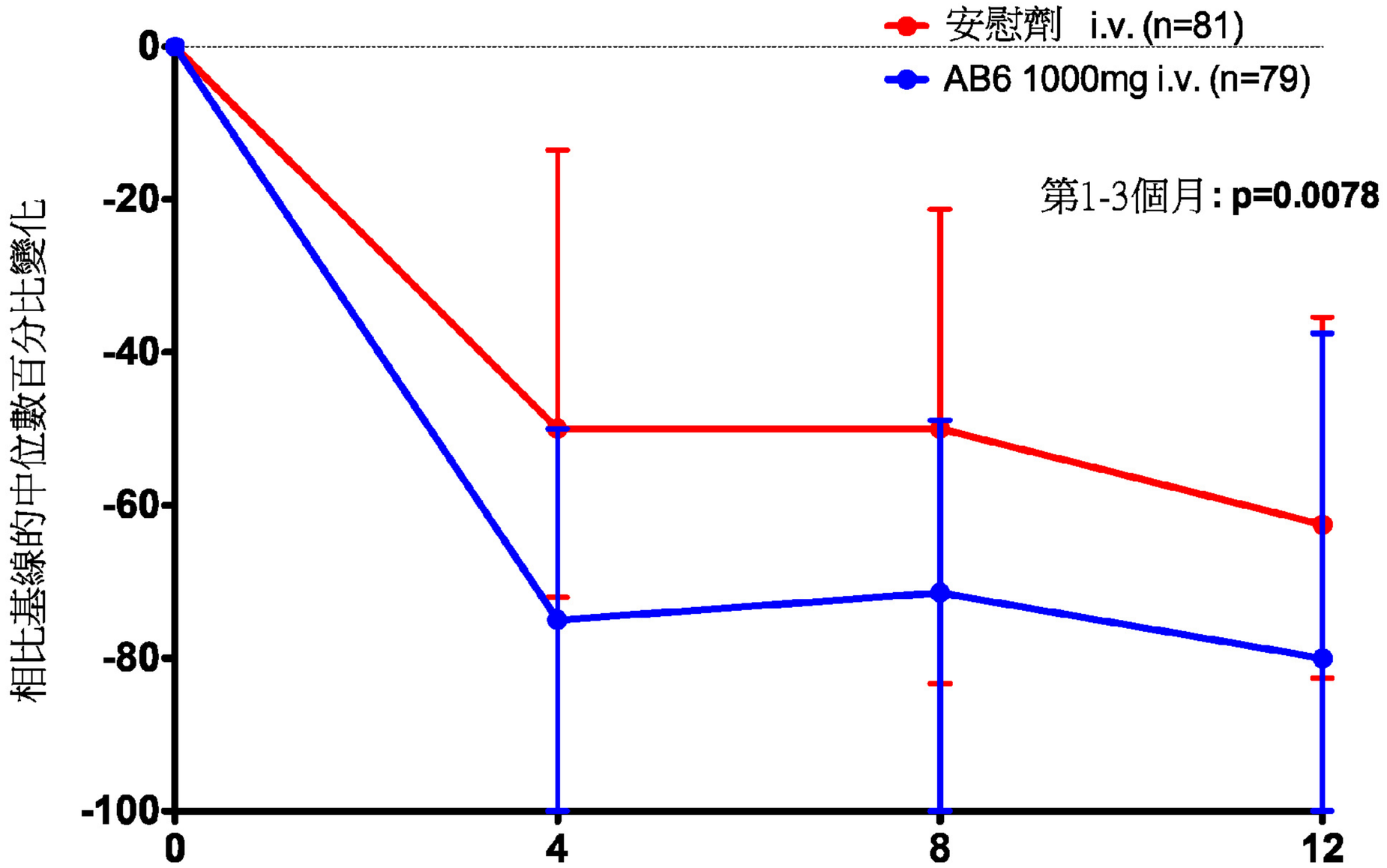
【圖 12】


在所有三個時間點的應答者
100
80
60
40
20
0
患者百分比
安慰劑 i.v.
Ab6 1000mg i.v.
p<0.001
60%
33%
p<0.001
32%
9%
p<0.001
16%
0%
50% 應答
75% 應答
100% 應答

