



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I883057 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：109134497

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 05 日

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

A61K47/68 (2017.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/04 美國

62/910,988

(71)申請人：美商思進公司 (美國) SEAGEN INC. (US)

美國

(72)發明人：關 華雄 KWAN, BYRON HUA (US)；凡 艾普斯 希瑟 VAN EPPS, HEATHER (US)；懷特 安德魯 WAIGHT, ANDREW (US)；傑佛瑞 史考特 JEFFREY, SCOTT (US)；萊斯基 雷恩 LYSKI, RYAN (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；張雅雯

(56)參考文獻：

TW 201739767A

WO 2019148089A1

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：42 項 圖式數：14 共 203 頁

(54)名稱

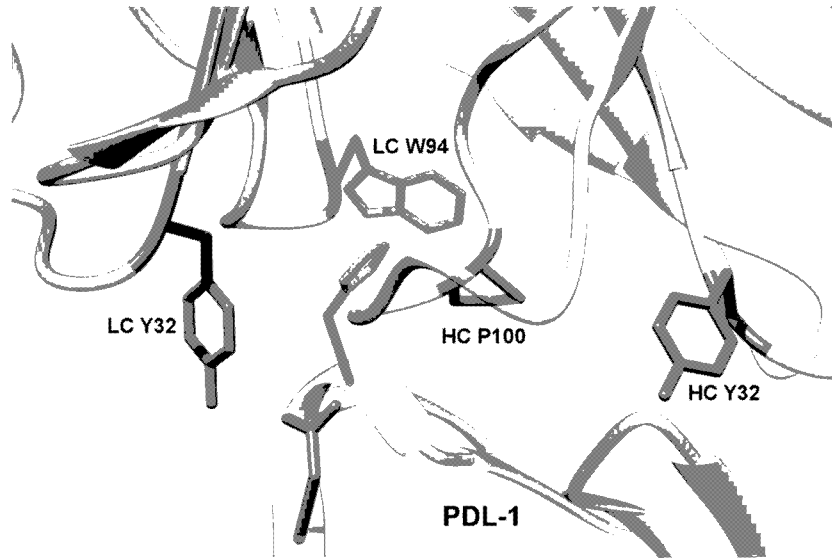
抗 PD-L1 抗體及抗體藥物結合物

(57)摘要

本發明提供新穎抗 PD-L1 抗體及抗體藥物結合物以及使用此類抗 PD-L1 抗體及抗體藥物結合物治療癌症之方法。

Provided are novel anti-PD-L1 antibodies and antibody-drug conjugates and methods of using such anti-PD-L1 antibodies and antibody-drug conjugates to treat cancer.

指定代表圖：



【圖1】



I883057

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物

### 【英文發明名稱】

ANTI-PD-L1 ANTIBODIES AND ANTIBODY-DRUG  
CONJUGATES

### 【中文】

本發明提供新穎抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物以及使用此類抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物治療癌症之方法。

### 【英文】

Provided are novel anti-PD-L1 antibodies and antibody-drug conjugates and methods of using such anti-PD-L1 antibodies and antibody-drug conjugates to treat cancer.

### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物

### 【英文發明名稱】

ANTI-PD-L1 ANTIBODIES AND ANTIBODY-DRUG  
CONJUGATES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於新穎抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物以及使用此類抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物治療癌症之方法。

### 【先前技術】

【0002】 PD-L1，其亦稱為計劃性死亡-配體1、B7-H1或CD274，為已展示為於多種癌細胞中表現的蛋白。PD-L1為可與PD-1相互作用且用作「斷開」開關以使T細胞失活的跨膜蛋白。PD-L1通常在腫瘤細胞上過度表現且與PD-1結合允許腫瘤避免T細胞免疫反應。

【0003】 存在若干表現PD-L1之癌症，包括黑色素瘤。黑色素瘤為皮膚癌之最危險類型。在2015年，存在3,100,000名患有活動性疾病的人，且黑色素瘤導致59,800人死亡。IV期疾病之五年存活率小於10%，中值存活期為僅6-12個月。因此，需要黑色素瘤以及表現PD-L1之其他癌症之改良治療。用於表現PD-L1之癌症的一種治療類型包括投與抗PD-L1抗體作為免疫療法。免疫腫瘤學為進行癌症治療有前景的領域，但仍然有改良當前療法之空間。

【0004】 本文中所引用之所有參考文獻(包括專利申請案、專利公開案及科學文獻)皆以全文引用之方式併入本文中，如同各個參考文獻係特

定地及個別地指示以引用之方式併入一般。

**【發明內容】**

**【0005】** 本文提供抗PD-L1抗體及PD-L1導引之抗體藥物結合物(ADC)。特定言之，本文提供PD-L1導引之喜樹鹼ADC及MMAE ADC。本文亦提供使用抗PD-L1導引之抗體及ADC來治療表現PD-L1之病症的方法。較佳的抗PD-L1抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3 nM與300 nM之間。其他較佳抗PD-L1抗體包含SEQ ID NO: 3-5之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 6-8之輕鏈CDR序列，其中抗體包含CDR中之一或多者內的一或多個胺基酸取代。其他較佳抗PD-L1抗體包含SEQ ID NO: 13-15之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 16-18之輕鏈CDR序列。

**【0006】** 本文亦提供與人類計劃性死亡-配體1 (PD-L1)蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與300 nM之間。在一些實施例中，抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與15 nM之間。

**【0007】** 在一些實施例中，抗體進一步展現高於Ab1之總內化的總內化。在一些實施例中，總內化為相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在9%與155%之間。在一些實施例中，總內化藉由FabFluor內化分析來測定。

**【0008】** 在一些實施例中，抗體進一步展現小於Ab1之x50的x50。在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀(auristatin)E (MMAE)結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在3 ng/mL與20 ng/mL之間。

**【0009】** 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在15 ng/mL與55 ng/mL之間。

【0010】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 13-15之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 16-18之輕鏈CDR序列。

【0011】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 3-5之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 6-8之輕鏈CDR序列，其中抗體包括CDR中之一或多者內的一或多個胺基酸取代。

【0012】 在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區序列。

【0013】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 9之輕鏈及SEQ ID NO: 10之重鏈。

【0014】 在一些實施例中，片段為Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'-SH、Fv、雙功能抗體、線性抗體或單鏈抗體片段。

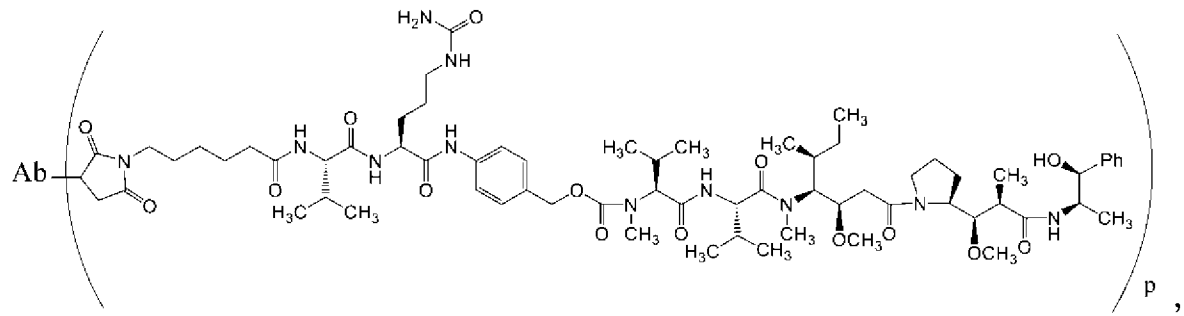
【0015】 在一些實施例中，抗體在抗體之重鏈中含有L234A及L235A突變。

【0016】 在一些實施例中，重鏈恆定區屬於IgG1同型。

【0017】 在一些實施例中，抗體為人類化或嵌合抗體。

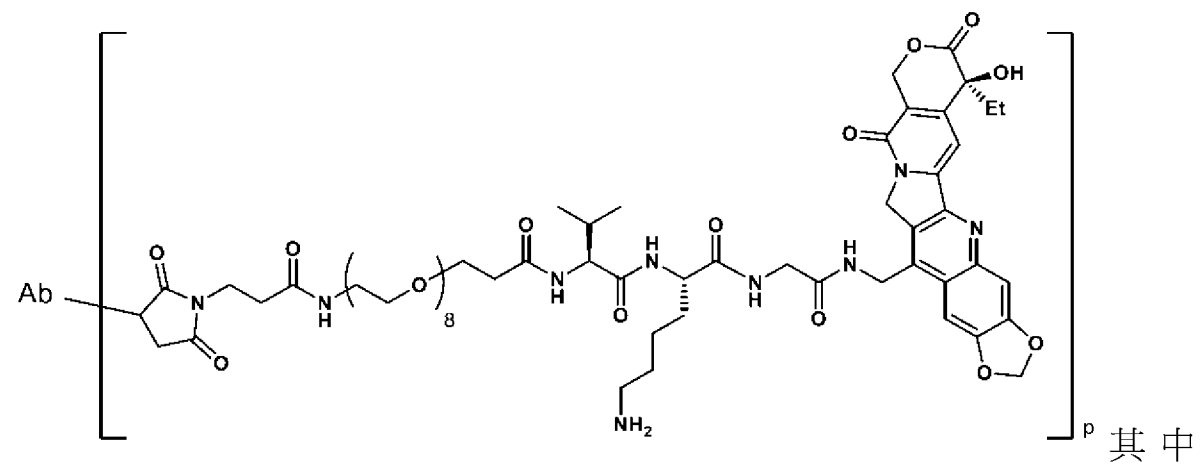
【0018】 在一些實施例中，抗體經由連接子與細胞毒性劑結合。

【0019】 在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合。在一些實施例中，抗體經由酶可裂解之連接子單元與MMAE結合。在一些實施例中，酶可裂解之連接子單元包括Val-Cit連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與MMAE結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



其中Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0020】 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合。在一些實施例中，抗體經由酶可裂解之連接子單元與喜樹鹼結合。在一些實施例中，酶可裂解之連接子單元包括Val-Lys-Gly連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與喜樹鹼結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0021】 本文亦提供與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體包括SEQ ID NO: 3-5之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 6-8之輕鏈CDR序列，其中抗體包括CDR中之一或多者內的一或多個胺基酸取代。

【0022】 在一些實施例中，抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與300 nM之間。在一些實施例中，抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與15 nM之間。

【0023】 在一些實施例中，抗體進一步展現高於Ab1之總內化的總內化。在一些實施例中，總內化為相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在9%與155%之間。在一些實施例中，總內化藉由FabFluor內化分析來測定。

【0024】 在一些實施例中，抗體進一步展現高於Ab1之x50的x50。

【0025】 在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在3 ng/mL與20 ng/mL之間。

【0026】 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在15 ng/mL與55 ng/mL之間。

【0027】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 13-15之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 16-18之輕鏈CDR序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性的重

鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區序列。

【0028】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 9之輕鏈及SEQ ID NO: 10之重鏈。

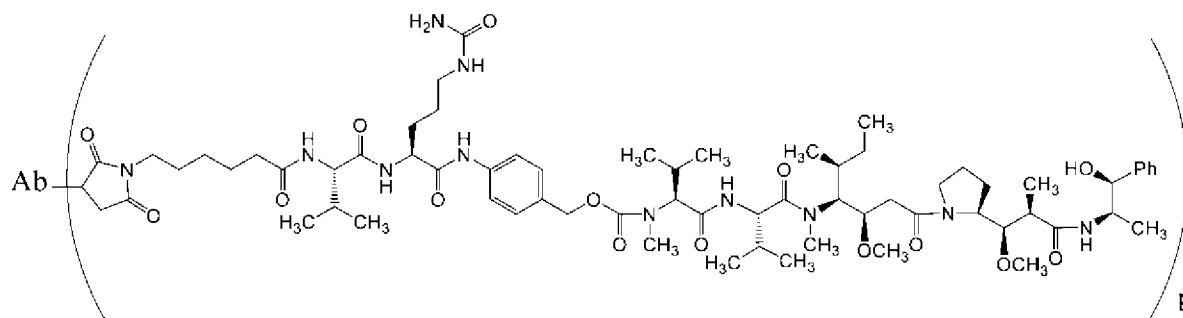
【0029】 在一些實施例中，片段為Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'-SH、Fv、雙功能抗體、線性抗體或單鏈抗體片段。

【0030】 在一些實施例中，抗體在抗體之重鏈中含有L234A及L235A突變。

【0031】 在一些實施例中，重鏈恆定區屬於IgG1同型。

【0032】 在一些實施例中，抗體為人類化或嵌合抗體。

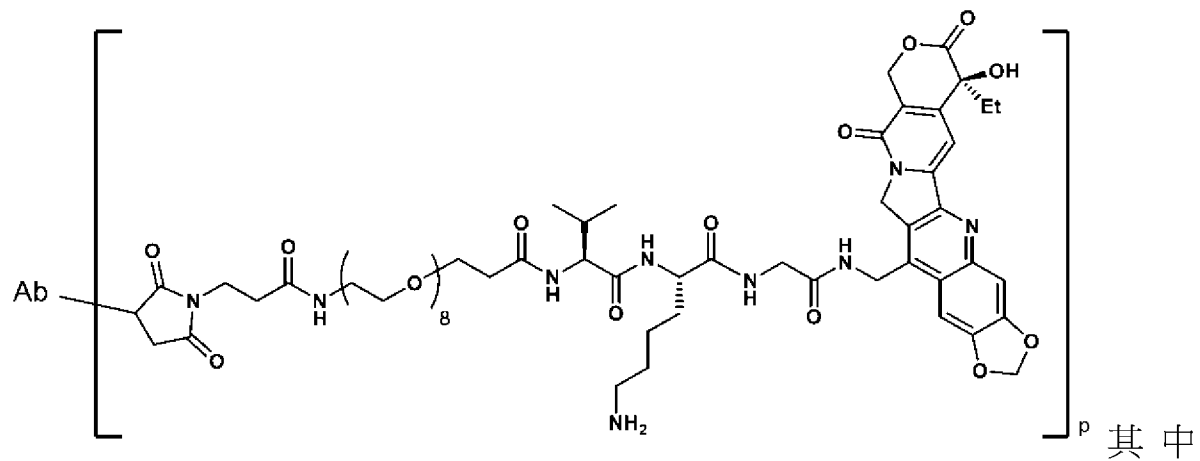
【0033】 在一些實施例中，抗體經由連接子與細胞毒性劑結合。在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合。在一些實施例中，抗體經由酶可裂解之連接子單元與MMAE結合。在一些實施例中，酶可裂解之連接子單元包括Val-Cit連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與MMAE結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



其中Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0034】 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合。在一些實施例中，

抗體經由酶可裂解之連接子單元與喜樹鹼結合。在一些實施例中，酶可裂解之連接子單元包括Val-Lys-Gly連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與喜樹鹼結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0035】 本文亦提供與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體包括SEQ ID NO: 13-15之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 16-18之輕鏈CDR序列。

【0036】 在一些實施例中，抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與300 nM之間。在一些實施例中，抗體展現與人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與15 nM之間。

【0037】 在一些實施例中，抗體進一步展現高於Ab1之總內化的總內化。在一些實施例中，總內化為相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在9%與155%之間。在一些實施例中，總內化藉由FabFluor內化分析來測定。

【0038】 在一些實施例中，抗體進一步展現高於Ab1之x50的x50。

【0039】 在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結

合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在3 ng/mL與20 ng/mL之間。

【0040】 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中x50在15 ng/mL與55 ng/mL之間。

【0041】 在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區序列。在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區序列。

【0042】 在一些實施例中，抗體包括SEQ ID NO: 9之輕鏈及SEQ ID NO: 10之重鏈。

【0043】 在一些實施例中，片段為Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'-SH、Fv、雙功能抗體、線性抗體或單鏈抗體片段。

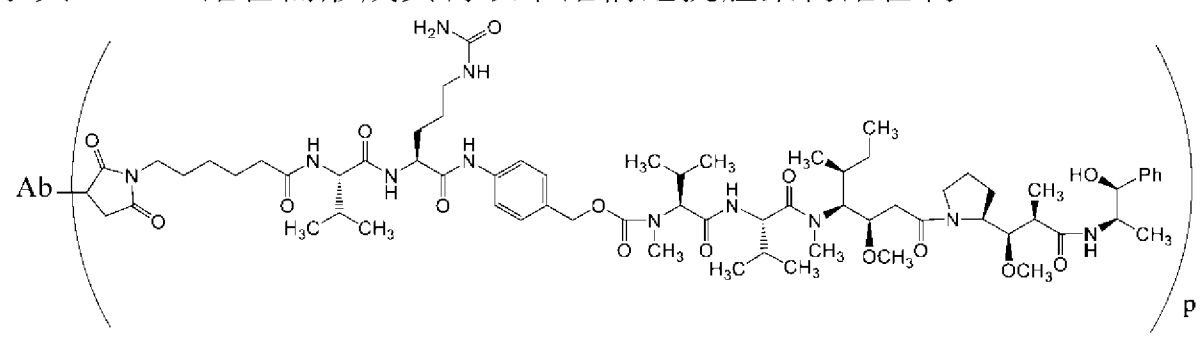
【0044】 在一些實施例中，抗體在抗體之重鏈中含有L234A及L235A突變。

【0045】 在一些實施例中，重鏈恆定區屬於IgG1同型。

【0046】 在一些實施例中，抗體為人類化或嵌合抗體。

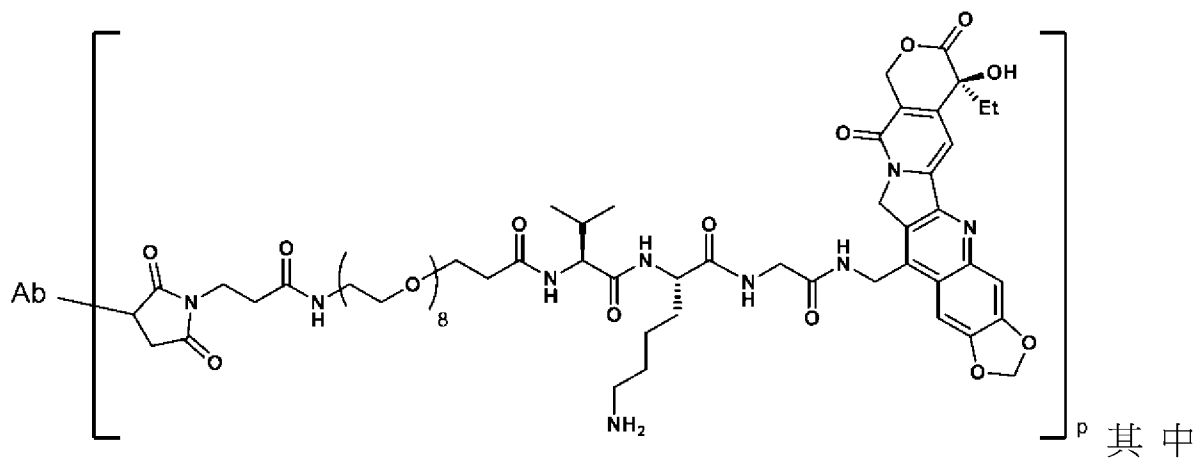
【0047】 在一些實施例中，抗體經由連接子與細胞毒性劑結合。在一些實施例中，抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合。在一些實施例中，抗體經由酶可裂解之連接子單元與MMAE結合。在一些實施例中，

酶可裂解之連接子單元包括Val-Cit連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與MMAE結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