【圖 13】

相比基線的中位數%變化：每月的偏頭痛日數

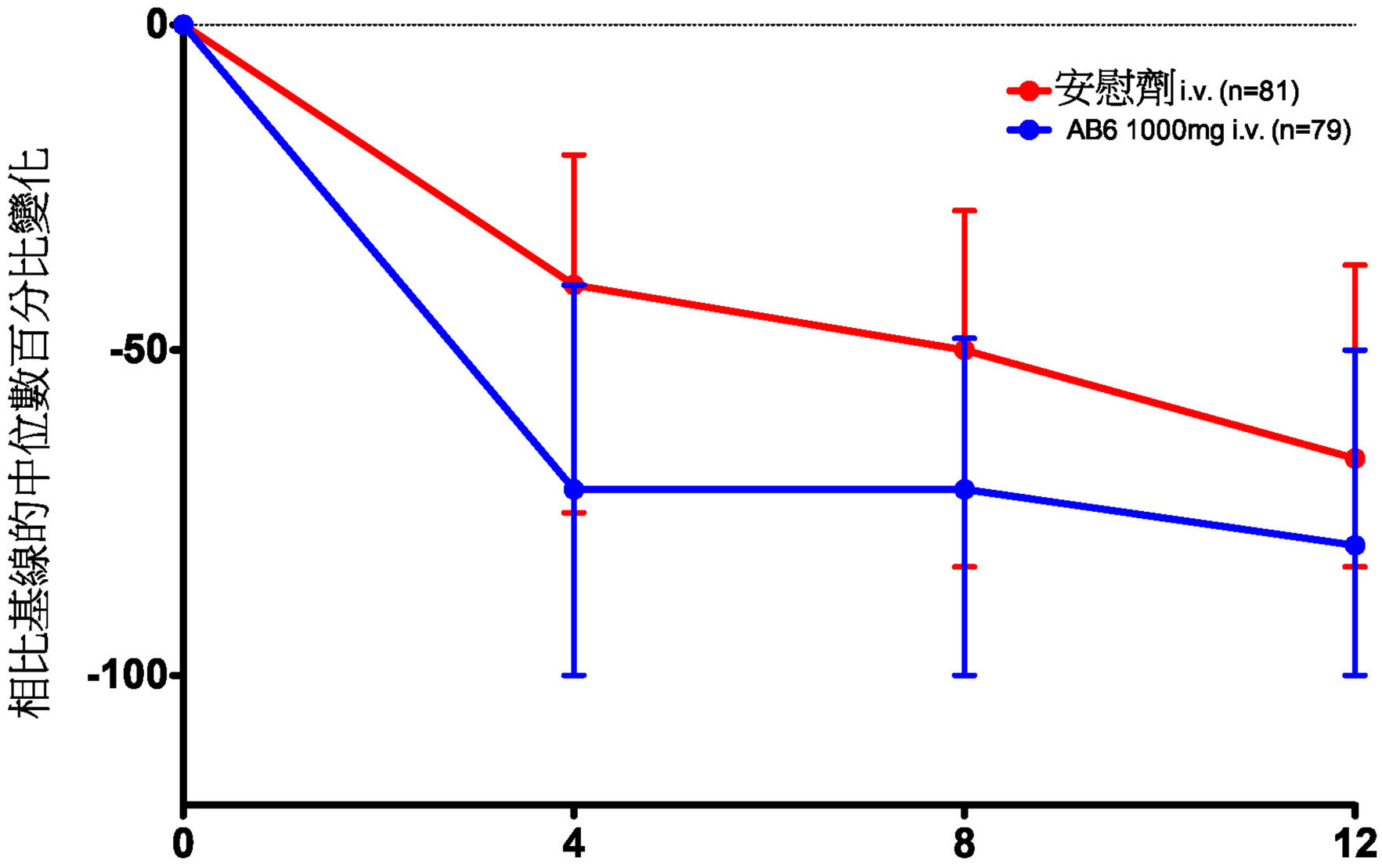
每月偏頭痛日數相比基線的中位數（± IQR）
百分比變化：AB6相比於安慰劑



【圖 14】

比基線的中位數%變化：每月的偏頭痛發作數

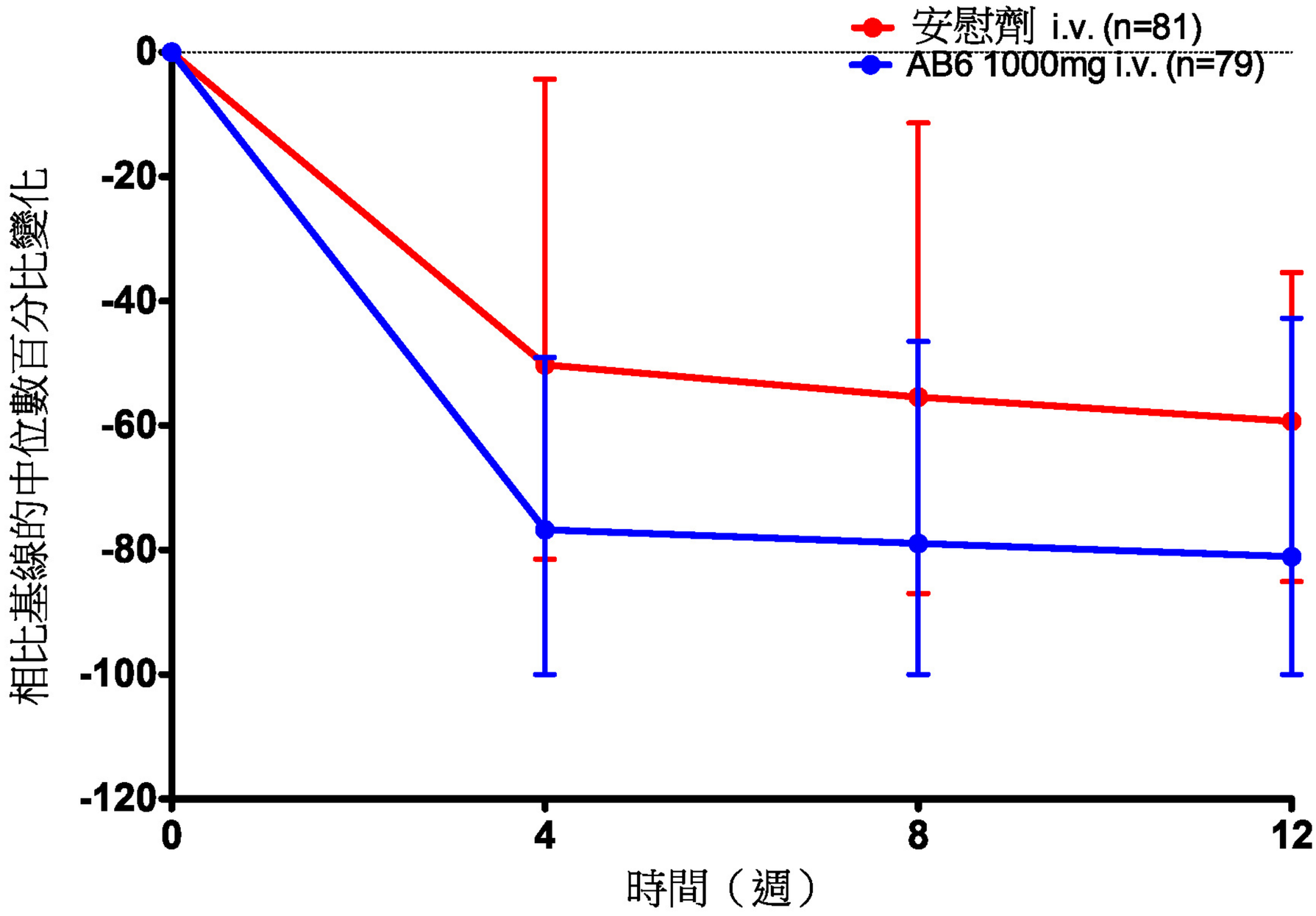
每月偏頭痛發作數相比基線的中位數（± IQR）
百分比變化：AB6相比於安慰劑



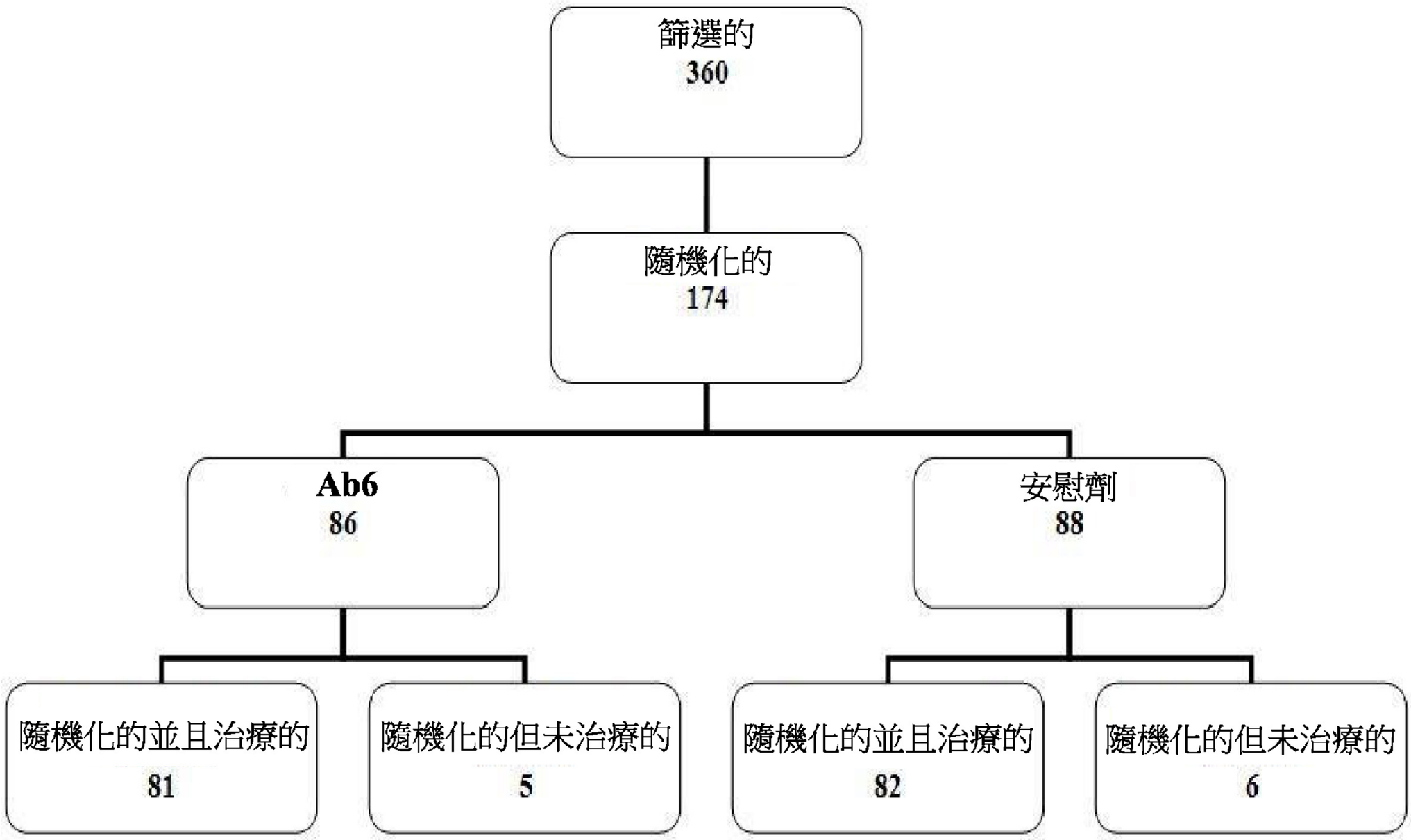
【圖 15】

相比基線的中位數%變化：每月的偏頭痛小時數

每月偏頭痛小時數相比基線的中位數（± IQR）
百分比變化：AB6相比於安慰劑



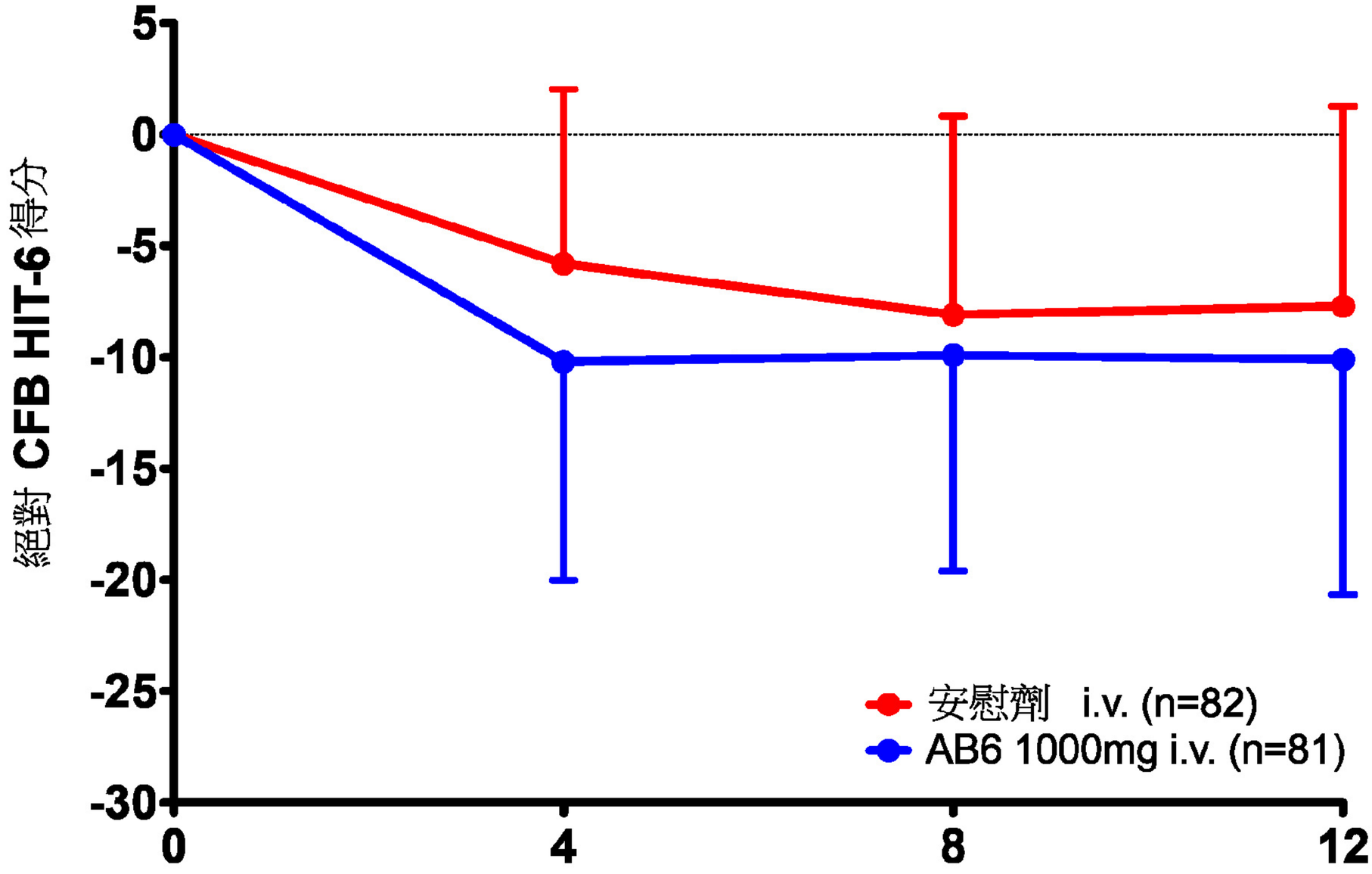
【圖 16】


篩選的
360
隨機化的
174
Ab6
86
安慰劑
88
隨機化的並且治療的
81
隨機化的但未治療的
5
隨機化的並且治療的
82
隨機化的但未治療的
6

【圖 17】

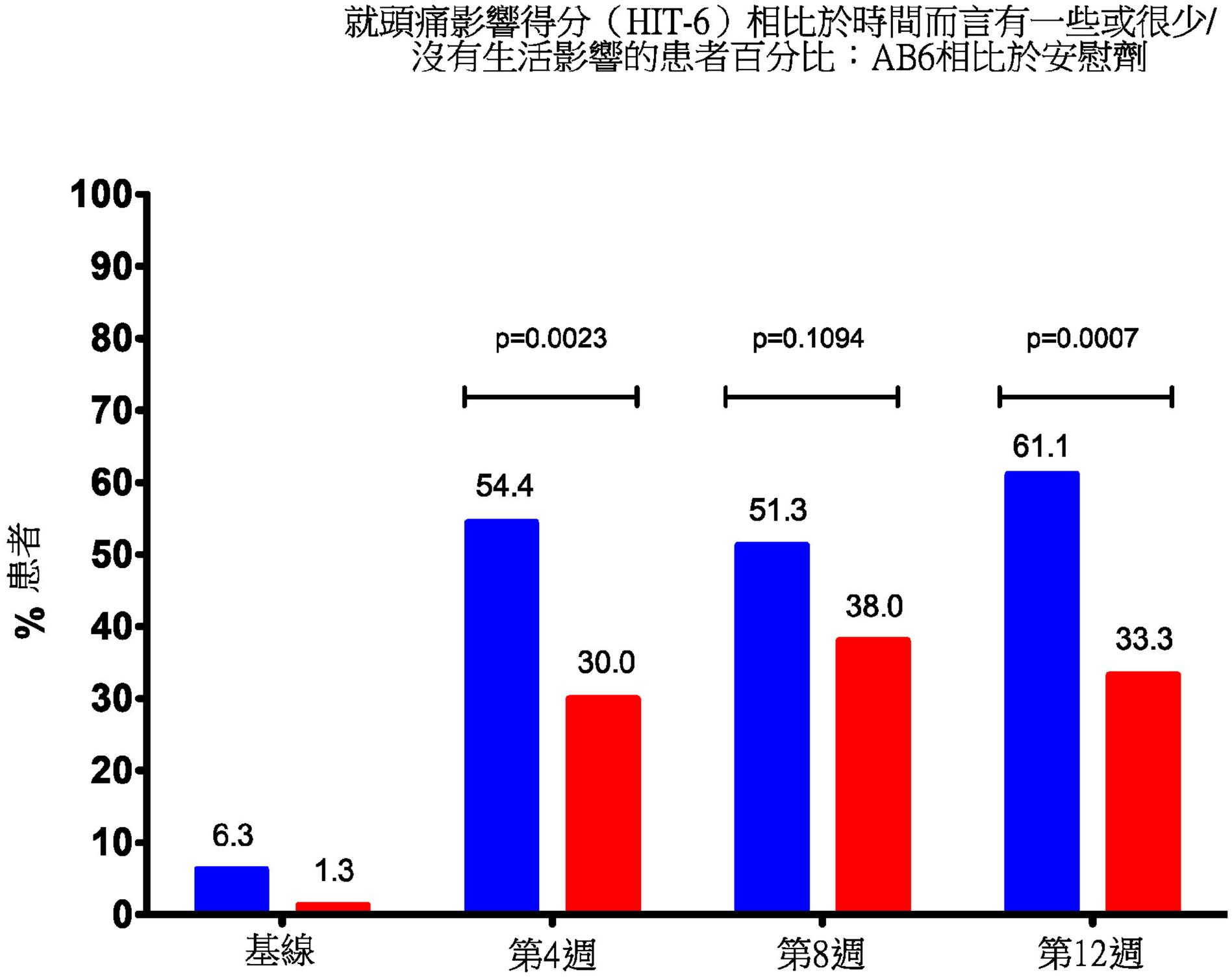
平均變化基線HIT-6得分

頭痛影響測試（HIT-6）得分相比基線的平均值（± SD）
絕對變化：AB6相比於安慰劑



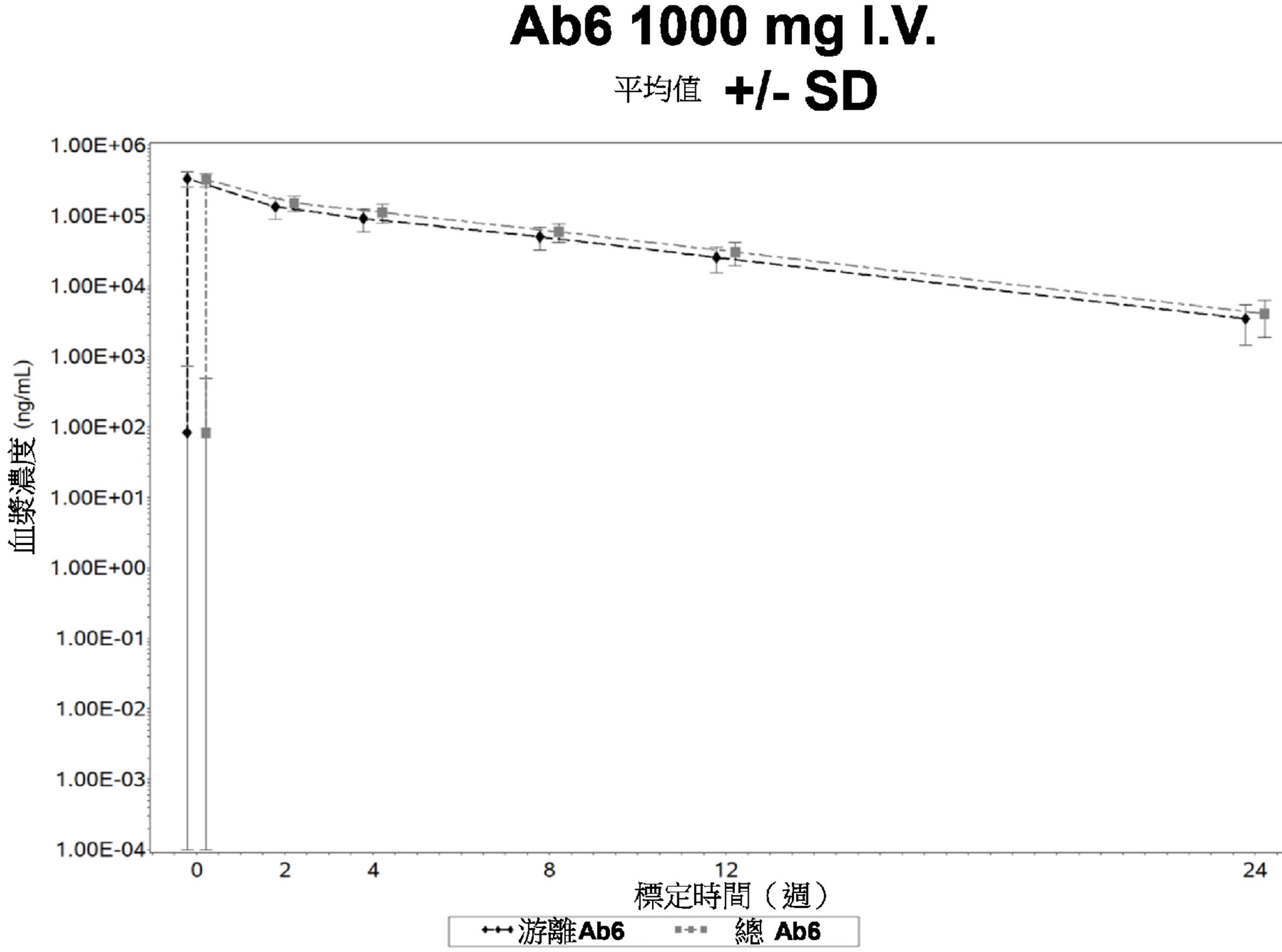
【圖 18】

HIT-6應答者分析



【圖 19】

PK 譜


Ab6 1000 mg I.V.
平均值 +/- SD
血漿濃度 (ng/mL)
1.00E+06
1.00E+05
1.00E+04
1.00E+03
1.00E+02
1.00E+01
1.00E+00
1.00E-01
1.00E-02
1.00E-03
1.00E-04
0
2
4
8
12
24
標定時間（週）
游離Ab6
總 Ab6