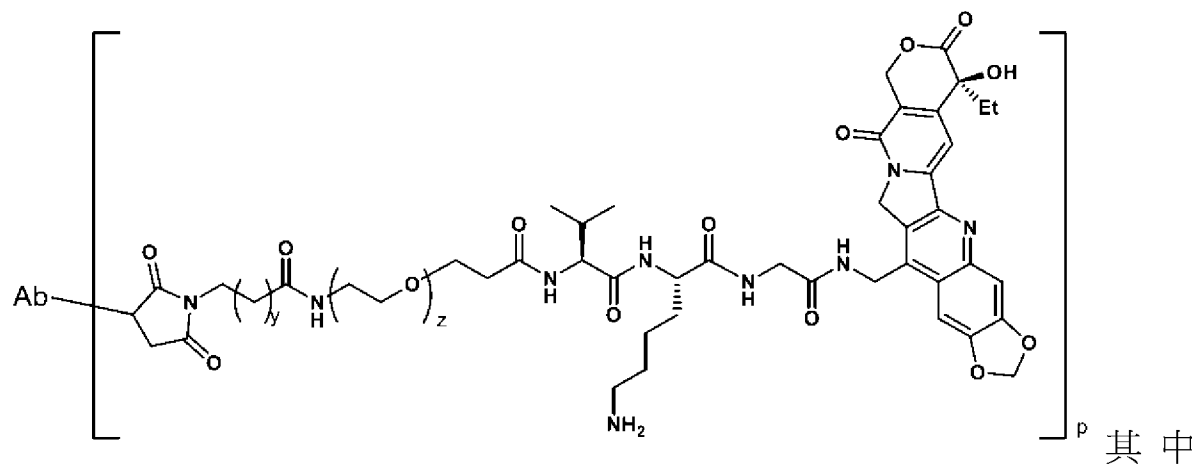
其中Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0048】 在一些實施例中，抗體與喜樹鹼結合。在一些實施例中，抗體經由酶可裂解之連接子單元與喜樹鹼結合。在一些實施例中，酶可裂解之連接子單元包括Val-Lys-Gly連接子。在一些實施例中，抗體經由連接子與喜樹鹼結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



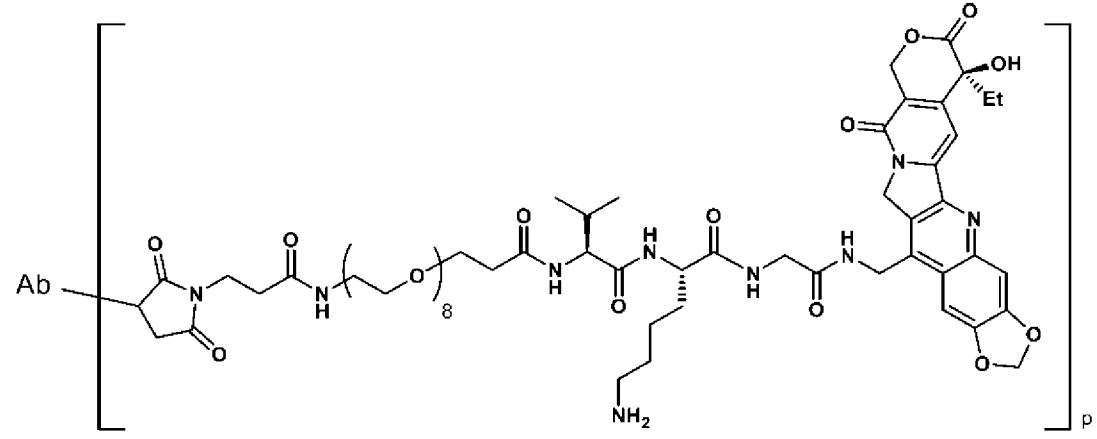
Ab表示抗體且p在2至10範圍內。在一些實施例中，p為4。在一些實施例中，p為8。

【0049】 本文亦提供與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體與喜樹鹼結合而形成抗體藥物結合物，其中抗體藥物結合物具有以下結構：



Ab為抗PD-L1抗體；y為1、2、3或4，或為1或4；及z為2至12之整數，或為2、4、8或12；及p為1-16。

【0050】 在一些實施例中，抗體藥物結合物具有以下結構：



【0051】 在一些實施例中，p在2至10範圍內。

【0052】 本文亦提供與人類計劃性死亡-配體1 (PD-L1)蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體展現大於Ab1之結合親和力的與人類PD-L1蛋白之結合親和力。在一些實施例中，抗體展現大於2.7 nM之結合親和力。

【0053】 本文亦提供與人類計劃性死亡-配體1 (PD-L1)蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體展現小於Ab1之 $k_{\text{結合}}$ 的與人類PD-L1蛋白之 $k_{\text{結合}}$ 。在一些實施例中，抗體展現小於 $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 之與人類PD-L1蛋白之 $k_{\text{結合}}$ 。

【0054】 本文亦提供與人類計劃性死亡-配體1 (PD-L1)蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中抗體展現大於Ab1之 $k_{\text{解離}}$ 的與人類PD-L1蛋白之 $k_{\text{解離}}$ 。在一些實施例中，抗體展現大於 $2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ 之與人類PD-L1蛋白之 $k_{\text{解離}}$ 。

【0055】 本文亦提供包括與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段的抗體藥物結合物，其中抗體包括SEQ ID NO: 3-5之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 6-8之輕鏈CDR序列，其中抗體包括CDR中之一或多者內的一或多個胺基酸取代，且抗體展現在5 nM與15 nM之間的與人類PD-L1蛋白之結合親和力，且抗體與MMAE結合。

【0056】 本文亦提供包括與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段的抗體藥物結合物，其中抗體包括SEQ ID NO: 3-5之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 6-8之輕鏈CDR序列，其中抗體包括CDR中之一或多者內的一或多個胺基酸取代，且抗體展現在5 nM與15 nM之間的與人類PD-L1蛋白之結合親和力，且其中抗體與喜樹鹼結合。

【0057】 本文亦提供醫藥組合物，其包括治療有效量之本文所描述的抗體及醫藥學上可接受之賦形劑。

【0058】 本文亦提供治療個體之癌症之方法，其包括向個體投與本文所描述的任何抗體。在一些實施例中，個體為人類個體。在一些實施例中，癌症為黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌或子宮頸癌。

【0059】 本文亦提供編碼本文所描述的任何抗體之核酸。

【0060】 本文亦提供包括本文所描述的任何核酸之載體。

【0061】 本文亦提供本文所描述的任何宿主細胞，其包括本文所描述的任何核酸。在一些實施例中，宿主細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

【0062】 本文亦提供產生與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段之方法，其包括在適合於產生抗體的條件下培養本文所描述之任何宿主細胞。

【0063】 本文亦提供產生與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體藥物結合物之方法，其包括在適合於產生抗體的條件下培養本文所描述之任何宿主細胞；及使抗體與細胞毒性劑結合。在一些實施例中，細胞毒性劑為MMAE或喜樹鹼。

【0064】 本文亦提供本文所描述的任何抗PD-L1抗體或任何抗體藥物結合物之用途，其用於製造用於治療癌症(例如與PD-L1<sup>+</sup>表現相關之癌症)之藥品。

【0065】 本文亦提供本文所描述的抗PD-L1抗體或本文所描述的抗體藥物結合物用於治療癌症(例如與PD-L1<sup>+</sup>表現相關之癌症)。

【0066】 本文亦提供本文所描述的抗PD-L1抗體或本文所描述的抗體藥物結合物用於藥品。

【0067】 本文亦提供殺死有需要之個體的PD-L1<sup>+</sup>細胞之方法，方法包含向個體投與治療有效量之本文所描述的任何抗PD-L1抗體或本文所描述的任何抗體藥物結合物。

【0068】 本文亦提供本文所描述的任何抗PD-L1抗體或本文所描述的任何抗體藥物結合物之用途，其用於製造用於殺死有需要之個體的PD-L1<sup>+</sup>細胞之藥物。

【0069】 本文亦提供減小個體之實體腫瘤(例如PD-L1<sup>+</sup>實體腫瘤)之

方法，其包含向個體投與治療有效量的本文所描述之任何抗PD-L1抗體或本文所描述之任何抗體藥物結合物。

**【0070】** 本文亦提供本文所描述之任何抗PD-L1抗體或本文所描述之任何抗體藥物結合物的用途，其用於製造用於減小個體之實體腫瘤(例如PD-L1<sup>+</sup>實體腫瘤)之體積的藥物。

**【圖式簡單說明】**

**【0071】** 圖1展示針對突變而選擇之Ab1之實例胺基酸殘基。

**【0072】** 圖2A至圖2F展示若干細胞株中SG-559-xx ADC之細胞毒性。

**【0073】** 圖3A至圖3B展示與對照抗體相比SG-559-01及SG-559-03之內化。

**【0074】** 圖4A至圖4B展示在MDA-MB-231小鼠模型中SG-559-xx ADC之抗腫瘤活性。

**【0075】** 圖5A至圖5B展示在BxPC3小鼠模型中SG-559-xx ADC之抗腫瘤活性。

**【0076】** 圖6A至圖6B展示在Karpas 299小鼠模型中SG-559-01 LALA ADC之抗腫瘤活性。

**【0077】** 圖7展示在Calu-1小鼠模型中SG-559-01 LALA ADC之抗腫瘤活性。

**【0078】** 圖8A至圖8B展示在EBC-1小鼠模型中SG-559-01 LALA ADC之抗腫瘤活性。

**【0079】** 圖9展示SG-559-01 LALA抗體及ADC之活體外PD-1/PD-L1阻斷活性。

【0080】圖10A至圖10D展示在人類APC模型中SG-559-01及SG-559-01 LALA ADC之免疫毒性。

【0081】圖11A至圖11D展示在人類APC模型中SG-559-xx ADC之免疫毒性。

【0082】圖12A至圖12D展示活體外對經SG-559-01 ADC處理之人類APC之LPS刺激的免疫反應。

【0083】圖13A至圖13C展示經SG-559-01 LALA vc-MMAE ADC治療之患有Karpas 299腫瘤之小鼠中的腫瘤內免疫細胞浸潤。

【0084】圖14A至圖14F展示經SG-559-01 LALA vc-MMAE ADC治療之患有Karpas 299腫瘤之小鼠中的腫瘤內發炎性細胞介素反應。

#### 【實施方式】

#### 相關申請案之交叉參考

【0085】本申請案主張2019年10月4日申請之美國專利申請案第62/910,988號之優先權，其以全文引用之方式併入本文中。

#### I. 定義

【0086】為了使本發明可更易於理解，首先對某些術語進行定義。如本申請案中所使用，除非本文另外明確提供，否則以下術語中之各者應具有以下闡述之含義。在整個本申請案中，闡述其他定義。

【0087】本文所用之術語「及/或」應視為兩種指定特徵或組分中之各者具有或不具有另一者之特定揭示內容。因此，諸如本文中「A及/或B」之片語中所用之術語「及/或」意欲包括「A及B」、「A或B」、「A」（單獨）及「B」（單獨）。同樣，如在諸如「A、B及/或C」之片語中所使用之術語「及/或」意欲涵蓋以下態樣中之各者：A、B及C；A、B或C；A或

C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A（單獨）；B（單獨）；及C（單獨）。

【0088】應理解，本文所描述之本發明之態樣及實施例包括「包含」態樣及實施例、「由」態樣及實施例「組成」及「基本上由」態樣及實施例「組成」。

【0089】除非另外定義，否則本文中所用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域中一般熟習此項技術者通常所理解相同之含義。舉例而言，the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 第2版，2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 第3版，1999, Academic Press；及 the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, 經修訂，2000, Oxford University Press向技術者提供本發明中所使用之多個術語之通用詞典。

【0090】單位、前綴及符號以其國際單位制(Système International de Unites；SI)接受之形式表示。數值範圍包括限定該範圍之數值。本文提供之標題並非本發明之各種態樣的限制，其可作為整體由說明書提及。因此，下文緊接著定義之術語參考整個說明書來更完全地定義。

【0091】術語「PD-L1」、「CD274」、「B7-H1」及「計劃性細胞死亡配體1」在本文中可互換使用，且除非另外規定，否則其包括一般由細胞表現或在經PD-L1基因轉染的細胞上表現之人類PD-L1之任何變體、同功異型物及物種同源物。

【0092】術語「免疫球蛋白」係指由兩對多肽鏈、一對輕(L)低分子量鏈及一對重(H)鏈組成的一類結構上相關糖蛋白，所有四個鏈藉由二硫

鍵互連。已充分表徵免疫球蛋白之結構。參見例如 *Fundamental Immunology* 第7章 (Paul, W., 編, 第2版. Raven Press, N .Y. (1989))。簡言之, 各重鏈通常包含重鏈可變區(本文中縮寫為  $V_H$  或  $VH$ )及重鏈恆定區( $C_H$  或  $CH$ )。重鏈恆定區通常包含三個域  $C_{H1}$ 、 $C_{H2}$  及  $C_{H3}$ 。重鏈一般經由所謂「鉸鏈區」中之二硫鍵互連。各輕鏈通常包含輕鏈可變區(本文中縮寫為  $V_L$  或  $VL$ )及輕鏈恆定區( $C_L$  或  $CL$ )。輕鏈恆定區通常包含一個域  $C_L$ 。 $CL$  可為  $\kappa$  (卡帕(kappa))或  $\lambda$  (拉姆達(lambda))同型。術語「恆定域」及「恆定區」在本文中可互換使用。免疫球蛋白可來源於任何通常已知同型, 包括(但不限於)IgA、分泌性IgA、IgG及IgM。IgG亞類亦為熟習此項技術者所熟知, 且包括(但不限於)人類IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼之抗體類別或子類別(例如IgM或IgG1)。

【0093】術語「可變區」或「可變域」係指涉及使抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈(分別為  $V_H$  及  $V_L$ )之可變區可進一步細分成高變區(region of hypervariability) (或高變區(hypervariable region), 其可在序列及/或結構上限定環之形式中高變), 亦稱為互補決定區(CDR), 穿插有更保守的區, 稱為框架區(FR)。與「高變區」或「HVR」同義之術語「互補決定區」及「CDR」在此項技術中已知係指抗體可變區內之非連續胺基酸序列, 其賦予抗原特異性及/或結合親和力。一般而言, 各重鏈可變區中存在三個CDR (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)且各輕鏈可變區中存在三個CDR (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「構架區」及「FR」在此項技術中已知係指重鏈及輕鏈可變區之非CDR部分。一般而言, 各全長重鏈可變區中存在四個FR (FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4), 且各全長輕鏈可變區中存在四個FR (FR-L1、

FR-L2、FR-L3及FR-L4)。在各V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>內，三個CDR及四個FR通常按以下順序自胺基末端排列至羧基末端：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4（亦參見 Chothia 及 Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917 (1987)）。

【0094】 在本發明之情形下術語「抗體」係指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段或其中任一者之衍生物，其具有在典型生理條件下與抗原特異性結合之能力，具有較長時間段之半衰期，諸如至少約30 min，至少約45 min，至少約一小時(h)，至少約兩小時，至少約四小時，至少約八小時，至少約12小時(h)，約24小時或更長，約48小時或更長，約三、四、五、六、七或更多天等，或任何其他恰當的功能上限定時間段(諸如足以誘導、促成、增強及/或調節與結合抗原之抗體相關之生理反應的時間及/或對於抗體補充效應活性而言足夠的時間)。免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈的可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體(Ab)之恆定區可調節免疫球蛋白與宿主組織或因子的結合，包括免疫系統之各種細胞(諸如效應細胞)及補體系統之組分(諸如C1q，補體活化之經典路徑中的第一組分)。抗體亦可為雙特異性抗體、雙功能抗體、多特異性抗體或類似分子。

【0095】 如本文所用，術語「單株抗體」係指以重組方式用單個初級胺基酸序列產生之抗體分子之製備。單株抗體組合物顯示針對特定抗原決定基之單一結合特異性及親和力。因此，術語「人類單株抗體」係指顯示單個結合特異性之抗體，其具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。人類單株抗體可由融合瘤產生，該融合瘤包括融合至永生細胞之由轉殖基因或轉殖染色體非人類動物(諸如轉殖基因小鼠)獲得的B

細胞，其具有包含人類重鏈轉殖基因及人類輕鏈轉殖基因之基因體。

【0096】術語「經分離抗體」係指實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體之抗體(例如，特異性結合PD-L1之經分離抗體實質上不含與除PD-L1之外的抗原特異性結合之抗體)。然而，與PD-L1特異性結合之經分離抗體可與其他抗原，諸如來自不同物種之PD-L1分子具有交叉反應。此外，經分離抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學物質。在一個實施例中，經分離抗體包括附接至另一試劑(例如小分子藥物)之抗體結合物。在一些實施例中，經分離抗PD-L1抗體包括與小分子藥物(例如MMAE或MMAF)之抗PD-L1抗體的結合物。

【0097】「人類抗體」(HuMAb)係指具有可變區之抗體，可變區中FR及CDR均來源於人類生殖系免疫球蛋白序列。此外，若抗體含有恆定區，則恆定區亦來源於人類生殖系免疫球蛋白序列。本發明之人類抗體可包括不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外無規或位點特異性突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。然而，如本文所用，術語「人類抗體」並不意欲包括來源於另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已移植至人類框架序列上的抗體。術語「人類抗體」及「完全人類抗體」同義使用。

【0098】如本文所用，術語「人類化抗體」係指經基因工程改造之非人類抗體，其含有人類抗體恆定域及非人類可變域，該等非人類可變域經修飾以含有高水準之與人類可變域之序列同源性。此可藉由將六個非人類抗體互補決定區(CDR) (其一起形成抗原結合位點)移植至同源人類接受體框架區(FR)上來達成(參見WO92/22653及EP0629240)。為了充分重建親本抗體之結合親和力及特異性，可能需要將框架殘基自親本抗體(亦即

非人類抗體)取代到人類框架區(回復突變)。結構同源性建模可幫助識別框架區中對於抗體結合性質而言重要的胺基酸殘基。因此，人類化抗體可包含非人類CDR序列(主要為人類框架區，其視情況包含非人類胺基酸序列之一或多個胺基酸回復突變)及完全人類恆定區。視情況，可應用另外的胺基酸修飾(其不一定為回復突變)以獲得具有較佳特性(諸如親和性及生物化學性質)之人類化抗體。

【0099】如本文所用，術語「嵌合抗體」係指一種抗體，其中可變區來源於非人類物種(例如來源於啮齒動物)且恆定區來源於不同物種(諸如人類)。嵌合抗體可藉由抗體工程改造產生。「抗體工程改造」為一般用於抗體之不同種類的修飾之術語，且其為熟習此項技術者熟知的方法。特定言之，嵌合抗體可藉由使用如 Sambrook 等人，1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第15章中所描述之標準DNA技術產生。因此，嵌合抗體可為經基因或酶工程改造之重組抗體。產生嵌合抗體為熟習此項技術者所瞭解，且由此根據本發明產生嵌合抗體可藉由本文所描述之外的其他方法執行。研發用於治療性應用之嵌合單株抗體以減小抗體免疫原性。其通常可含有對所關注抗原具有特異性之非人類(例如鼠類)可變區及人類恆定抗體重鏈及輕鏈域。如在嵌合抗體之情形下所用，術語「可變區」或「可變域」係指包含免疫球蛋白之重鏈及輕鏈兩者的CDR及框架區之區。

【0100】「抗抗原抗體」係指與抗原結合之抗體。舉例而言，抗PD-L1抗體為與抗原PD-L1結合之抗體。

【0101】抗體之「抗原結合部分」或「抗原結合片段」係指保留與全抗體所結合之抗原特異性結合之能力的抗體之一或多個片段。抗體片段

(例如抗原結合片段)之實例包括(但不限於)Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段形成之多特異性抗體。抗體之番木瓜蛋白酶消化產生兩個一致的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各自具有單一抗原結合位點；及殘餘「Fc」片段，其名字反映其容易結晶之能力。胃蛋白酶處理得到具有兩個抗原組合位點且仍能夠使抗原交聯之F(ab')<sub>2</sub>片段。