【圖 20】

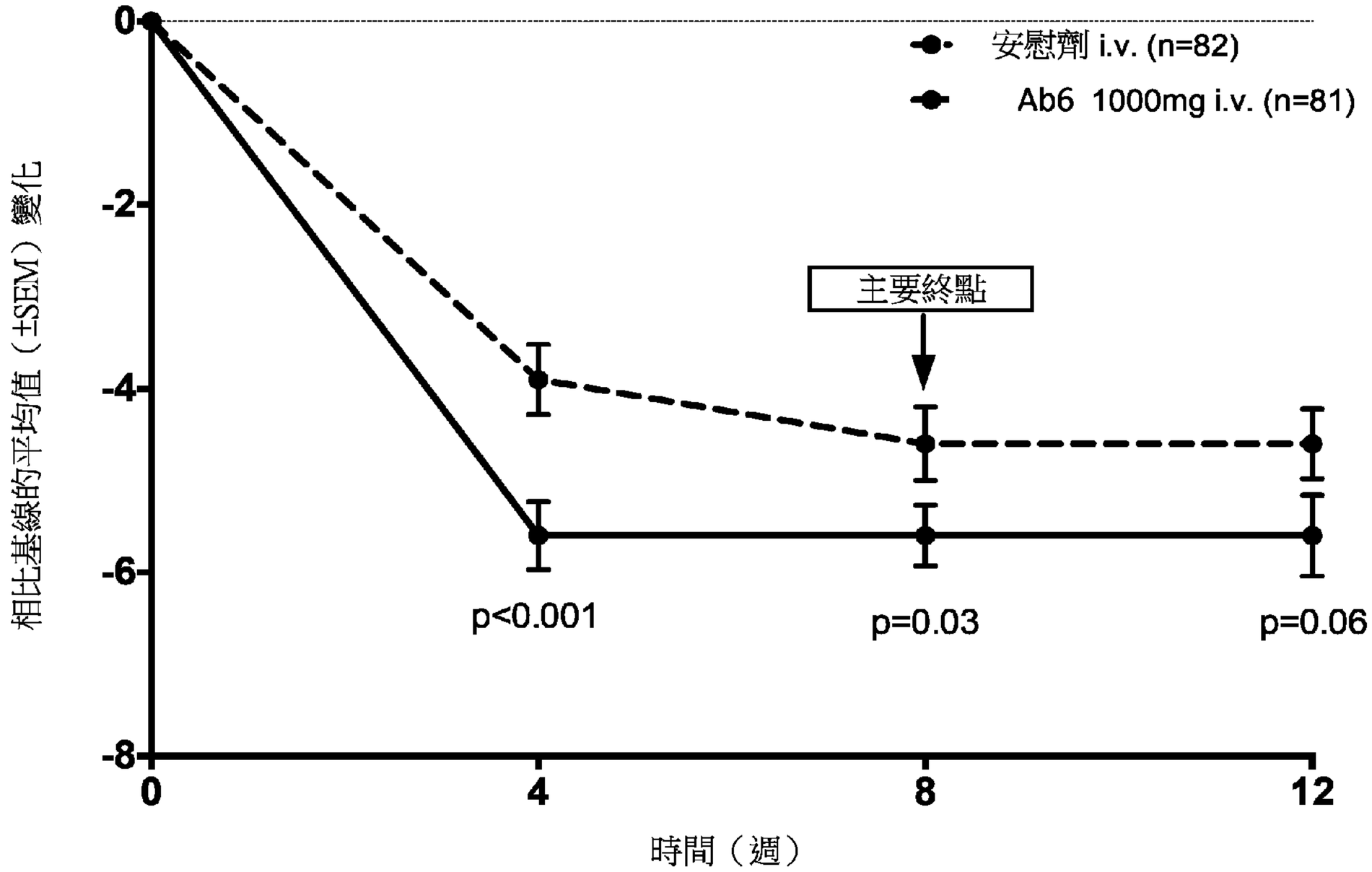
PK 參數

血漿游離 **Ab6***

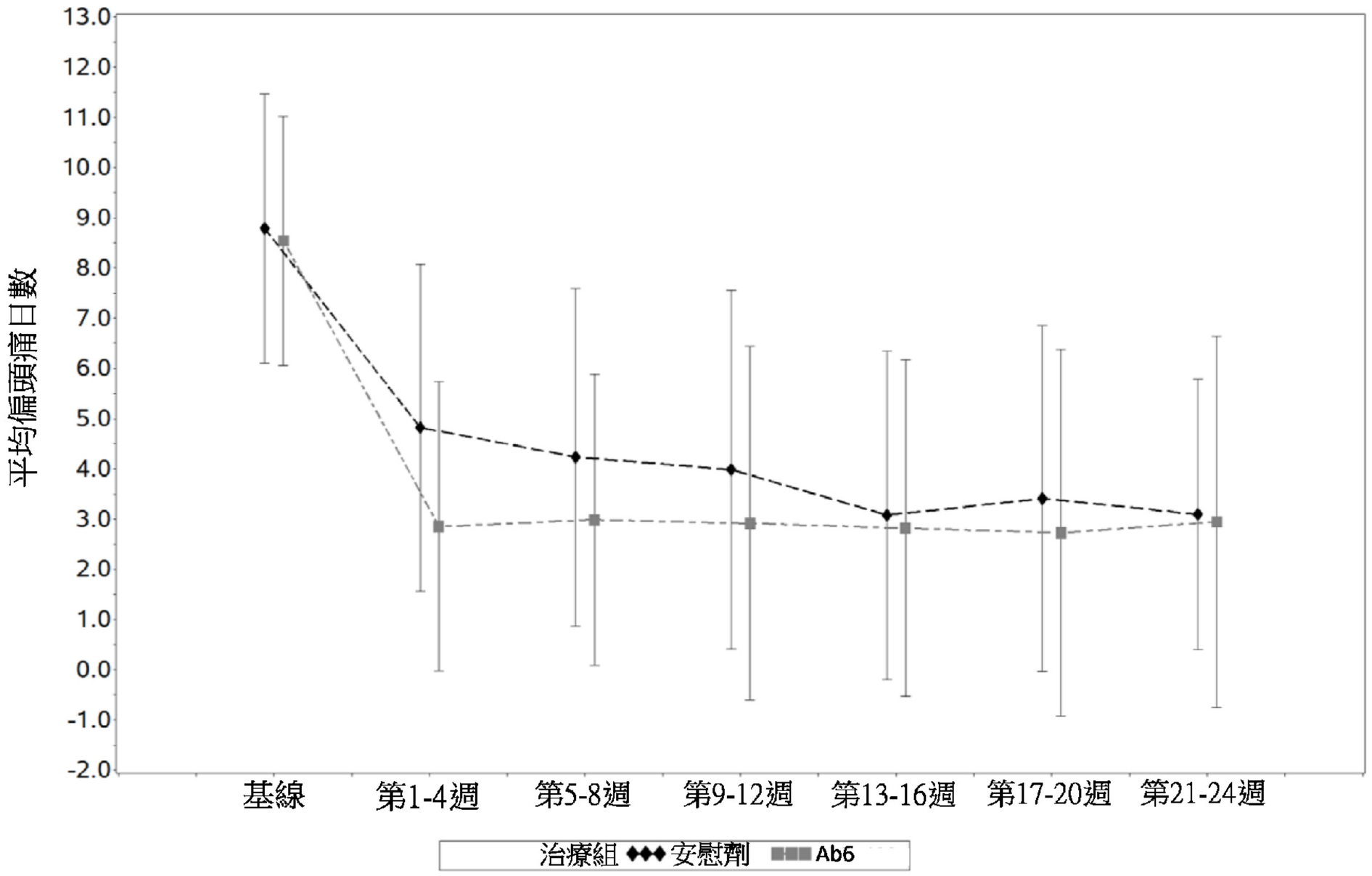
	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (mg*hr/mL)	半衰期（天）	Vz (L)	CL (mL/hr)
N	81	78	78	78	78
平均值	336	219	31	5.2	5.0
SD	80	64	8	2.1	1.5

* - 1000 mg Ab6 IV 單一劑量之後

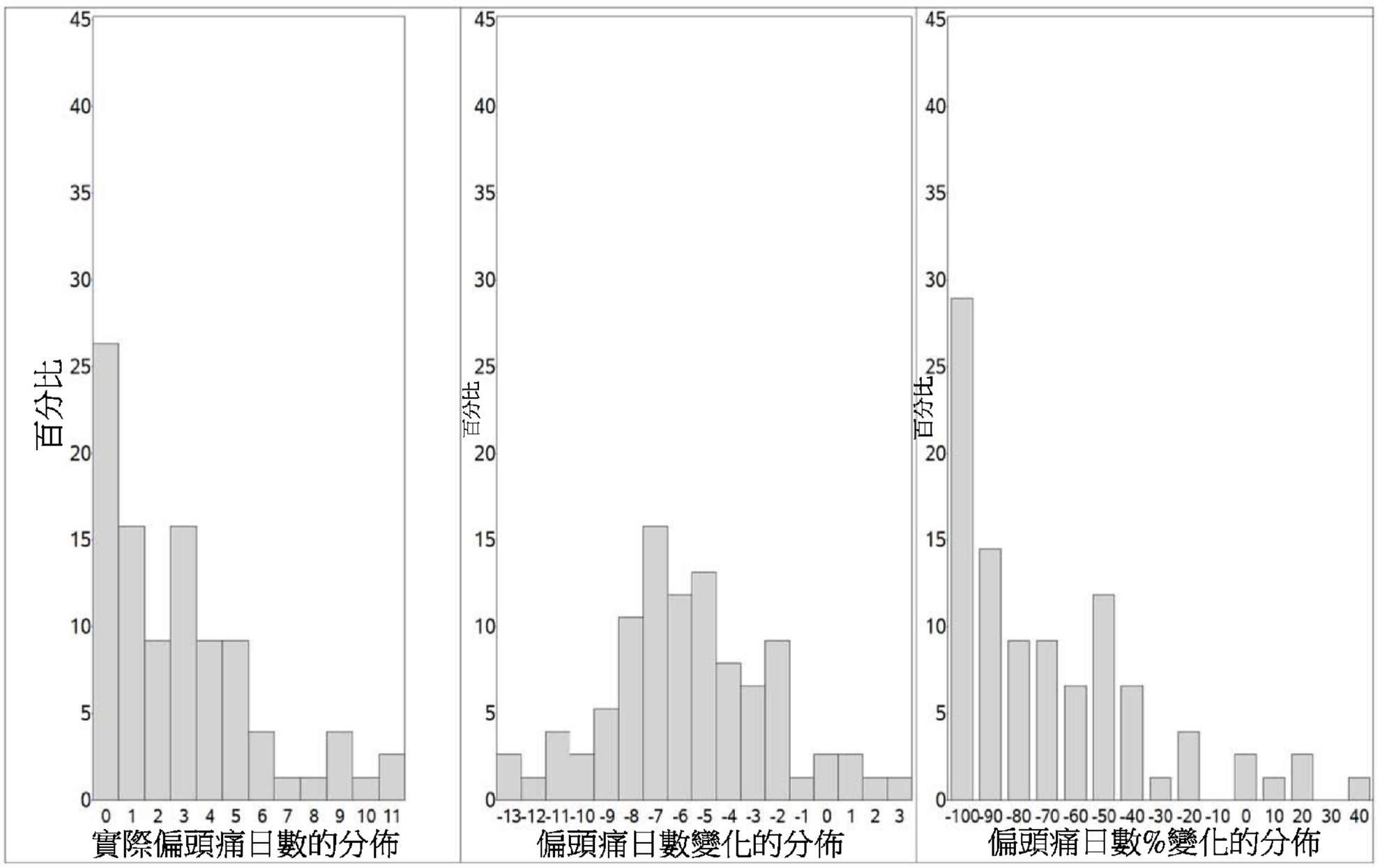
【圖 21】


0
-2
-4
-6
-8
相比基線的平均值（±SEM）變化
安慰劑 i.v. (n=82)
Ab6 1000mg i.v. (n=81)
主要終點
p<0.001
p=0.03
p=0.06
0
4
8
12
時間（週）

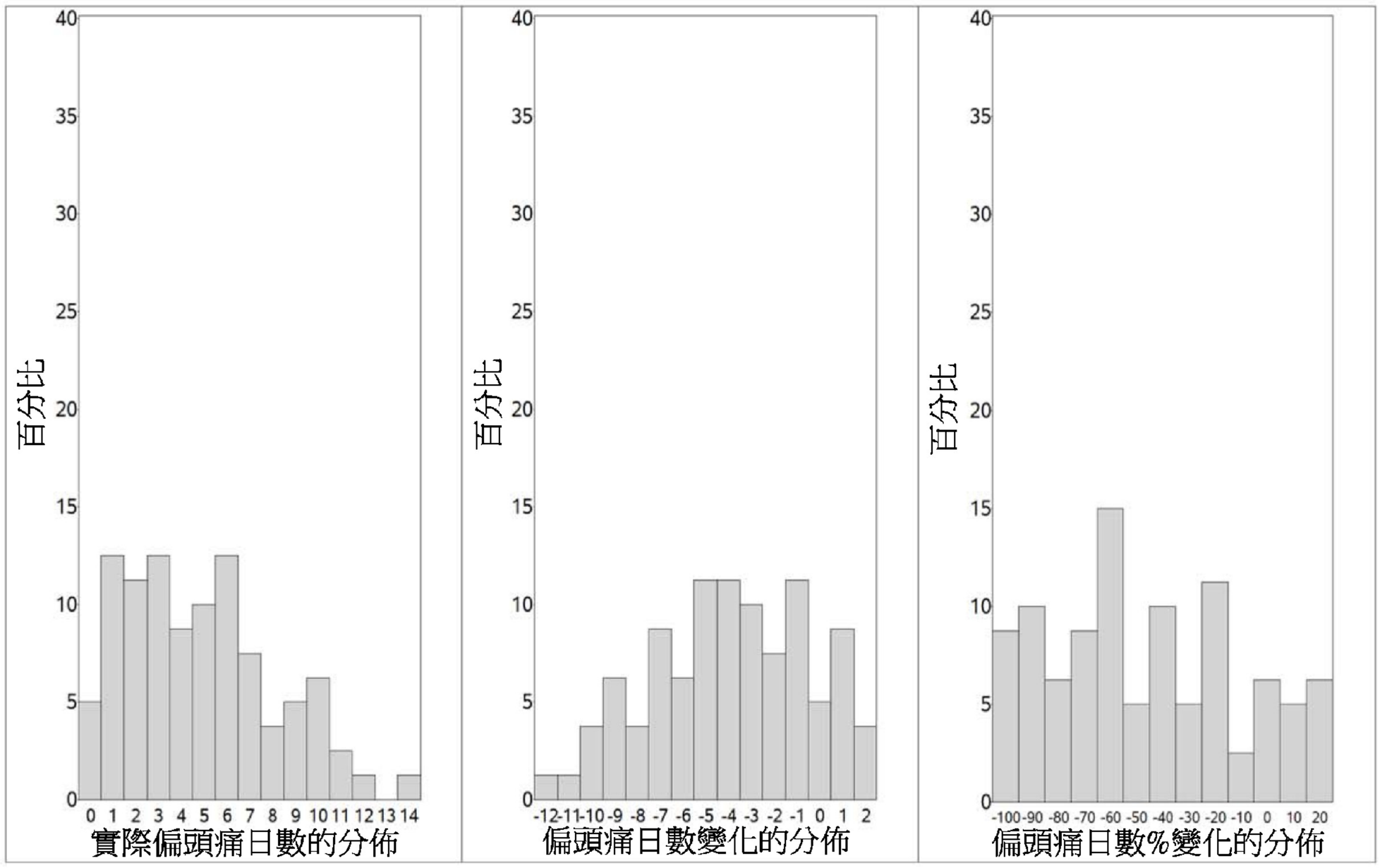
【圖 22】


13.0
12.0
11.0
10.0
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
-1.0
-2.0
平均偏頭痛日數
基線
第1-4週
第5-8週
第9-12週
第13-16週
第17-20週
第21-24週
治療組 ◆◆◆ 安慰劑 ■■■ Ab6