**【0102】** 相對於參考多肽序列之「序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且必要時引入間隙以達成最大序列一致性百分比之後，且不將任何保守性取代視為序列一致性之部分，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基一致的胺基酸殘基之百分比。出於確定胺基酸序列一致性百分比之目的之比對可以此項技術之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可用之電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於比對序列之適當參數，包括在所比較之序列之全長內達成最大比對所需的任何演算法。舉例而言，既定胺基酸序列A相對於、與或對照既定胺基酸序列B之序列一致性% (其可替代地表述為相對於、與或對照既定胺基酸序列B具有或包含一定序列一致性%之既定胺基酸序列A)計算如下：

$$100 \times \text{分數 } X/Y$$

其中X為在A與B之比對程式中藉由序列評估為一致匹配之胺基酸殘基之數目，且其中Y為B中之胺基酸殘基之總數。應瞭解，在胺基酸序列A之長度與胺基酸序列B之長度不相等之情況下，A相對於B之序列一致性%與B相對於A之序列一致性%將不相等。

**【0103】** 如本文所用，在抗體與預定抗原結合之情形下，術語「結

合(binding/binds)」或「特異性結合」通常為當藉由例如使用抗體作為配體且抗原作為分析物的Octet HTX儀器中之生物膜層干涉量測術(BLI)技術測定時，以對應於約 $10^{-6}$  M或更小的 $K_D$ 之親和力的結合，例如 $10^{-7}$ 或更小、諸如約 $10^{-8}$  M或更小、諸如約 $10^{-9}$  M或更小、約 $10^{-10}$  M或更小、或約 $10^{-11}$  M或甚至更小，且其中抗體以對應於一 $K_D$ 之親和力與預定抗原結合，該 $K_D$ 相比於與除預定抗原或緊密相關的抗原以外之非特異性抗原(例如BSA、酪蛋白)結合之 $K_D$ 低至少十倍，諸如低至少100倍、例如低至少1,000倍、諸如低至少10,000倍、例如低至少100,000倍。結合之 $K_D$ 降低的量取決於抗體之 $K_D$ ，因此當抗體之 $K_D$ 極低時，則與抗原結合的 $K_D$ 比與非特異性抗原結合之 $K_D$ 低的量可為至少10,000倍(亦即抗體為高度特異性)。

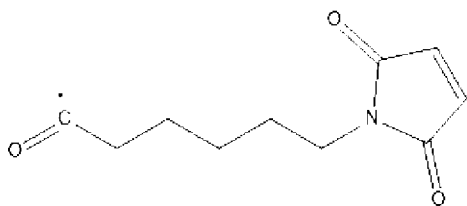
【0104】 如本文所用，術語「 $K_D$ 」(M)係指特定抗體-抗原相互作用之解離平衡常數。如本文所用，親和力與 $K_D$ 反相關，即更高親和力意欲指更低 $K_D$ ，且更低親和力意欲指更高 $K_D$ 。

【0105】 術語「ADC」係指抗體藥物結合物，其在本發明之情形下係指抗PD-L1抗體，如本申請案中所描述其與藥物部分(例如MMAE或MMAF)耦合。

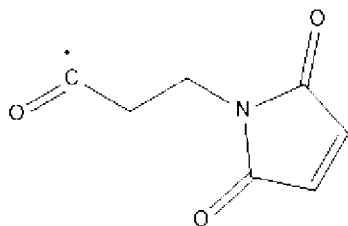
【0106】 縮寫「vc」及「val-cit」係指二肽連接子纈胺酸-瓜胺酸。

【0107】 縮寫VKG係指三肽連接子纈胺酸-離胺酸-甘胺酸。

【0108】 縮寫「MC」係指延伸子順丁烯二醯亞胺己醯基：



【0109】 縮寫「MP」係指延伸子順丁烯二醯亞胺丙醯基：



【0110】 如本文所用，「PEG單元」為包含重複伸乙基-氧基子單元(PEG或PEG子單元)且可為多分散、單分散或離散(亦即具有離散數目之伸乙基-氧基子單元)的有機部分。多分散PEG為各尺寸及分子量之異質混合物，然而單分散PEG通常自異質混合物純化且因此提供單一鏈長及分子量。較佳PEG單元包含離散PEG，即以逐步方式且不經由聚合過程合成之化合物。離散PEG提供具有有限定及指定鏈長之單一分子。

【0111】 本文所提供之PEG單元包含一或多個聚乙二醇鏈，其各包含一或多個彼此共價附接之伸乙基氧基子單元。聚乙二醇鏈可例如以直線、分支或星形組態連接在一起。通常，在併入喜樹鹼結合物之前聚乙二醇鏈中之至少一者在一端處衍生，該端之烷基部分經親電子基團取代以與亞甲基胺基甲酸酯單元(亦即表示R之個例)之胺基甲酸酯氮共價附接。通常，各聚乙二醇鏈中不涉及與連接子單元之其餘部分共價附接的末端伸乙基氧基子單元經PEG封端單元修飾，該PEG封端單元通常視情況經烷基(諸如-CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H)取代。較佳PEG單元具有單一聚乙二醇鏈，該單一聚乙二醇鏈具有2至24個串聯共價附接且在一端處用PEG封端單元封端之-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-子單元。

【0112】 「癌症」係指特徵為異常細胞在體內不受控生長之廣泛多種疾病群。「癌症」或「癌症組織」可包括腫瘤。不受調控細胞分裂及生長導致形成侵入鄰近組織且亦可經由淋巴系統或血流轉移至身體之遠端部

分的惡性腫瘤。在轉移後，遠端腫瘤可稱為「來源於」轉移前腫瘤。

【0113】術語「抗體依賴性細胞毒性」或ADCC為一種誘導細胞死亡之機制，其取決於經抗體包覆之目標細胞與具有裂解活性之免疫細胞(亦稱為效應細胞)之相互作用。此類效應細胞包括自然殺手細胞、單核球/巨噬細胞及嗜中性白血球。效應細胞經由其抗原組合位點附接至與目標細胞結合之Ig之Fc效應子域。經抗體包覆之目標細胞之死亡由於效應細胞活性而發生。

【0114】術語「抗體依賴性細胞吞噬作用」或ADCP係指藉由與Ig之Fc效應子域結合之吞噬免疫細胞(例如巨噬細胞、嗜中性白血球及樹突狀細胞)而使經抗體包覆之細胞完整或部分內化的過程。

【0115】術語「補體依賴性細胞毒性」或CDC係指一種誘導細胞死亡之機制，其中目標結合抗體之Fc效應子域活化在目標細胞膜中之孔形成中達到頂點之一系列酶促反應。通常，抗原-抗體複合物(諸如經抗體包覆之目標細胞上之抗原-抗體複合物)結合且活化補體組分C1q，該補體組分C1q轉而活化引起目標細胞死亡之補體級聯。補體之活化亦可藉由結合白細胞上之補體受體(例如CR3)而引起有助於ADCC之補體組分沈積於目標細胞表面上。

【0116】「細胞生長抑制作用」係指抑制細胞增殖。「細胞生長抑制劑」係指對細胞具有細胞生長抑制作用，由此抑制特定子集之細胞的生長及/或擴增之試劑。細胞生長抑制劑可與抗體結合或與抗體組合投與。

【0117】個體之「治療」或「療法」係指對個體進行之任何類型之介入或過程，或向個體投與活性劑，目標為逆轉、緩解、改善、抑制、減緩或防止與疾病相關之症狀、併發症、病狀或生物化學標誌的發作、進

展、發展、嚴重程度或復發。在一些實施例中，疾病為癌症。

**【0118】** 「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括(但不限於)脊椎動物，諸如非人類靈長類動物、羊、狗以及嚙齒動物，諸如小鼠、大鼠及天竺鼠。在一些實施例中，個體為人類。術語「個體(subject)」及「患者」及「個體(individual)」在本文中可互換使用。

**【0119】** 藥物或治療劑之「有效量」或「治療有效量」或「治療有效劑量」為藥物在單獨或與另一治療劑組合使用時，保護個體避免疾病發作或促進疾病消退的任何量，疾病消退藉由以下證明：疾病症狀之嚴重程度降低、疾病無症狀期之頻率及持續時間增加或預防由疾病病痛引起之損傷或殘疾。治療劑促進疾病消退之能力可使用熟習此項技術者已知的多種方法評估，諸如在臨床試驗期間在人類個體中評估、在預測人體內之功效的動物模型系統中評估或藉由在活體外分析中分析試劑活性評估。

**【0120】** 藉助於治療腫瘤之實例，相對於未經治療個體(例如一或多名未經治療個體)而言在經治療個體(例如一或多名經治療個體)中治療有效量之抗癌劑抑制細胞生長或腫瘤生長至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%。在一些實施例中，相對於未經治療個體(例如一或多名未經治療個體)而言在經治療個體(例如一或多名經治療個體)中治療有效量之抗癌劑抑制細胞生長或腫瘤生長100%。

**【0121】** 在本發明之其他實施例中，可觀測到腫瘤消退且繼續至少約20天、至少約30天、至少約40天、至少約50天或至少約60天之時間

段。

【0122】 治療有效量之藥物(例如抗PD-L1抗體藥物結合物)包括「預防有效量」，其為當單獨或與抗癌劑組合向具有發展癌症之風險或遭受癌症之復發的個體(例如患有惡化前病狀之個體)投與時，抑制癌症之發展或復發的藥物之任何量。在一些實施例中，預防有效量完全地阻止癌症之發展或復發。「抑制」癌症之發展或復發意謂降低癌症之發展或復發的可能性或完全地阻止癌症之發展或復發。

【0123】 如本文所用，「低於治療劑量」意指低於單獨投與用於治療過度增殖性疾病(例如癌症)時治療化合物之常用或典型劑量的治療化合物(例如抗PD-L1抗體藥物結合物)之劑量。

【0124】 「免疫相關反應模式」係指用藉由誘導癌症特異性免疫反應或藉由改良原生免疫過程產生抗腫瘤作用之免疫治療劑治療的癌症患者中通常觀測到的臨床反應模式。此反應模式特徵為在腫瘤負荷之最初增加或新病灶出現(其在傳統化學治療劑的評估中將歸類為疾病進展且將與藥物失效同義)之後的有益治療作用。因此，免疫治療劑之適當評估可能需要長期監測此等試劑對目標疾病之作用。

【0125】 舉例而言，「抗癌劑」促進個體內之癌症消退。在一些實施例中，治療有效量之藥物促進癌症消退至消除癌症之點。「促進癌症消退」意謂投與有效量的單獨或與抗癌劑組合的藥物，使得腫瘤生長或尺寸減小、腫瘤壞死、至少一種疾病症狀的嚴重程度降低、無疾病症狀期的頻率及持續時間增加，或防止由於疾病病痛而損傷或失能。另外，關於治療之術語「有效」及「效用」包括藥理學效用及生理學安全性兩者。藥理學效用係指藥物促進患者之癌症消退之能力。生理學安全性係指由投與藥物

引起的毒性水準或細胞、器官及/或生物體水準下之其他不良生理學作用(副作用)。

【0126】 「持續反應」係指在停止治療後，對減少腫瘤生長之持續作用。舉例而言，與投與階段開始時之尺寸相比，腫瘤尺寸可保持相同或更小。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同或至少為治療持續時間之1.5、2.0、2.5或3倍長之持續時間。

【0127】 如本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有目標病灶消失；「部分反應」或「PR」係指以基線SLD作為參考，目標病灶之最長直徑之總和(SLD)降低至少30%；及「穩定疾病」或「SD」係指以治療開始時之最小SLD作為參考，目標病灶既未充分收縮至認定為PR，亦未充分增加至認定為PD。

【0128】 如本文所用，「無進展存活期」或「PFS」係指治療期間及治療之後之時長，在此期間所治療之疾病(例如癌症)不會惡化。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間量，以及患者經歷穩定疾病之時間量。

【0129】 如本文所用，「總反應率」或「ORR」係指完全反應(CR)率與部分反應(PR)率之總和。

【0130】 如本文所用，「總存活期」或「OS」係指可能在特定持續時間之後存活之組中個體之百分比。

【0131】 片語「醫藥學上可接受」指示物質或組合物必須與包含調配物之其他成分及/或正用其治療之哺乳動物化學上及/或毒理學上相容。

【0132】 如本文所用，片語「醫藥學上可接受之鹽」係指醫藥學上可接受之本發明之化合物的有機或無機鹽。例示性鹽包括(但不限於)硫酸

鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽(「甲磺酸鹽」)、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸(亦即4,4'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸))鹽、鹼金屬(例如鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽及銨鹽。醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為使母化合物上之電荷穩定的任何有機或無機部分。此外，醫藥學上可接受之鹽在其結構中可具有超過一個帶電原子。多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽的部分之個例可具有多個相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

**【0133】** 「投與(Administering/administration)」係指使用熟習此項技術者已知之多種方法及遞送系統中之任一者向個體物理引入治療劑。抗PD-L1抗體藥物結合物之例示性投與途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊椎或其他非經腸投與途徑，例如藉由注射或輸注(例如靜脈內輸注)。如本文所用，片語「非經腸投與」意謂除經腸及局部投與之外的投與模式(通常藉由注射)，且包括(但不限於)靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。治療劑可經由非非經腸途徑或經口投與。其他非非經腸途徑包括局部、表皮或經黏膜投與途徑，例如鼻內、經陰道、經

直腸、舌下或局部。投與亦可例如執行一次、複數及/或經一或多個延長之週期。

【0134】 在本文中可互換使用之術語「基線」或「基線值」可指投與療法(例如如本文所描述之抗PD-L1抗體藥物結合物)之前或在開始投與療法時症狀之量測或表徵。可將基線值與參考值相比以便確定本文所涵蓋之PD-L1相關疾病(例如癌症)之症狀的減輕或改善。在本文中可互換使用之術語「參考」或「參考值」可指在投與療法(例如如所描述之抗PD-L1抗體藥物結合物)之後症狀之量測或表徵。在劑量方案或治療週期期間或在完成劑量方案或治療週期時可量測參考值一或多次。「參考值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一系列值；平均值；中位值；均值；或相比於基線值之值。

【0135】 相似地，「基線值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一系列值；平均值；中位值；均值；或相比於基線值之值。參考值及/或基線值可獲自一個個體、獲自兩個不同個體或獲自一組個體(例如兩個、三個、四個、五個或五個以上個體之組)。

【0136】 如本文所用，術語「單一療法」意謂抗PD-L1抗體藥物結合物為在治療週期期間向個體投與之唯一抗癌劑。然而，可向個體投與其他治療劑。舉例而言，向患有癌症之個體投與以治療與癌症相關之症狀而非潛在癌症本身(包括例如發炎、疼痛、體重減輕及全身不適)之抗炎劑或其他試劑可在單一療法之時間段期間投與。

【0137】 如本文所用，「不良事件」(AE)為與醫學治療之使用相關之任何不利且一般不希望或不合意的跡象(包括異常實驗室研究結果)、症狀或疾病。醫學治療可具有一或多個相關AE且各AE可具有相同或不同的

嚴重程度水準。提及能夠「改變不良事件」之方法意謂降低與不同治療方案之使用相關之一或多個AE的發生率及/或嚴重程度的治療方案。

【0138】如本文所用，「嚴重不良事件」或「SAE」為符合以下準則中之一者的不良事件：

- 為致死性或危及生命的，如嚴重不良事件之定義中所使用，「危及生命」係指其中患者在事件時具有死亡風險的事件；其並不指若更嚴重則假設可能已造成死亡之事件。

- 導致持續或顯著殘疾/失能

- 構成先天性異常/出生缺陷

- 為醫學上顯著的，亦即定義為危及患者或可能需要醫學或手術介入以防止上文所列之結果中之一者的事件。在決定AE是否為「醫學上顯著」中必須執行醫學及科學判斷

- 需要住院病人住院或延長現有住院，不包括以下：1)潛在疾病之常規治療或監測，不與病狀中之任何退化相關；2)對預先存在病狀之選擇性或預規劃治療，病狀與根據研究之指示不相關且自對知情同意書進行簽名尚未惡化；及3)在不存在患者之一般病狀之任何退化下的社會原因及暫時護理。

【0139】應瞭解替代物(例如「或」)之使用意謂替代物之一者、兩者或其任何組合。應理解如本文所用，不定冠詞「一(a/an)」係指任何所敘述或列舉之組分的「一或多者」。

【0140】術語「約」或「基本上包含」係指如藉由一般熟習此項技術者所確定，在特定值或組合物之可接受誤差範圍內之值或組合物，其將部分地取決於如何量測或確定值或組合物，亦即量測系統之侷限性。舉例

而言，「約」或「基本上包含」可意謂根據此項技術中之實踐在1或超過1個標準差內。或者，「約」或「基本上包含」可意謂至多20%之範圍。此外，尤其在生物系統或方法方面，術語可意謂值之至多一個數量級或至多5倍。當特定值或組合物提供於本申請案及申請專利範圍中時，除非另外陳述，否則「約」或「基本上包含」之含義應假設為在特定值或組合物之可接受的誤差範圍內。

**【0141】** 本文中，對「約」一個值或參數之提及包括(及描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，提及「約X」之描述涵蓋且描述「X」。

**【0142】** 如本文所描述，除非另有指示，否則任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括在所列舉範圍內之任何整數值及(在適當時)其分數(諸如整數之十分之一及百分之一)。

**【0143】** 在以下分章節中進一步詳細描述本發明之各個態樣。

## II. 綜述

**【0144】** 本發明提供特異性結合PD-L1之抗體及ADC。本發明部分地基於以下發現：以PD-L1為目標之抗體藥物結合物(包括MMAE抗體藥物結合物及喜樹鹼抗體藥物結合物)在殺死表現PD-L1+之細胞時尤其有效。已展示PD-L1在多種癌症中表現，包括黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌及子宮頸癌。

## III. 目標分子

**【0145】** 除非另有指示，否則PD-L1係指人類PD-L1。例示性人類蛋白序列指定為UniProt ID NO. Q9NZQ7。

#### IV. 本發明之抗體

【0146】 先前，已在無序列修飾之情況下將已用於治療癌症之所選抗體與細胞毒性劑結合，以產生抗體藥物結合物(ADC)。通常已在殺死腫瘤細胞時，證明此等ADC有效或比非結合抗體更有效。過去若在製備ADC之過程期間考慮修飾抗體，則可能有些修飾可以增加抗體之結合親和力或提高抗體作用，諸如ADCC。然而，已發現至少在一些情形中，藉由例如降低其結合親和力或減小其ADCC活性來修飾或調整ADC抗體，結果使得該ADC具有比帶有未經修飾抗體之ADC改進之效力。其中一些實例包括具有抗PD-L1抗體(諸如Ab1)之ADC，其出人意料地藉由修飾抗體而最佳化，例如減小其結合親和力。舉例而言，在一些情況下，當抗體與細胞毒性劑結合之結合親和力減小時，抗PD-L1 ADC在活體外殺死腫瘤細胞時更有效。在另一實例中，在一些情況下，當抗體與細胞毒性劑結合之結合親和力減小時，抗PD-L1 ADC可以在活體外及活體內更有效殺死腫瘤細胞。