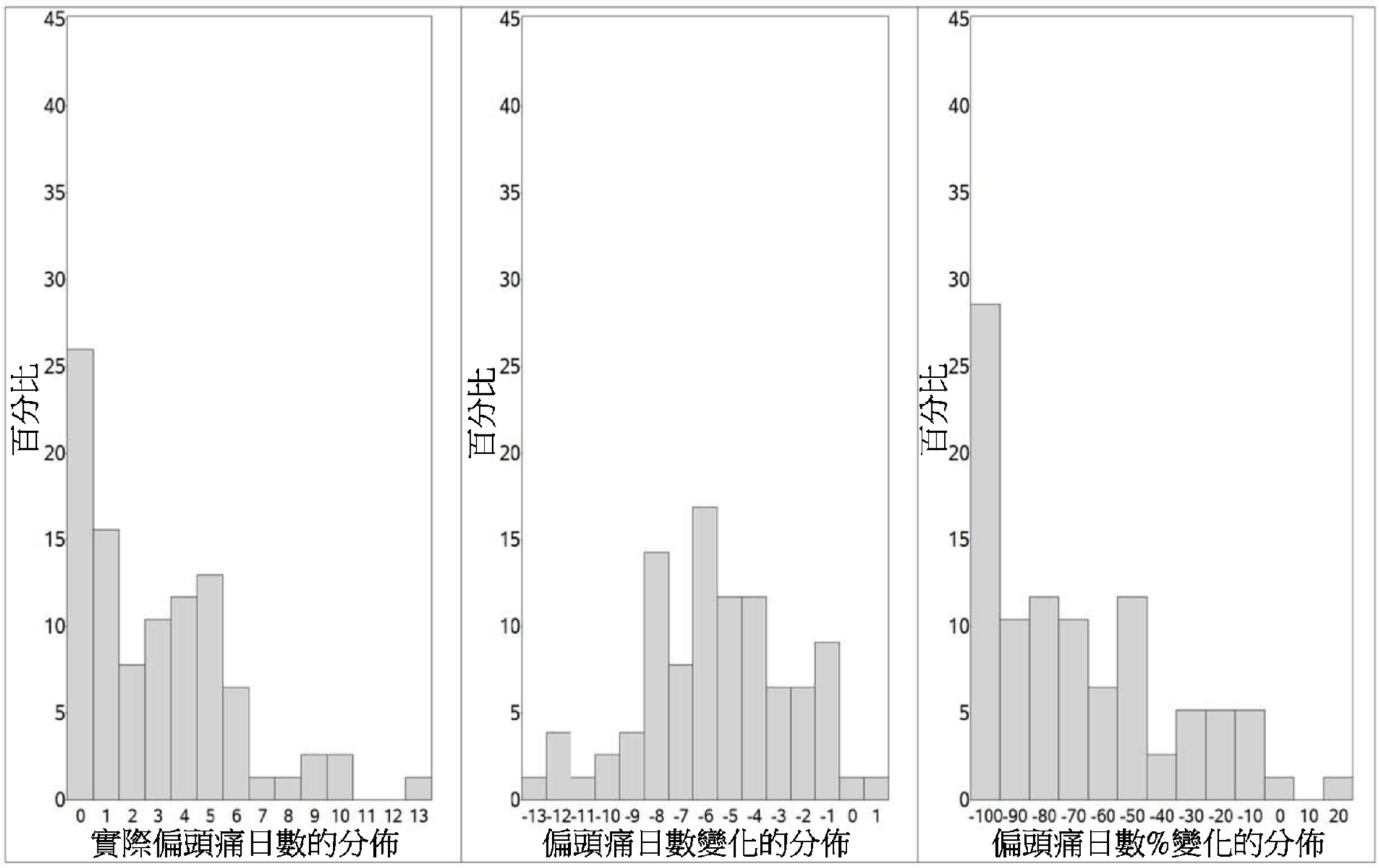
【圖 23】



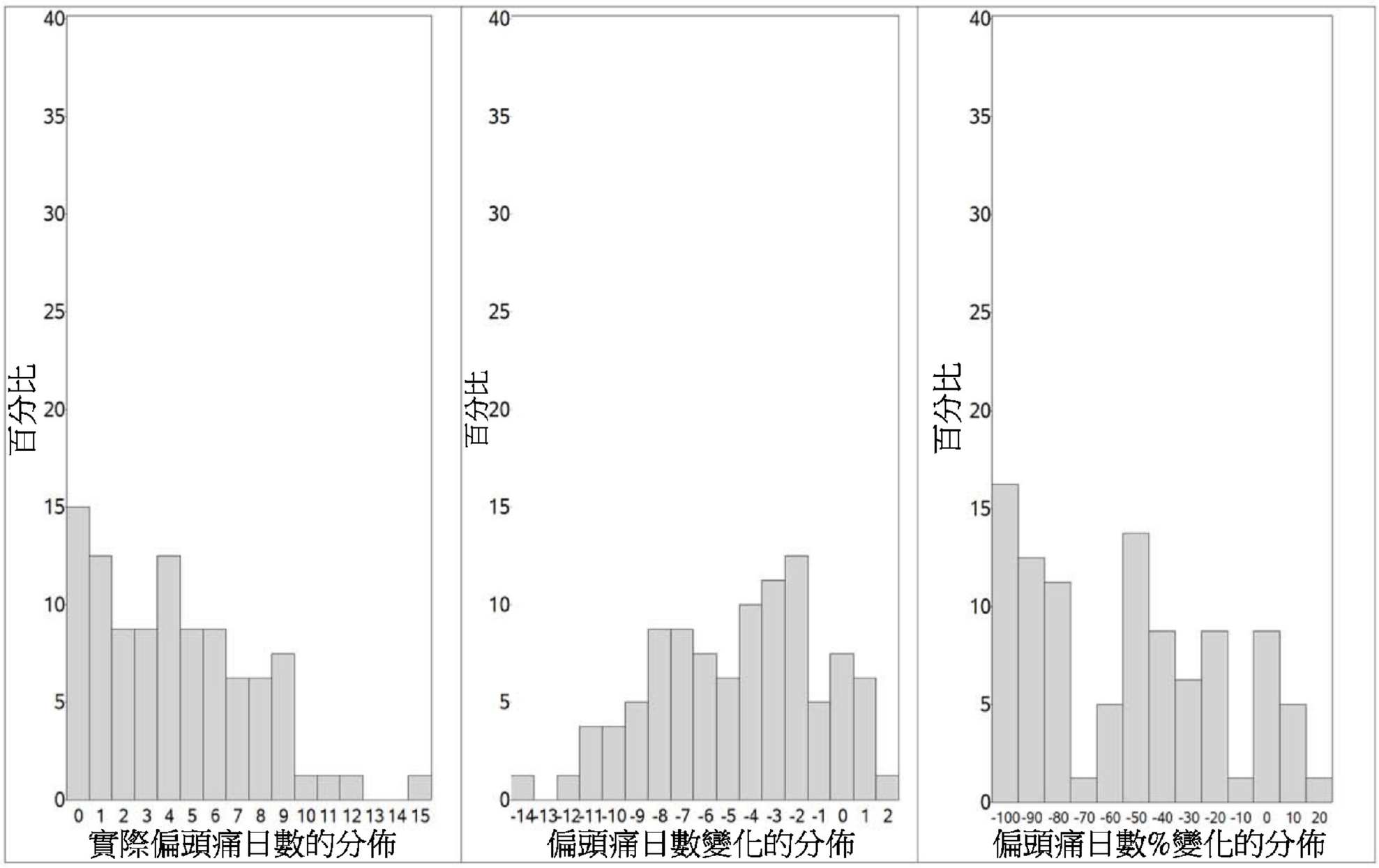
【圖 24】



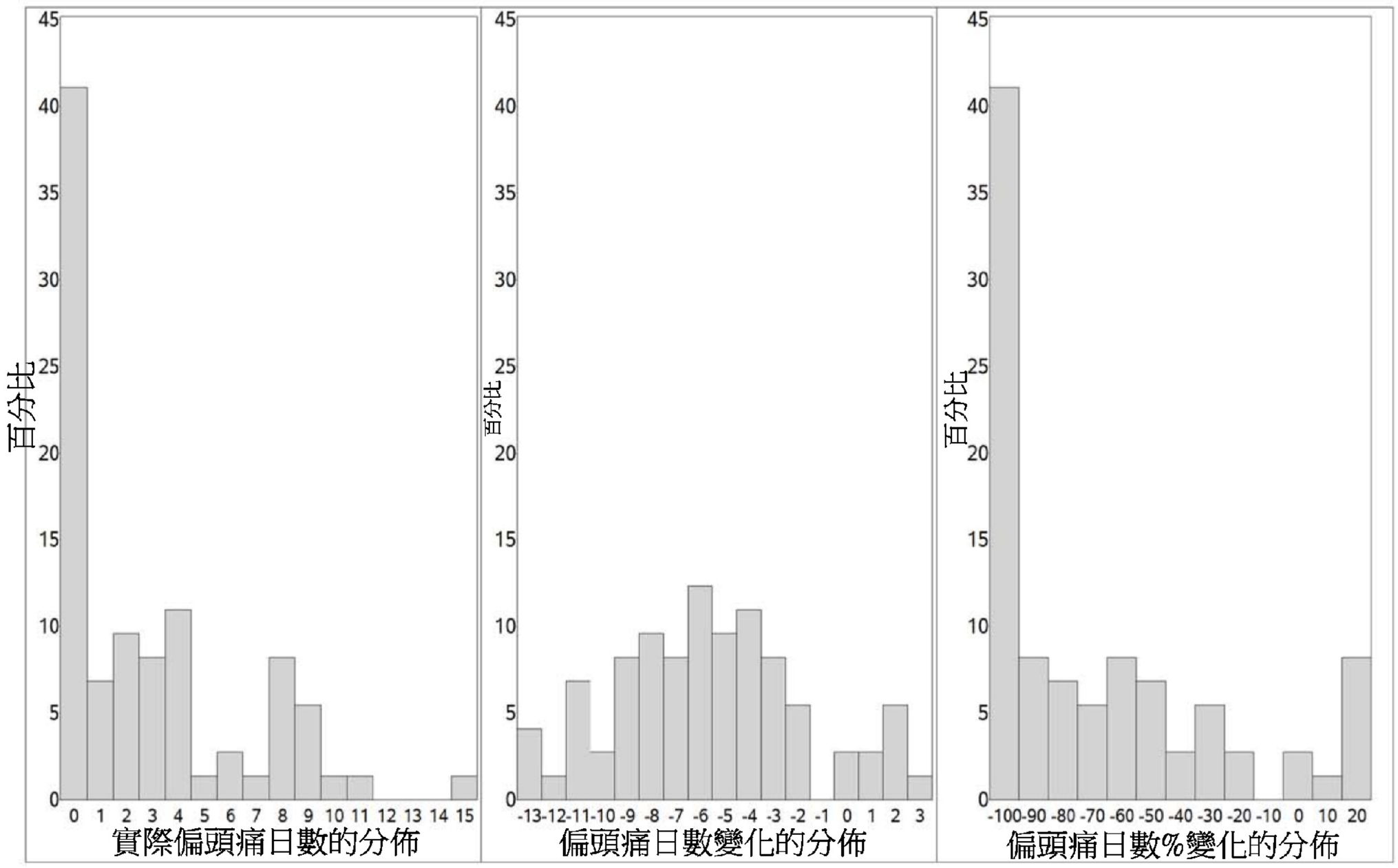
【圖 25】



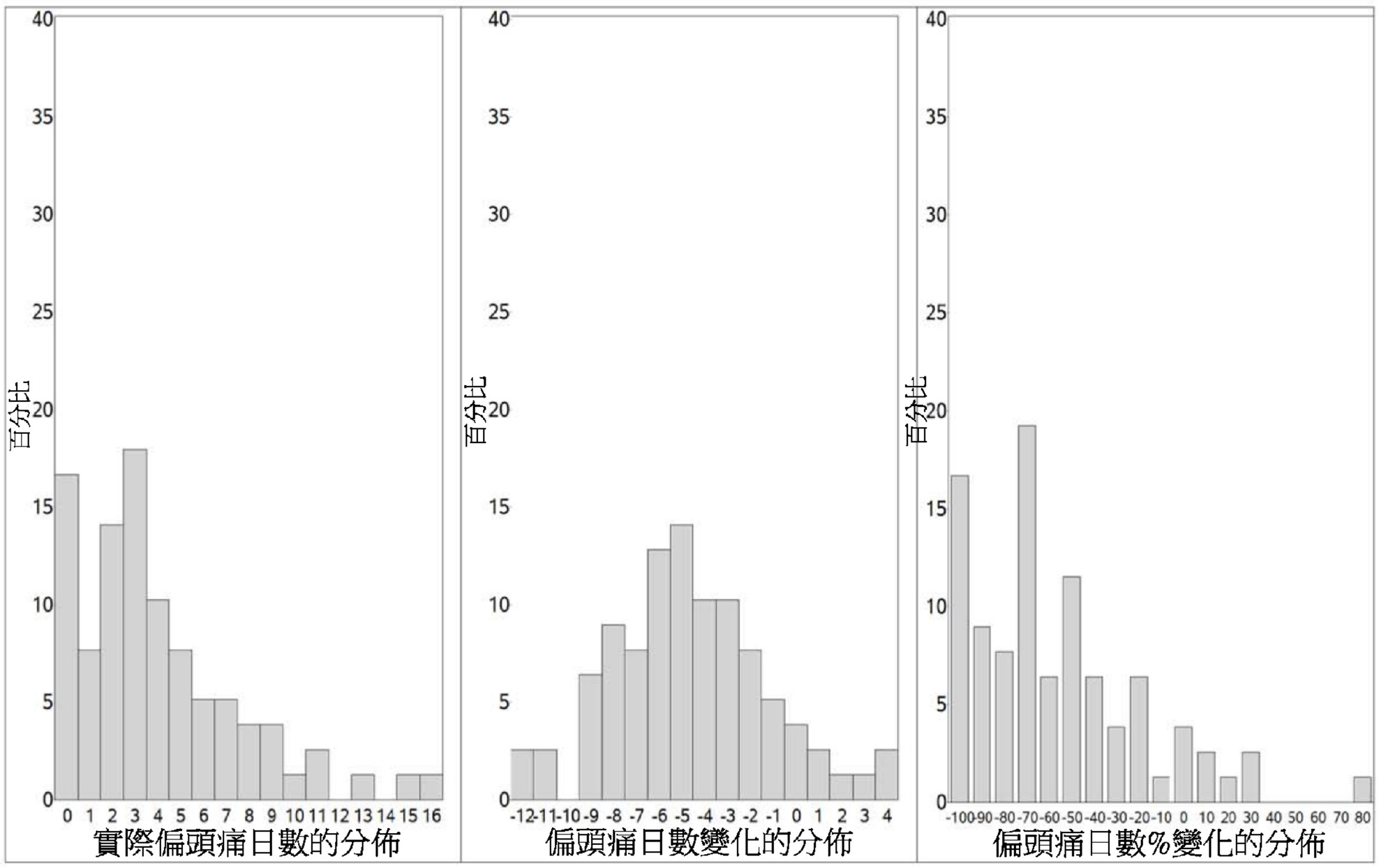
【圖 26】



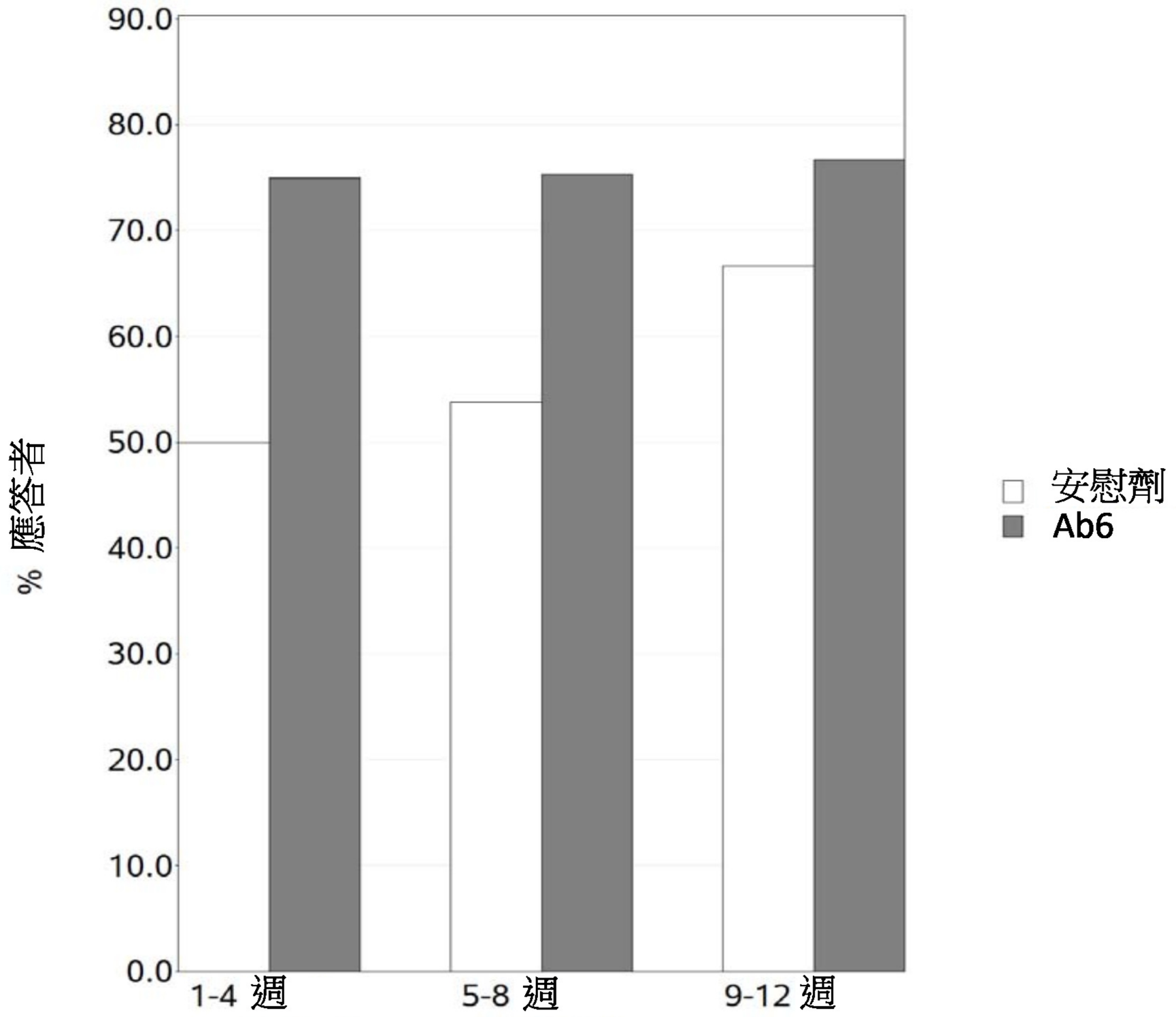
【圖 27】



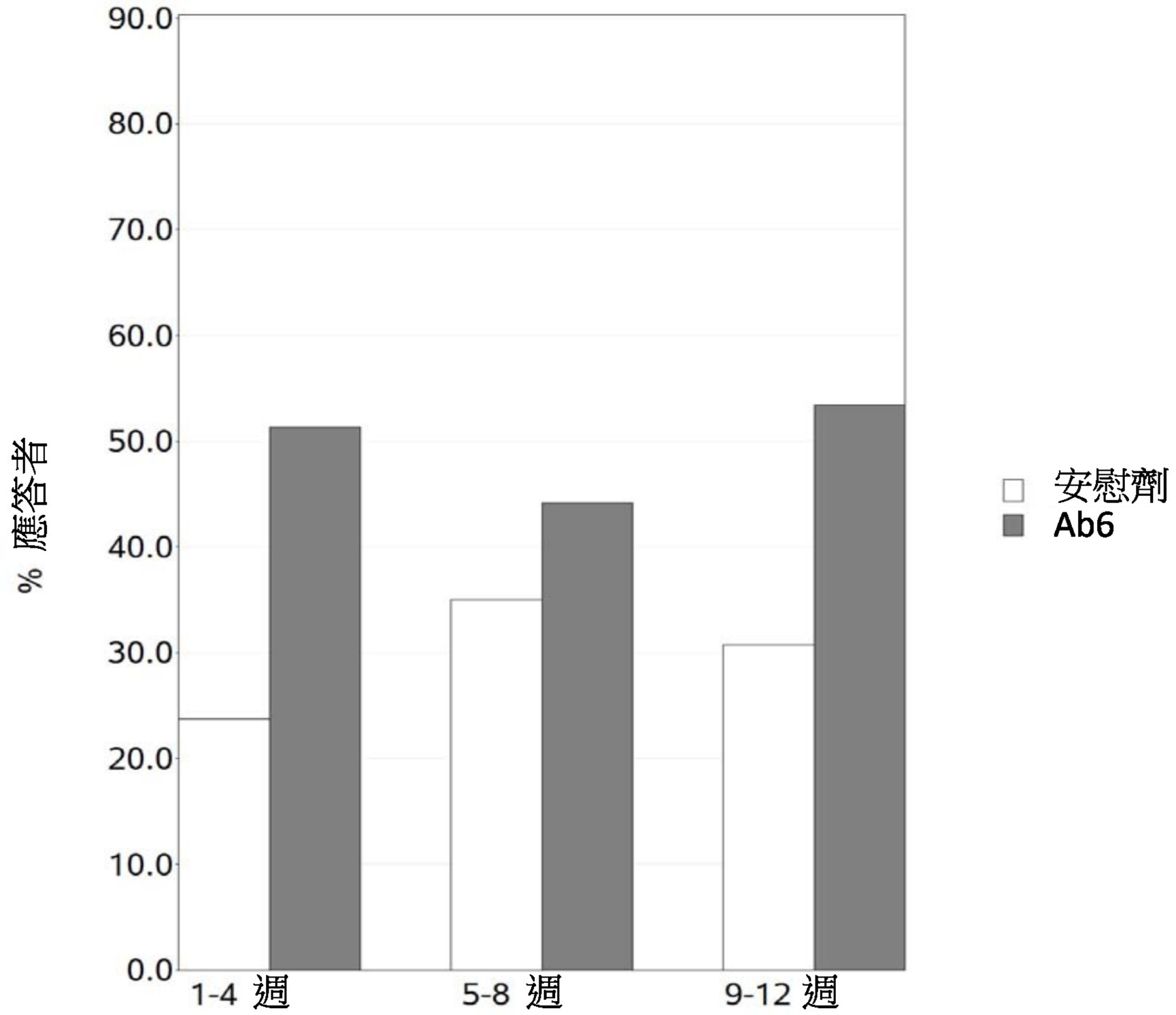