【0147】 本發明提供結合PD-L1之抗體，諸如人類化抗體，其中結合親和力在3 nM與300 nM之間。在一些實施例中，本文所描述的抗體可與PD-L1結合，其中 $K_D$ 在約3 nM與300 nM之間(例如約3 nM至約275 nM、約3 nM至約250 nM、約3 nM至約225 nM、約3 nM至約200 nM、約3 nM至約175 nM、約3 nM至約150 nM、約3 nM至約125 nM、約3 nM至約100 nM、約3 nM至約90 nM、約3 nM至約80 nM、約3 nM至約70 nM、約3 nM至約60 nM、約3 nM至約50 nM、約3 nM至約40 nM、約3 nM至約30 nM、約3 nM至約20 nM、約3 nM至約10 nM、約10 nM至約300 nM、約10 nM至約275 nM、約10 nM至約250 nM、約10 nM至約225

nM、約10 nM至約200 nM、約10 nM至約175 nM、約10 nM至約150 nM、約10 nM至約125 nM、約10 nM至約100 nM、約10 nM至約90 nM、約10 nM至約80 nM、約10 nM至約70 nM、約10 nM至約60 nM、約10 nM至約50 nM、約10 nM至約40 nM、約10 nM至約30 nM、約10 nM至約20 nM、約20 nM至約300 nM、約20 nM至約275 nM、約20 nM至約250 nM、約20 nM至約225 nM、約20 nM至約200 nM、約20 nM至約175 nM、約20 nM至約150 nM、約20 nM至約125 nM、約20 nM至約100 nM、約20 nM至約90 nM、約20 nM至約80 nM、約20 nM至約70 nM、約20 nM至約60 nM、約20 nM至約50 nM、約20 nM至約40 nM、約20 nM至約30 nM、約30 nM至約300 nM、約30 nM至約275 nM、約30 nM至約250 nM、約30 nM至約225 nM、約30 nM至約200 nM、約30 nM至約175 nM、約30 nM至約150 nM、約30 nM至約125 nM、約30 nM至約100 nM、約30 nM至約90 nM、約30 nM至約80 nM、約30 nM至約70 nM、約30 nM至約60 nM、約30 nM至約50 nM、約30 nM至約40 nM、約40 nM至約300 nM、約40 nM至約275 nM、約40 nM至約250 nM、約40 nM至約225 nM、約40 nM至約200 nM、約40 nM至約175 nM、約40 nM至約150 nM、約40 nM至約125 nM、約40 nM至約100 nM、約40 nM至約90 nM、約40 nM至約80 nM、約40 nM至約70 nM、約40 nM至約60 nM、約40 nM至約50 nM、約50 nM至約300 nM、約50 nM至約275 nM、約50 nM至約250 nM、約50 nM至約225 nM、約50 nM至約200 nM、約50 nM至約175 nM、約50 nM至約150 nM、約50 nM至約125 nM、約50 nM至約100 nM、約50 nM至約90 nM、約50 nM至約80 nM、約50 nM至約70 nM、約50 nM至約60 nM、約60 nM至約300 nM、約60

nM至約275 nM、約60 nM至約250 nM、約60 nM至約225 nM、約60 nM至約200 nM、約60 nM至約175 nM、約60 nM至約150 nM、約60 nM至約125 nM、約60 nM至約100 nM、約60 nM至約90 nM、約60 nM至約80 nM、約60 nM至約70 nM、約70 nM至約300 nM、約70 nM至約275 nM、約70 nM至約250 nM、約70 nM至約225 nM、約70 nM至約200 nM、約70 nM至約175 nM、約70 nM至約150 nM、約70 nM至約125 nM、約70 nM至約100 nM、約70 nM至約90 nM、約70 nM至約80 nM、約80 nM至約300 nM、約80 nM至約275 nM、約80 nM至約250 nM、約80 nM至約225 nM、約80 nM至約200 nM、約80 nM至約175 nM、約80 nM至約150 nM、約80 nM至約125 nM、約80 nM至約100 nM、約80 nM至約90 nM、約90 nM至約300 nM、約90 nM至約275 nM、約90 nM至約250 nM、約90 nM至約225 nM、約90 nM至約200 nM、約90 nM至約175 nM、約90 nM至約150 nM、約90 nM至約125 nM、約90 nM至約100 nM、約100 nM至約300 nM、約100 nM至約275 nM、約100 nM至約250 nM、約100 nM至約225 nM、約100 nM至約200 nM、約100 nM至約175 nM、約100 nM至約150 nM、約100 nM至約125 nM、約125 nM至約300 nM、約125 nM至約275 nM、約125 nM至約250 nM、約125 nM至約225 nM、約125 nM至約200 nM、約125 nM至約175 nM、約125 nM至約150 nM、約150 nM至約300 nM、約150 nM至約275 nM、約150 nM至約250 nM、約150 nM至約225 nM、約150 nM至約200 nM、約150 nM至約175 nM、約175 nM至約300 nM、約175 nM至約275 nM、約175 nM至約250 nM、約175 nM至約225 nM、約175 nM至約200 nM、約200 nM至約300 nM、約200 nM至約275 nM、約200 nM至約250 nM、約200 nM至約225

nM、約225 nM至約300 nM、約225 nM至約275 nM、約225 nM至約250 nM、約250 nM至約300 nM、約250 nM至約275 nM或約275 nM至約300 nM) (例如如藉由生物膜層干涉量測術(BLI)在磷酸鹽緩衝鹽水中所量測)。

【0148】 在一些實施例中，結合親和力為單價結合親和力。在一些實施例中，此等抗體為完全人類抗PD-L1抗體Ab1之點突變體。Ab1由SEQ ID NO: 3-5及SEQ ID NO: 6-8之CDR區、SEQ ID NO:1及2之可變區及SEQ ID NO: 86及87之重鏈及輕鏈定義。在進一步實施例中，點突變存在於CDR區中。在一些實施例中，點突變體展現相比於Ab1而言減小的結合親和力及/或增加之細胞毒性及/或內化速率。在一些實施例中，在活體外點突變體展現減少的結合親和力及增加之細胞毒性。在一些實施例中，在活體內點突變體展現減小之結合親和力及增加之細胞毒性。在一些實施例中，點突變體在活體外及活體內均展現減小結合親和力及增加之細胞毒性。在一些實施例中，點突變體在活體外展現減小之結合親和力及增加之內化速率。在一些實施例中，點突變體在活體內展現減小之結合親和力及增加之內化速率。在一些實施例中，點突變體在活體外及活體內均展現減小結合親和力及增加之內化速率。

【0149】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體在SEQ ID NO. 3-5之重鏈CDR及SEQ ID NO. 6-8之輕鏈CDR的六個CDR之組中可具有總共一或兩個胺基酸取代，且與PD-L1結合，其中 $K_D$ 在3 nM與300 nM之間。在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體在SEQ ID NO. 3-5之重鏈CDR及SEQ ID NO. 6-8之輕鏈CDR的六個CDR之組中可具有一個胺基酸取代，且與PD-L1結合，其中 $K_D$ 在3 nM與300 nM之間。

【0150】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體可具有在SEQ ID NO: 3中有一個胺基取代基之重鏈CDR1、SEQ ID NO: 4之重鏈CDR2、SEQ ID NO: 5之重鏈CDR3、SEQ ID NO: 6之輕鏈CDR1、SEQ ID NO: 7之輕鏈CDR2及SEQ ID NO: 8之輕鏈CDR3，且與PD-L1結合，其中 $K_D$ 在3 nM與300 nM之間。在一些實施例中，SEQ ID NO: 3中之一個胺基酸取代係在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成丙胺酸的胺基酸取代。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成絲胺酸的胺基酸取代。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成甘胺酸之胺基酸取代。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成蘇胺酸之胺基酸取代。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成纈胺酸之胺基酸取代。在一些實施例中，在SEQ ID NO: 3之胺基酸位置2處之一個胺基酸取代為酪胺酸取代成半胱胺酸之胺基酸取代。

【0151】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體與糖基化及非糖基化PD-L1兩者結合，其中 $K_D$ 在3 nM與300 nM之間(或本文所描述的此範圍之任何子範圍)。

【0152】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體相比於Ab1具有增加之(例如至少5%增加、至少10%增加、至少20%增加、至少30%增加、至少40%增加、至少50%增加、至少60%增加、至少70%增加、至少80%增加、至少90%增加、至少100%增加、至少120%增加、至少140%增加、至少160%增加、至少180%增加、至少200%增加、至少

220%增加、至少240%增加、至少260%增加、至少280%增加、至少300%增加、或在5%增加與300%增加之間、在5%增加與280%增加之間、在5%增加與260%增加之間、在5%增加與240%增加之間、在5%增加與220%增加之間、在5%增加與200%增加之間、在5%增加與180%增加之間、在5%增加與160%增加之間、在5%增加與140%增加之間、在5%增加與120%增加之間、在5%增加與100%增加之間、在5%增加與80%增加之間、在5%增加與60%增加之間、在5%增加與40%增加之間、在5%增加與20%增加之間、在5%增加與10%增加之間、在10%增加與300%增加之間、在10%增加與280%增加之間、在10%增加與260%增加之間、在10%增加與240%增加之間、在10%增加與220%增加之間、在10%增加與200%增加之間、在10%增加與180%增加之間、在10%增加與160%增加之間、在10%增加與140%增加之間、在10%增加與120%增加之間、在10%增加與100%增加之間、在10%增加與80%增加之間、在10%增加與60%增加之間、在10%增加與40%增加之間、在10%增加與20%增加之間、在20%增加與300%增加之間、在20%增加與280%增加之間、在20%增加與260%增加之間、在20%增加與240%增加之間、在20%增加與220%增加之間、在20%增加與200%增加之間、在20%增加與180%增加之間、在20%增加與160%增加之間、在20%增加與140%增加之間、在20%增加與120%增加之間、在20%增加與100%增加之間、在20%增加與80%增加之間、在20%增加與60%增加之間、在20%增加與40%增加之間、在40%增加與300%增加之間、在40%增加與280%增加之間、在40%增加與260%增加之間、在40%增加與240%增加之間、在40%增加與220%增加之間、在40%增加與200%增加之間、在40%增加與180%增加