【圖 28】



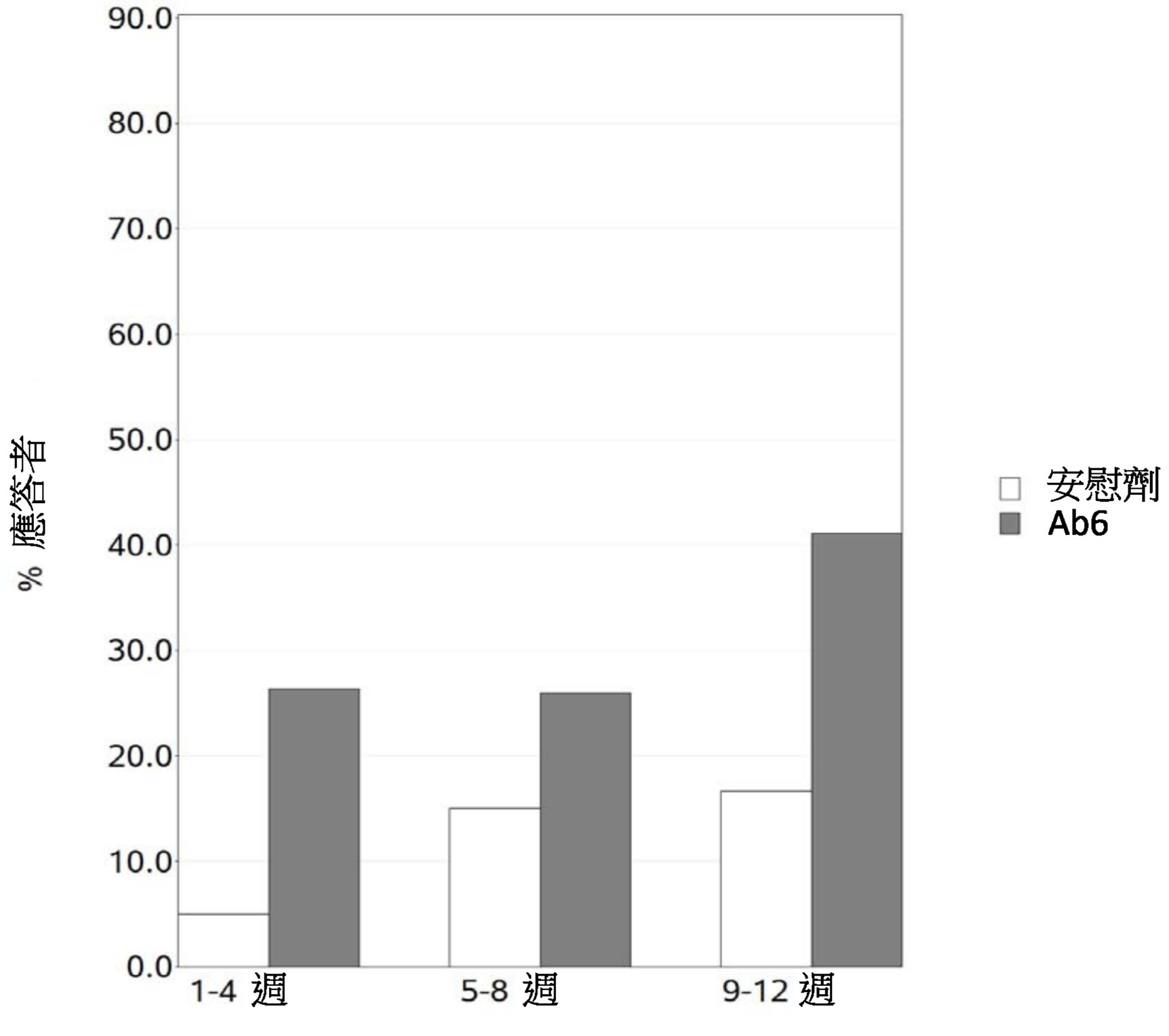
【圖 29】



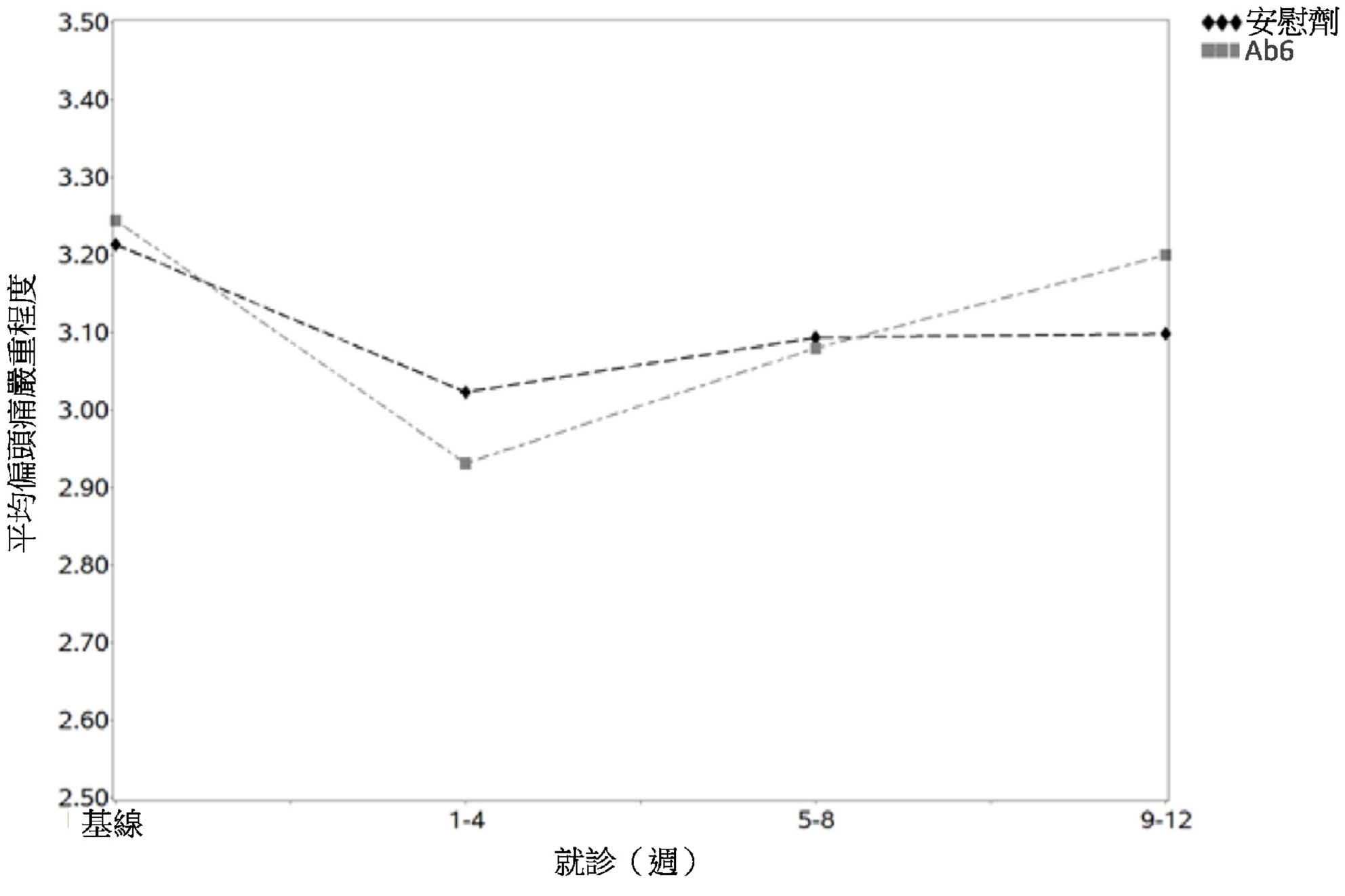
【圖 30】



【圖 31】



【圖 32】

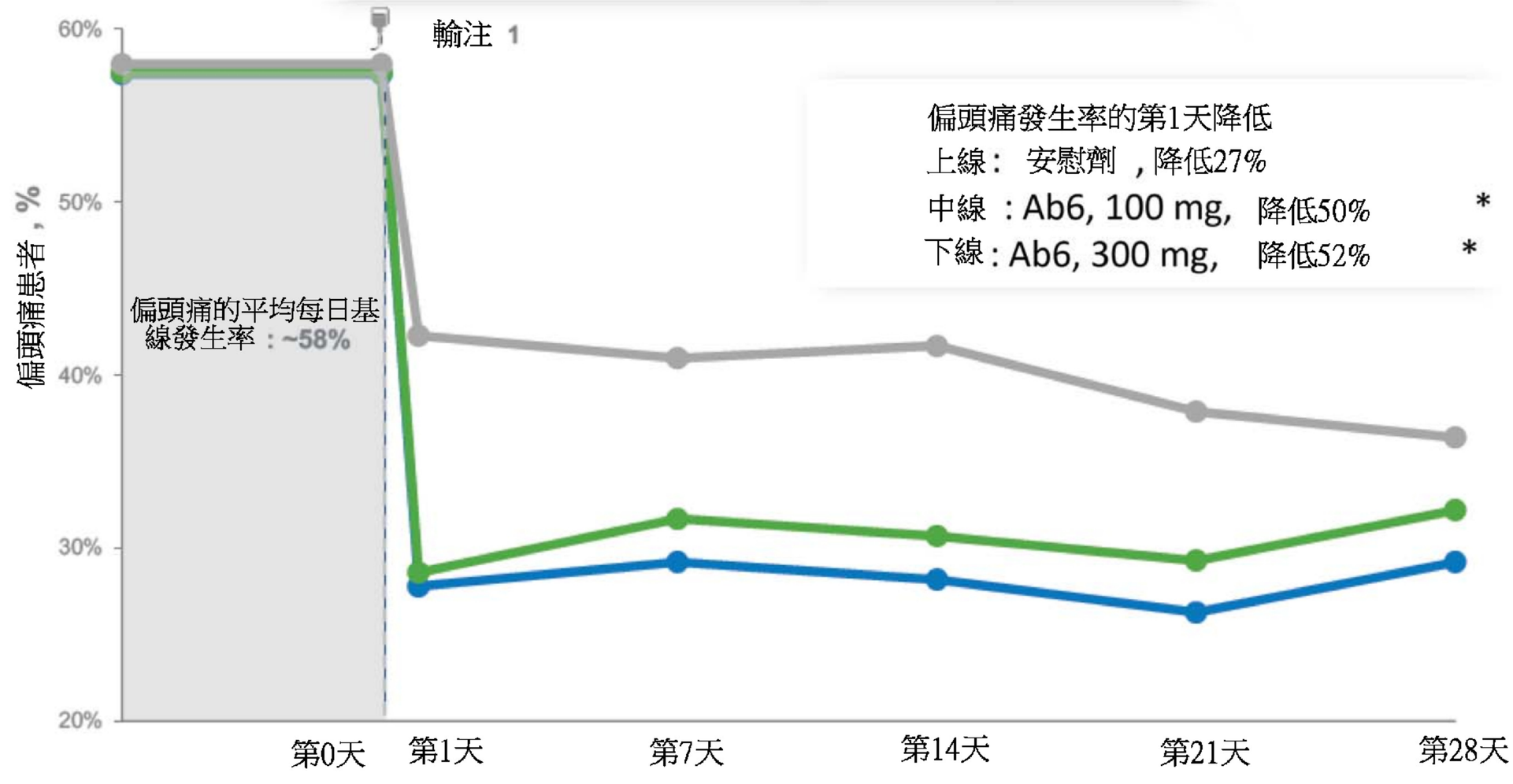

安慰劑
Ab6
3.50
3.40
3.30
3.20
3.10
3.00
2.90
2.80
2.70
2.60
2.50
平均偏頭痛嚴重程度
基線
1-4
5-8
9-12
就診（週）

【圖 33】

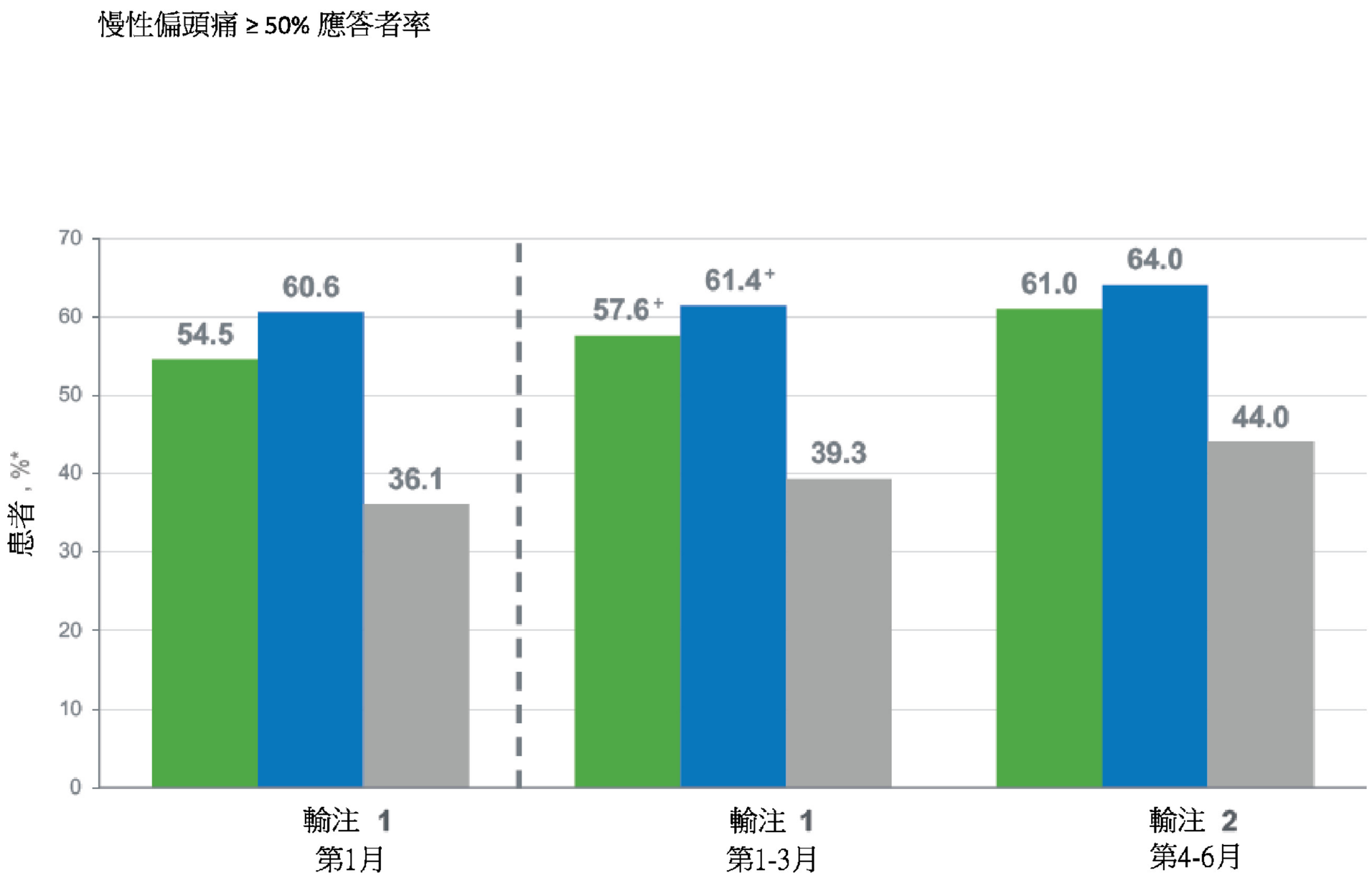
研究終點相比基線的平均值（±SD）變化						
終點	第1-4週		第5-8週		第9-12週	
	安慰劑 i.v. (n=82)	**Ab6 1000mg i.v. (n=81)**	安慰劑 i.v. (n=82)	**Ab6 1000mg i.v. (n=81)**	安慰劑 i.v. (n=82)	**Ab6 1000mg i.v. (n=81)**
偏頭痛日數	-3.9 (3.5)	-5.6 (3.3)[1]	-4.6 (3.6)	-5.6 (3.0)[2]	-4.6 (3.5)	-5.6 (4.0)[3]
偏頭痛發作數	-3.0 (2.7)	-3.7 (2.4)	-3.7 (2.9)	-3.8 (2.2)	-3.7 (2.8)	-3.9 (2.6)
偏頭痛小時數	-33.7 (41.8)	-58.0 (49.1)	-36.1 (45.9)	-54.4 (48.3)	-37.1 (40.0)	-54.6 (60.5)
平均偏頭痛嚴重程度[4]	-0.16 (0.58)	-0.31 (0.58)	-0.10 (0.54)	-0.16 (0.50)	-0.08 (0.54)	-0.11 (0.43)
頭痛頻率	-4.0 (3.8)	-5.6 (3.4)	-5.0 (3.7)	-5.3 (3.5)	-5.1 (3.7)	-5.9 (3.8)
HIT-6得分	-5.8 (7.8)	-10.2 (9.8)	-8.1 (8.9)	-9.9 (9.7)	-7.7 (9.0)	-10.1 (10.6)
MSQ RFP	19.9 (23.8)	29.3 (24.3)	25.2 (24.8)	28.8 (24.7)	22.2 (23.1)	28.5 (24.5)
MSQ RFR	16.3 (23.2)	21.1 (23.9)	20.2 (22.1)	20.9 (23.3)	18.0 (20.5)	21.4 (23.1)
MSQ EF	19.4 (27.6)	25.1 (28.3)	21.2 (25.1)	23.8 (25.8)	21.1 (25.1)	23.1 (26.8)

[1]$p<0.001$; [2]$p=0.03$; [3]$p=0.06$; [4] 以4點標度測量的嚴重程度，其中1=輕度並且4=嚴重

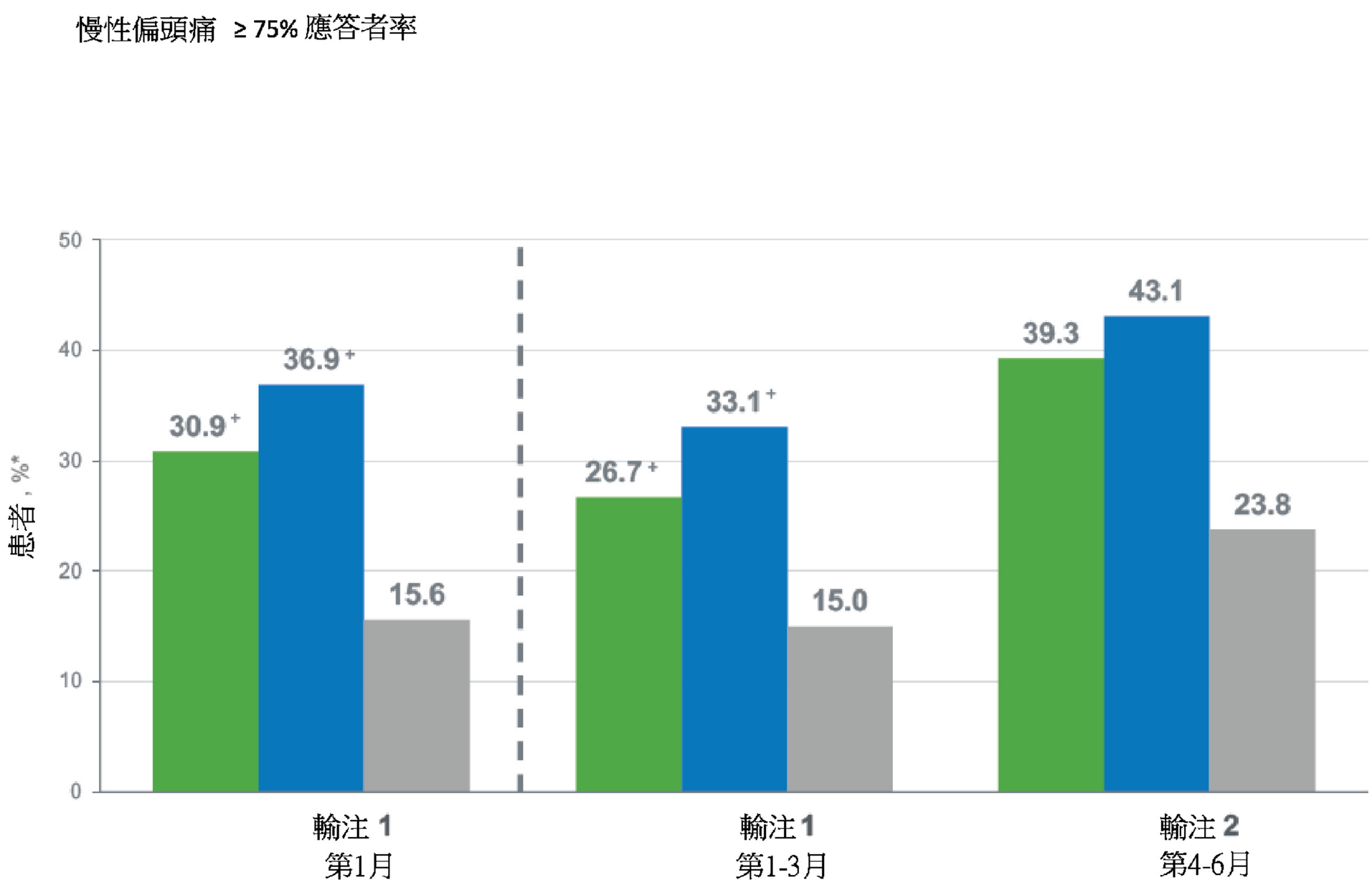
【圖 34】


輸注 1
偏頭痛發生率的第1天降低
上線： 安慰劑 ，降低27%
中線 ：Ab6, 100 mg, 降低50% *
下線：Ab6, 300 mg, 降低52% *
偏頭痛患者，%
60%
50%
40%
30%
20%
偏頭痛的平均每日基線發生率：~58%
第0天
第1天
第7天
第14天
第21天
第28天

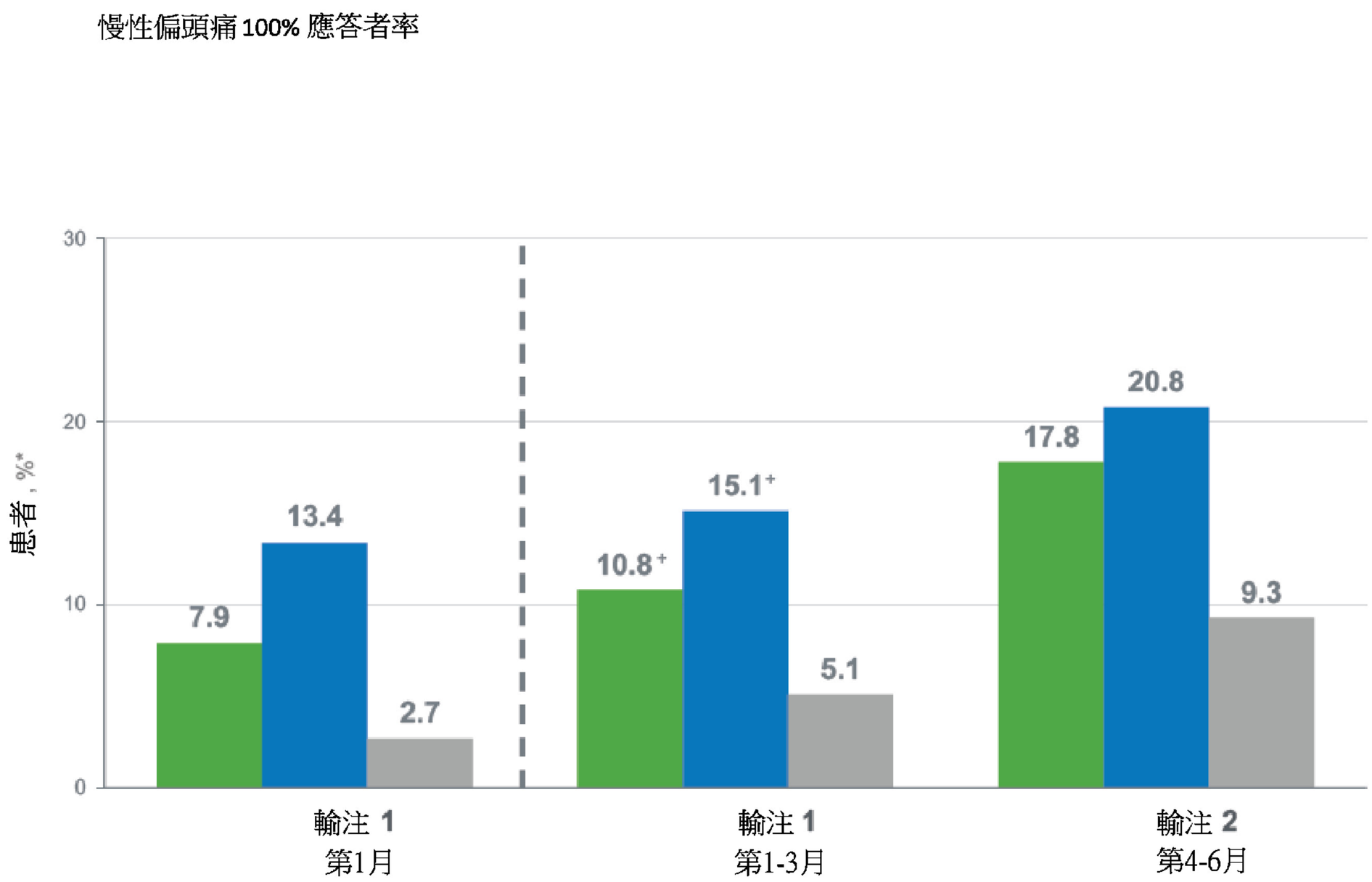
【圖 35】


慢性偏頭痛 ≥ 50% 應答者率
患者，%*
70
60
50
40
30
20
10
0
54.5
60.6
36.1
57.6+
61.4+
39.3
61.0
64.0
44.0
輸注 1
第1月
輸注 1
第1-3月
輸注 2
第4-6月

【圖 36】


慢性偏頭痛 ≥ 75% 應答者率
患者，%*
50
40
30
20
10
0
30.9+
36.9+
15.6
26.7+
33.1+
15.0
39.3
43.1
23.8
輸注 1
第1月
輸注 1
第1-3月
輸注 2
第4-6月

【圖 37】


慢性偏頭痛100% 應答者率
患者，%*
30
20
10
0
7.9
13.4
2.7
10.8+
15.1+
5.1
17.8
20.8
9.3
輸注 1
第1月
輸注 1
第1-3月
輸注 2
第4-6月

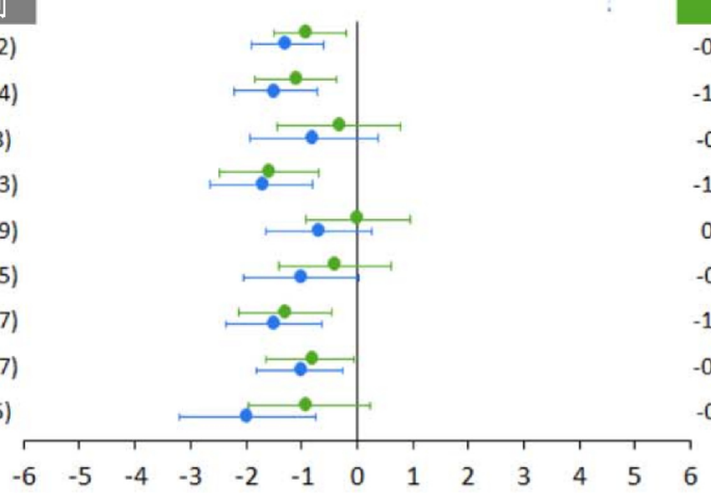
【圖 38】

	安慰劑	100 mg	300 mg
受試者 , n	366	356	350
平均年齡，歲 (SD)	39.6 (11.3)	41.0 (11.7)	41.0 (10.4)
平均 BMI, kg/m^2 (SD)	27.0 (5.6)	26.4 (5.0)	26.3 (5.0)
女性 , %	89	86	90
自從偏頭痛診斷的平均年數	17.0	18.3	19.0
慢性偏頭痛平均持續時間，年 (SD)	11.6 (10.9)	11.6 (11.7)	12.4 (11.2)
≥1 預防性藥物 , n (%)*	163 (44.5)	161 (45.2)	155 (44.3)
平均偏頭痛日數/月 (SD)	16.2 (4.6)	16.1 (4.6)	16.1 (4.8)
平均頭痛日數/月 (SD)	20.6 (3.0)	20.4 (3.1)	20.4 (3.2)

【圖 39】

基線亞組在1-3個月中的平均偏頭痛日數（MMD）相比基線的變化與安慰劑的差異

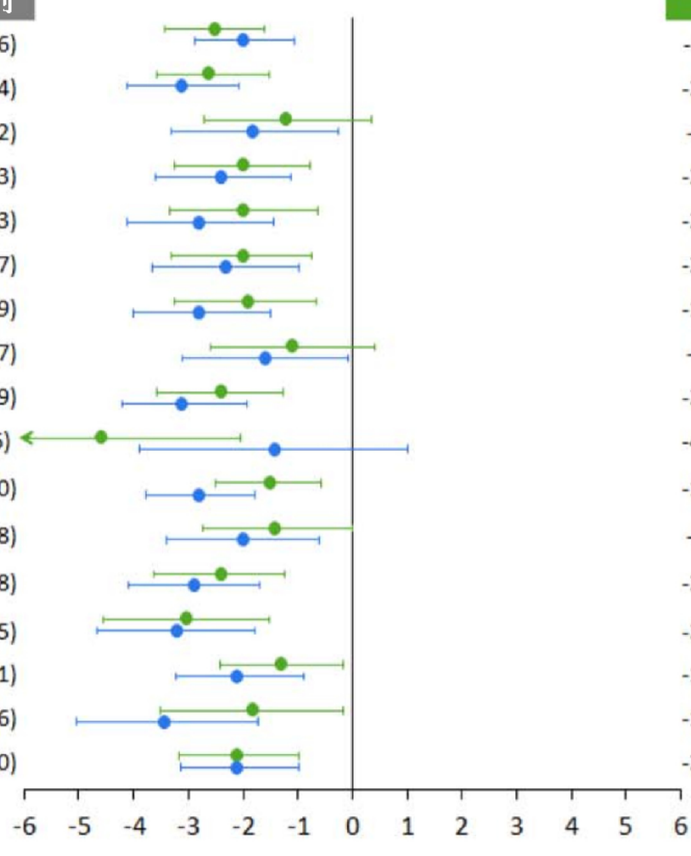
變數	亞組	相比基線的變化（樣品量）			與安慰劑的差異 (95% CI)	
		100 mg	300 mg	安慰劑	100 mg	300 mg
所有患者		-3.9 (n=221)	-4.3 (n=222)	-3.2 (n=222)	-0.9 (-1.50, -0.20)	-1.3 (-1.91, -0.59)
MMD 頻率	≤9 天	-3.2 (n=142)	-3.6 (n=142)	-2.1 (n=144)	-1.1 (-1.85, -0.38)	-1.5 (-2.22, -0.73)
	>9 天	-5.1 (n=79)	-5.6 (n=80)	-4.8 (n=78)	-0.3 (-1.45, 0.78)	-0.8 (-1.94, 0.37)
診斷時的年齡	≤21 歲	-4.4 (n=123)	-4.6 (n=122)	-2.9 (n=113)	-1.6 (-2.47, -0.69)	-1.7 (-2.66, -0.80)
	>21 歲	-3.3 (n=98)	-4.0 (n=100)	-3.3 (n=109)	0.0 (-0.92, 0.95)	-0.7 (-1.65, 0.25)
偏頭痛持續時間	≤15 年	-3.6 (n=106)	-4.2 (n=98)	-3.2 (n=115)	-0.4 (-1.40, 0.61)	-1.0 (-2.03, 0.03)
	>15 年	-4.2 (n=115)	-4.4 (n=124)	-2.9 (n=107)	-1.3 (-2.12, -0.47)	-1.5 (-2.36, -0.62)
先兆症狀	有先兆	-4.0 (n=167)	-4.2 (n=173)	-3.1 (n=167)	-0.8 (-1.63, -0.06)	-1.0 (-1.82, -0.25)
	無先兆	-3.7 (n=54)	-4.8 (n=49)	-2.8 (n=55)	-0.9 (-1.96, 0.22)	-2.0 (-3.19, -0.76)



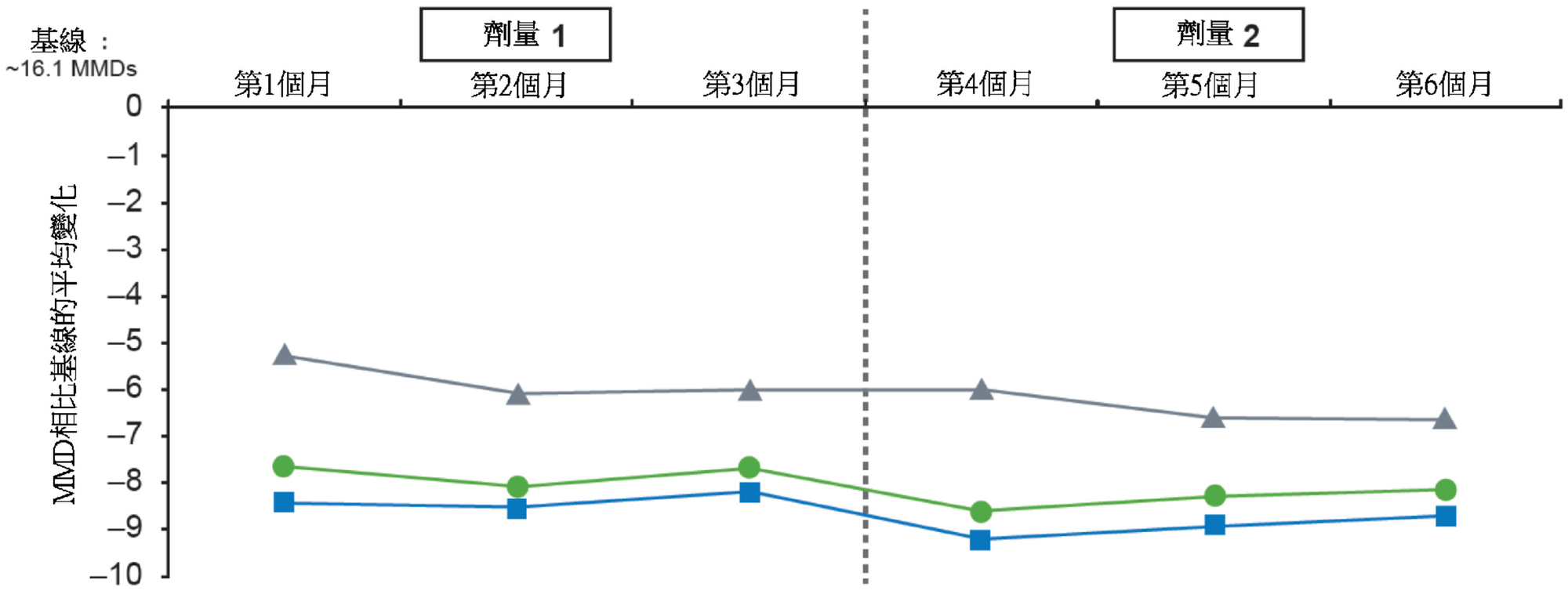
【圖 40】

基線亞組在1-3個月中的平均偏頭痛日數（MMD）相比基線的變化與安慰劑的差異

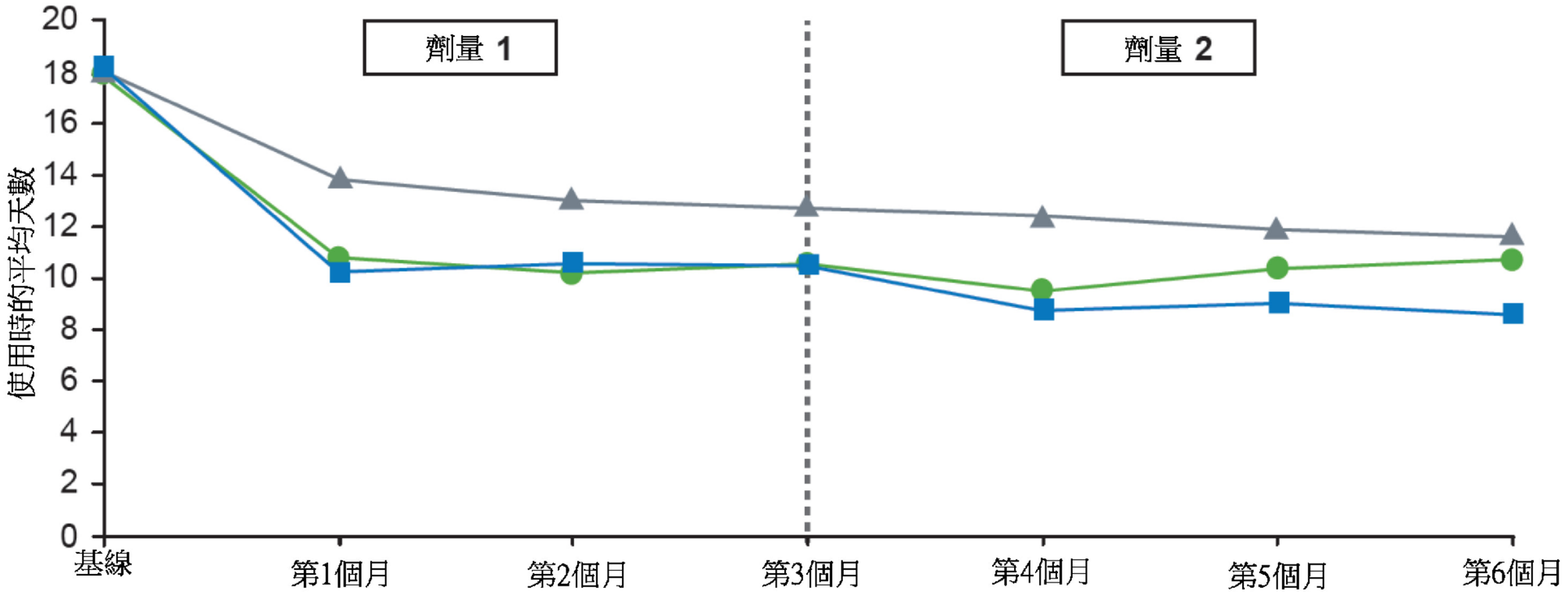
變數	亞組	相比基線的變化（樣品量）			與安慰劑的差異 (95% CI)	
		100 mg	300 mg	安慰劑	100 mg	300 mg
所有患者		-8.3 (n=350)	-7.8 (n=356)	-5.8 (n=366)	-2.5 (-3.44, -1.62)	-2.0 (-2.89, -1.07)
MMD 頻率	<17 天	-6.8 (n=192)	-7.4 (n=193)	-4.3 (n=204)	-2.6 (-3.58, -1.53)	-3.1 (-4.12, -2.08)
	≥17 天	-8.9 (n=164)	-9.5 (n=157)	-7.7 (n=162)	-1.2 (-2.70, 0.35)	-1.8 (-3.32, -0.25)
診斷時的年齡	≤21 歲	-7.5 (n=204)	-7.8 (n=193)	-5.5 (n=193)	-2.0 (-3.26, -0.78)	-2.4 (-3.60, -1.13)
	>21 歲	-8.2 (n=152)	-8.9 (n=157)	-6.2 (n=173)	-2.0 (-3.35, -0.64)	-2.8 (-4.12, -1.43)
偏頭痛持續時間	≤15 年	-8.0 (n=174)	-8.3 (n=158)	-6.0 (n=187)	-2.0 (-3.31, -0.74)	-2.3 (-3.65, -0.97)
	>15 年	-7.6 (n=182)	-8.4 (n=192)	-5.6 (n=179)	-1.9 (-3.25, -0.65)	-2.8 (-4.00, -1.50)
先兆症狀	有先兆	-7.1 (n=115)	-7.6 (n=128)	-6.0 (n=127)	-1.1 (-2.59, 0.40)	-1.6 (-3.11, -0.07)
	無先兆	-8.1 (n=241)	-8.7 (n=222)	-5.7 (n=239)	-2.4 (-3.56, -1.27)	-3.1 (-4.20, -1.93)
先前	有	-10.3 (n=51)	-7.2 (n=62)	-5.7 (n=46)	-4.6 (-7.19, -2.04)	-1.4 (-3.90, 1.02)
預防藥物使用	無	-7.4 (n=305)	-8.6 (n=288)	-5.8 (n=320)	-1.5 (-2.51, -0.57)	-2.8 (-3.76, -1.79)
伴隨性預防藥物使用	有	-6.4 (n=152)	-7.1 (n=147)	-5.1 (n=158)	-1.4 (-2.73, 0.01)	-2.0 (-3.39, -0.60)
	無	-8.8 (n=204)	-9.2 (n=203)	-6.4 (n=208)	-2.4 (-3.63, -1.23)	-2.9 (-4.08, -1.71)
藥物過度使用	有	-8.4 (n=139)	-8.6 (n=147)	-5.4 (n=145)	-3.0 (-4.56, -1.52)	-3.2 (-4.66, -1.78)
	無	-7.4 (n=217)	-8.1 (n=203)	-6.1 (n=221)	-1.3 (-2.43, -0.16)	-2.1 (-3.24, -0.88)
曲坦使用	≥33% 的天數	-7.7 (n=124)	-9.2 (n=125)	-5.9 (n=116)	-1.8 (-3.51, -0.18)	-3.4 (-5.05, -1.73)
	<33% 的天數	-7.9 (n=231)	-7.8 (n=225)	-5.8 (n=250)	-2.1 (-3.16, -0.98)	-2.1 (-3.13, -0.97)



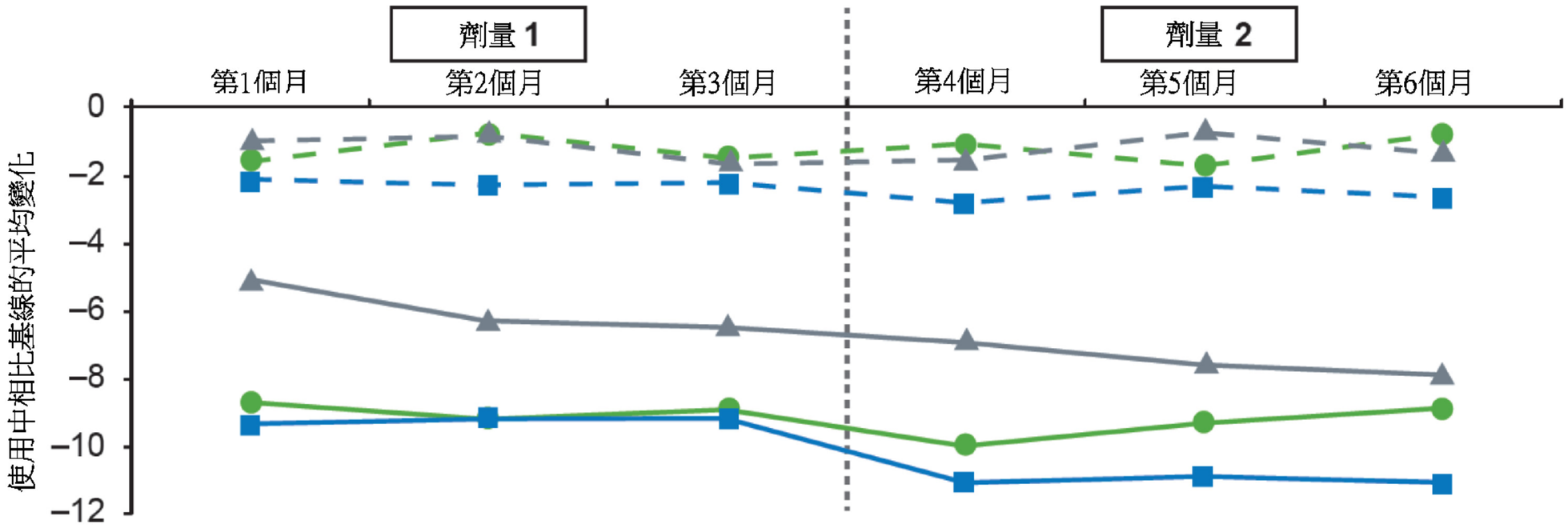
【圖 41】


基線：
~16.1 MMDs
劑量 1
劑量 2
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月
0
−1
−2
−3
−4
−5
−6
−7
−8
−9
−10
MMD相比基線的平均變化

【圖 42】


劑量 1
劑量 2
使用時的平均天數
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
基線
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月

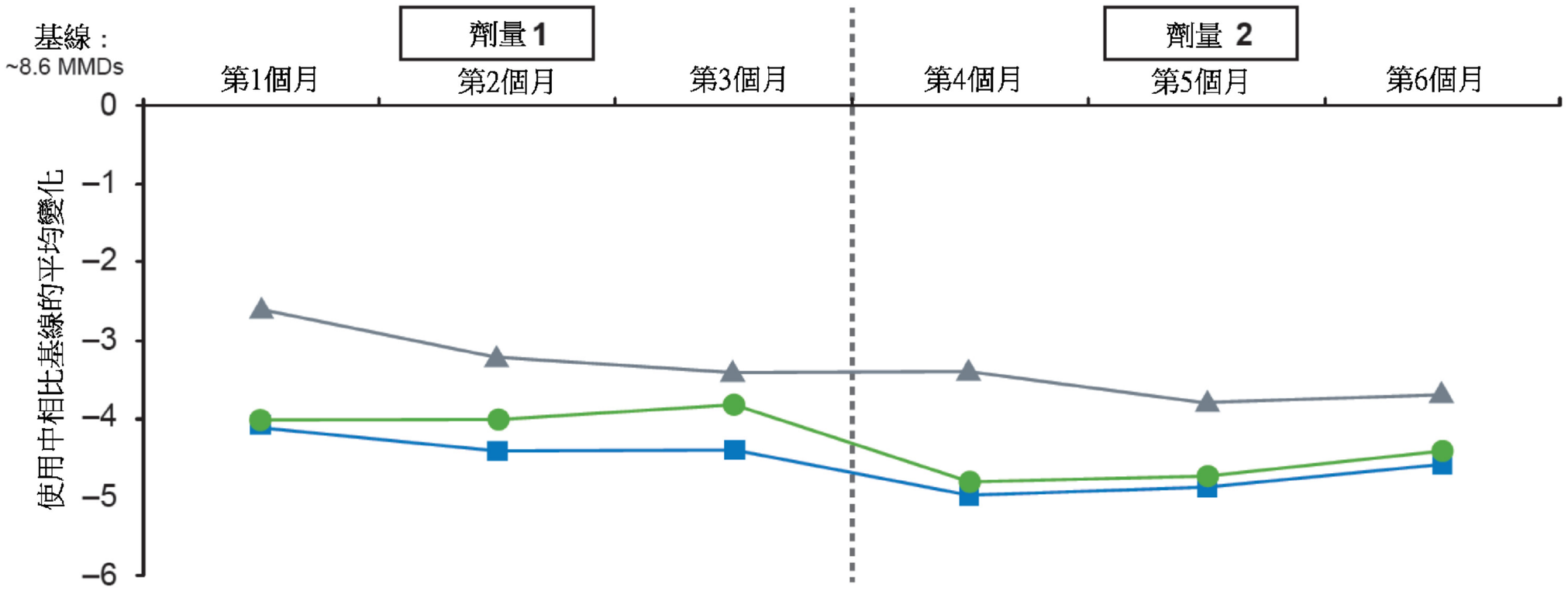
【圖 43】


劑量 1
劑量 2
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月
0
−2
−4
−6
−8
−10
−12
使用中相比基線的平均變化

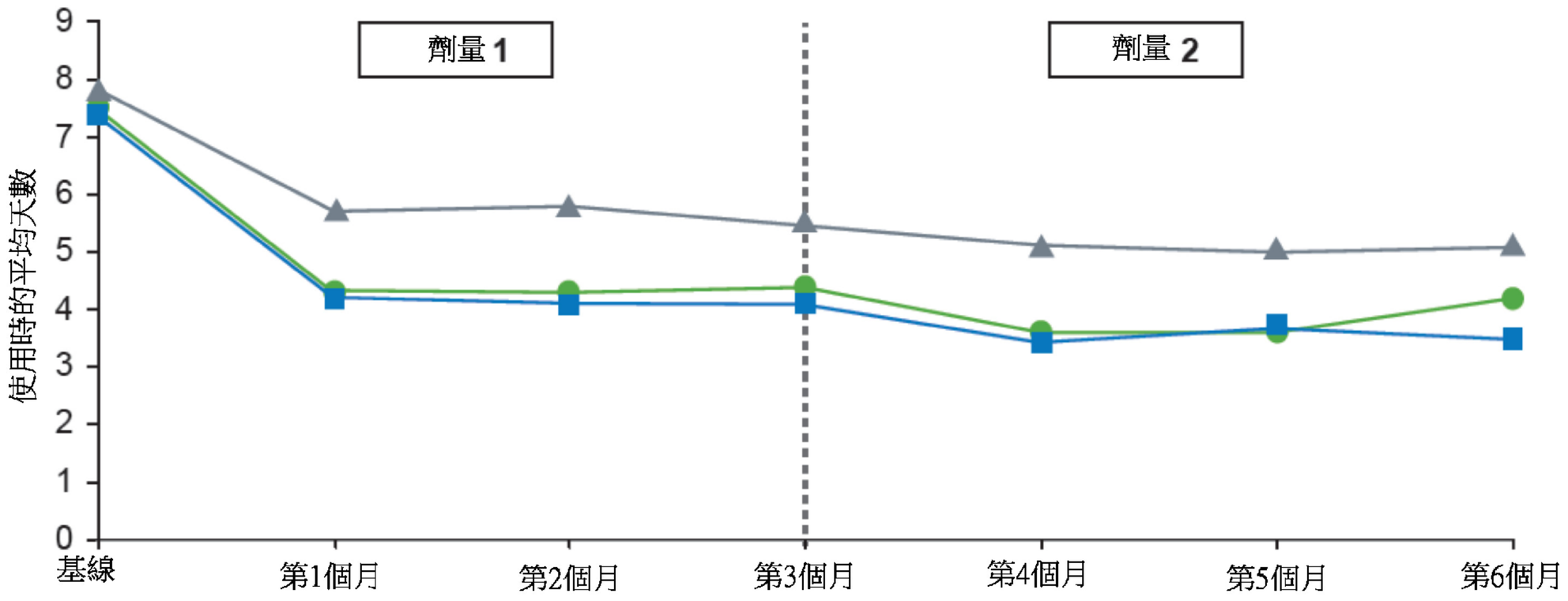
【圖 44】

	第1個月			第6個月		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰劑	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰劑
基線使用						
1–9天/月 ,n	37	49	49	37	49	49
≥10天/月 ,n	264	265	260	264	265	260
≥1天/月 ,平均值(SD)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)	18.3 (9.05)	18.4 (9.61)	17.9 (8.60)
基線使用後 ,平均值(SD)						
≥1天/月	10.7 (9.39)	10.2 (9.87)	13.8 (9.52)	10.8 (11.18)	8.6 (9.97)	11.5 (10.16)
相比基線的變化 ,平均值(SD)						
≥1天/月	-7.8 (8.08)	-8.3 (7.64)	-4.5 (7.46)	-8.1 (9.90)	-9.6 (9.92)	-7.0 (9.39)
1–9天/月	-1.5 (4.44)	-2.3 (4.34)	-1.0 (5.29)	-0.8 (6.63)	-2.6 (4.57)	-1.3 (4.83)
≥10天/月	-8.7 (8.08)	-9.4 (7.62)	-5.1 (7.63)	-8.9 (9.88)	-11.1 (10.10)	-7.9 (9.64)
相比基線的百分比變化,平均值(SD)						
≥1天/月	-42.6 (39.98)	-47.0 (40.90)	-22.4 (52.02)	-40.7 (60.66)	-52.9 (48.97)	-34.7 (58.48)
1–9天/月	-31.8 (67.95)	-47.3 (65.38)	-9.5 (100.52)	1.4 (132.84)	-45.0 (73.05)	-11.2 (108.44)
≥10天/月	-44.1 (34.24)	-47.0 (34.73)	-24.8 (36.17)	-45.3 (44.91)	-54.5 (42.52)	-38.5 (44.63)

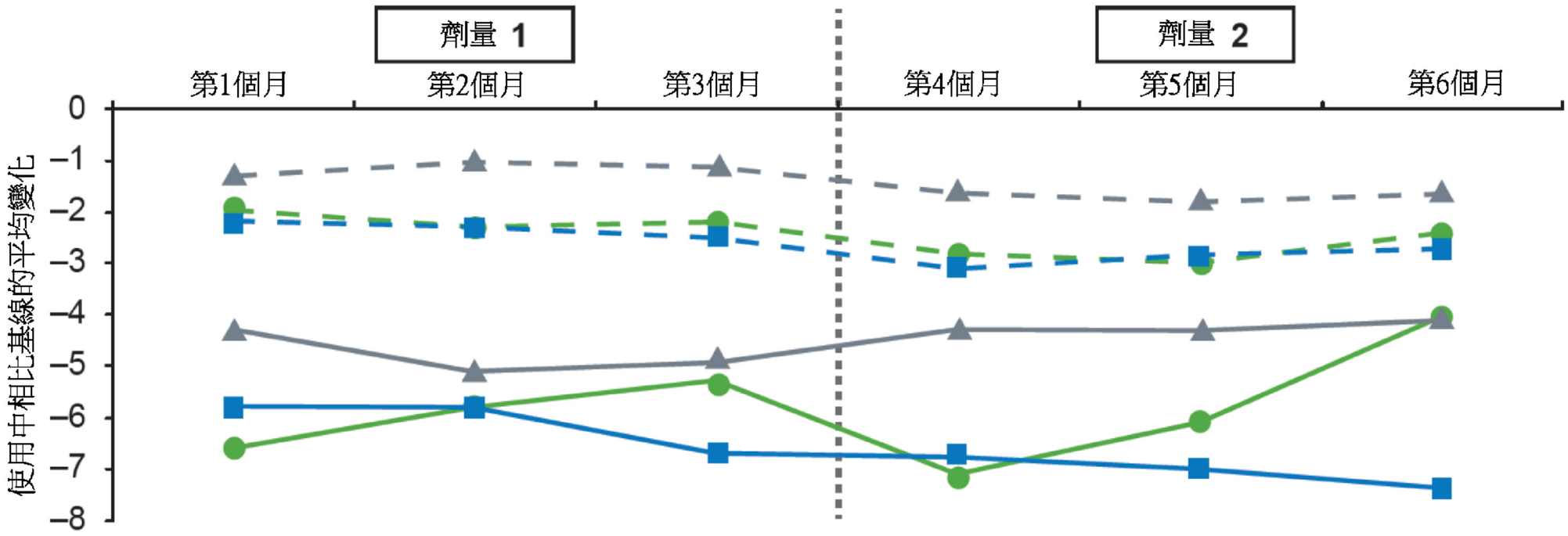
【圖 45】


基線：
~8.6 MMDs
劑量 1
劑量 2
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月
0
−1
−2
−3
−4
−5
−6
使用中相比基線的平均變化

【圖 46】


劑量 1
劑量 2
使用時的平均天數
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
基線
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月

【圖 47】


劑量 1
劑量 2
第1個月
第2個月
第3個月
第4個月
第5個月
第6個月
0
−1
−2
−3
−4
−5
−6
−7
−8
使用中相比基線的平均變化

【圖 48】

基線急性藥物使用的發作性偏頭痛患者亞組的急性用藥天數匯總

	第1個月			第6個月		
	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰劑	Ab6 100 mg	Ab6 400 mg	安慰劑
基線使用						
1–9天/月 ,n	117	111	108	117	111	108
≥10天/月 ,n	42	41	44	42	41	44
≥1天/月 ,平均值(SD)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)	7.5 (4.97)	7.5 (4.58)	7.8 (4.98)
基線使用後 ,平均值(SD)						
≥1天/月	4.3 (3.99)	4.2 (4.45)	5.7 (5.04)	4.2 (5.87)	3.5 (3.92)	5.1 (5.19)
相比基線的變化 ,平均值(SD)						
≥1天/月	-3.3 (4.14)	-3.2 (4.20)	-2.2 (4.68)	-2.8 (4.92)	-4.1 (4.60)	-2.3 (4.69)
1–9天/月	-2.0 (2.91)	-2.2 (3.57)	-1.3 (3.10)	-2.4 (3.11)	-2.7 (3.83)	-1.6 (3.52)
≥10天/月	-6.6 (5.11)	-5.8 (4.66)	-4.3 (6.82)	-4.0 (8.60)	-7.4 (4.60)	-4.1 (6.60)
相比基線的百分比變化 ,平均值(SD)						
≥1天/月	-36.9 (63.96)	-39.4 (77.71)	-22.4 (60.27)	-45.4 (62.28)	-50.9 (59.88)	-22.5 (95.61)
1–9天/月	-33.9 (72.22)	-37.0 (88.45)	-19.7 (64.62)	-50.1 (59.65)	-48.2 (68.26)	-18.2 (107.55)
≥10天/月	-45.1 (30.26)	-45.9 (34.95)	-29.1 (47.94)	-29.2 (69.14)	-57.2 (32.59)	-33.9 (52.53)

【圖 49】