之間、在40%增加與160%增加之間、在40%增加與140%增加之間、在40%增加與120%增加之間、在40%增加與100%增加之間、在40%增加與80%增加之間、在40%增加與60%增加之間、在60%增加與300%增加之間、在60%增加與280%增加之間、在60%增加與260%增加之間、在60%增加與240%增加之間、在60%增加與220%增加之間、在60%增加與200%增加之間、在60%增加與180%增加之間、在60%增加與160%增加之間、在60%增加與140%增加之間、在60%增加與120%增加之間、在60%增加與100%增加之間、在60%增加與80%增加之間、在80%增加與300%增加之間、在80%增加與280%增加之間、在80%增加與260%增加之間、在80%增加與240%增加之間、在80%增加與220%增加之間、在80%增加與200%增加之間、在80%增加與180%增加之間、在80%增加與160%增加之間、在80%增加與140%增加之間、在80%增加與120%增加之間、在80%增加與100%增加之間、在100%增加與300%增加之間、在100%增加與280%增加之間、在100%增加與260%增加之間、在100%增加與240%增加之間、在100%增加與220%增加之間、在100%增加與200%增加之間、在100%增加與180%增加之間、在100%增加與160%增加之間、在100%增加與140%增加之間、在100%增加與120%增加之間、在120%增加與300%增加之間、在120%增加與280%增加之間、在120%增加與260%增加之間、在120%增加與240%增加之間、在120%增加與220%增加之間、在120%增加與200%增加之間、在120%增加與180%增加之間、在120%增加與160%增加之間、在120%增加與140%增加之間、在140%增加與300%增加之間、在140%增加與280%增加之間、在140%增加與260%增加之間、在140%增加與240%增加之間、在140%增加與

220%增加之間、在140%增加與200%增加之間、在140%增加與180%增加之間、在140%增加與160%增加之間、在160%增加與300%增加之間、在160%增加與280%增加之間、在160%增加與260%增加之間、在160%增加與240%增加之間、在160%增加與220%增加之間、在160%增加與200%增加之間、在160%增加與180%增加之間、在180%增加與300%增加之間、在180%增加與280%增加之間、在180%增加與260%增加之間、在180%增加與240%增加之間、在180%增加與220%增加之間、在180%增加與200%增加之間、在200%增加與300%增加之間、在200%增加與280%增加之間、在200%增加與260%增加之間、在200%增加與240%增加之間、在200%增加與220%增加之間、在220%增加與300%增加之間、在220%增加與280%增加之間、在220%增加與260%增加之間、在220%增加與240%增加之間、在240%增加與300%增加之間、在240%增加與280%增加之間、在240%增加與260%增加之間、在260%增加與300%增加之間、在260%增加與280%增加之間或在280%增加與300%增加之間) PD-L1+細胞之活體外及/或活體內細胞毒性。

【0153】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體因PD-L1+細胞相比於Ab1具有增加之(例如至少5%增加、至少10%增加、至少20%增加、至少30%增加、至少40%增加、至少50%增加、至少60%增加、至少70%增加、至少80%增加、至少90%增加、至少100%增加、至少120%增加、至少140%增加、至少160%增加、至少180%增加、至少200%增加、至少220%增加、至少240%增加、至少260%增加、至少280%增加、至少300%增加或在5%增加與300%增加之間(或在本文所描述的此範圍之任何子範圍))細胞內化速率。

【0154】 在一些實施例中，在向哺乳動物投與後本文所提供之抗PD-L1抗體相比於Ab1具有增加之(例如至少5%增加、至少10%增加、至少20%增加、至少30%增加、至少40%增加、至少50%增加、至少60%增加、至少70%增加、至少80%增加、至少90%增加、至少100%增加、至少120%增加、至少140%增加、至少160%增加、至少180%增加、至少200%增加、至少220%增加、至少240%增加、至少260%增加、至少280%增加、至少300%增加或在5%增加與300%增加之間(或本文所描述的此範圍之任何子範圍))免疫細胞浸潤。

【0155】 在一些實施例中，在向哺乳動物投與後本文所提供之抗PD-L1抗體相比於Ab1具有增加之(例如至少5%增加、至少10%增加、至少20%增加、至少30%增加、至少40%增加、至少50%增加、至少60%增加、至少70%增加、至少80%增加、至少90%增加、至少100%增加、至少120%增加、至少140%增加、至少160%增加、至少180%增加、至少200%增加、至少220%增加、至少240%增加、至少260%增加、至少280%增加、至少300%增加或在5%增加與300%增加之間(或在本文所描述的此範圍之任何子範圍))發炎性細胞介素產生(例如本文所描述的細胞介素中任一者之一或多者)。

【0156】 在一些實施例中，本文所提供之抗PD-L1抗體因PD-L1+細胞相比於Ab1具有增加之(例如至少5%增加、至少10%增加、至少20%增加、至少30%增加、至少40%增加、至少50%增加、至少60%增加、至少70%增加、至少80%增加、至少90%增加、至少100%增加、至少120%增加、至少140%增加、至少160%增加、至少180%增加、至少200%增加、至少220%增加、至少240%增加、至少260%增加、至少280%增加、至少

300%增加或在5%增加與300%增加之間(或在本文所描述的此範圍之任何子範圍))細胞內分解。

【0157】 在一些實施例中，在向哺乳動物投與後本文所提供之抗PD-L1抗體相比於Ab1在嗜中性白血球及/或血小板數方面變化小於10%(例如變化小於8%、變化小於6%、變化小於4%、變化小於2%或變化小於1%)。

【0158】 本發明之PD-L1抗體之結合親和力(亦即解離常數， $K_D$ )較佳高於Ab1之結合親和力。較佳PD-L1抗體與相同抗原決定基結合及/或與Ab1競爭與人類PD-L1結合。在一實施例中，本發明之PD-L1抗體之結合親和力大於2.7 nM。在又一實施例中，本發明之PD-L1抗體之單價結合親和力大於2.7 nM。在另一實施例中， $k_{\text{結合}}$ (或啟動速率)小於Ab1之 $k_{\text{結合}}$ 。在又一實施例中， $k_{\text{結合}}$ 小於 $5.5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 。在另一實施例中， $k_{\text{解離}}$ (或斷開速率)小於Ab1之 $k_{\text{解離}}$ 。在又一實施例中， $k_{\text{解離}}$ 大於 $1.50 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$ 。

【0159】 本發明之抗PD-L1抗體亦可依據其與PD-L1(例如人類PD-L1)之結合親和力描述或指定。在一些實施例中，較佳結合親和力包括解離常數或 $K_D$ 大於2.7 nM、5 nM、6 nM、7 nM、8 nM、9 nM、10 nM、15 nM、20 nM、25 nM、30 nM、40 nM、50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、110 nM、120 nM、130 nM、140 nM、150 nM、200 nM、250 nM、300 nM、400 nM或500 nM之結合親和力。在一些實施例中，較佳PD-L1抗體之結合親和力在3 nM與300 nM、3 nM與200 nM、3 nM與100 nM、3 nM與50 nM、3 nM與40 nM、3 nM與20 nM、3 nM與15 nM、5 nM與300 nM及5 nM與15 nM之間。在一些實施例中，較佳PD-L1抗體之結合親和力比Ab1之結合親和力大至少2倍、3

倍、3.7倍、4倍或5倍。在一些上述實施例中，結合親和力為單價結合親和力。

【0160】 在一些實施例中，本發明之抗PD-L1抗體之結合為pH依賴性，從而抗體在整個pH梯度中顯示差異性結合。在一些實施例中，抗PD-L1抗體在約4之pH與約10之pH之間顯示最大結合。在一些實施例中，最大結合在約6之pH與約9之pH之間。在一些實施例中，最大結合在約6.5之pH與約8之pH之間。

【0161】 如在動物模型或臨床試驗中於培養物中繁殖癌細胞時所展示本發明之較佳抗體抑制癌症(例如細胞生長、轉移至生物體及/或生物體之致死性)。動物模型可藉由將表現PD-L1之人類腫瘤細胞株植入適當免疫缺陷啮齒動物病毒株(例如無胸腺裸鼠或SCID小鼠)中形成。此等腫瘤細胞株可在免疫缺陷啮齒動物宿主中藉由皮下注射以實體腫瘤形式建立或藉由靜脈內注射以多發性腫瘤形式建立。

【0162】 在宿主內建立之後，此等腫瘤模型可應用於如實例中所描述評估抗PD-L1抗體或其結合形式之治療功效。

【0163】 通常，本發明之抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物結合PD-L1 (例如人類PD-L1)且發揮對惡性細胞(諸如癌細胞)之細胞生長抑制及細胞毒性作用。得到與未經處理細胞相比存活率減小50%所需要的濃度或x50或IC<sub>50</sub>為量測抗PD-L1抗體及/或抗PD-ADC之細胞毒性之一種方法。本發明之較佳抗體及/或ADC展示與Ab1抗體及/或ADC之細胞毒性及x50相比增加的細胞毒性及x50。在一實施例中，本發明之與vcMMAE結合的抗PD-L1抗體在BXPC3細胞株中展現在10 ng/mL與30 ng/mL之間或在15 ng/mL與25 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發

明之與vcMMAE結合的抗PD-L1抗體在MDA-MB-231細胞株中展現在15 ng/mL與55 ng/mL之間或在20 ng/mL與50 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發明之與vcMMAE結合的抗PD-L1抗體在KARPAS 299細胞株中展現在1 ng/mL與7 ng/mL之間或在2 ng/mL與5 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發明之與vcMMAE結合的抗PD-L1抗體在L540CY細胞株中展現在15 ng/mL與40 ng/mL之間或在20 ng/mL與35 ng/mL之間的x50。在一實施例中，本發明之與喜樹鹼結合的抗PD-L1抗體在BXPC3細胞株中展現在12 ng/mL與70 ng/mL之間或在15 ng/mL與65 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發明之與喜樹鹼結合的抗PD-L1抗體在MDA-MB-231細胞株中展現在3 ng/mL與20 ng/mL之間或在5 ng/mL與17 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發明之與喜樹鹼結合的抗PD-L1抗體在KARPAS 299細胞株中展現在1 ng/mL與18 ng/mL之間或在3 ng/mL與15 ng/mL之間的x50。在另一實施例中，本發明之與喜樹鹼結合的抗PD-L1抗體在L540CY細胞株中展現在1 ng/mL與20 ng/mL之間或在1 ng/mL與15 ng/mL之間的x50。

【0164】通常，本發明之抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物內化至細胞(諸如癌細胞)中。一種量測內化之方法為利用在基於細胞之分析中在內化後發出螢光信號的pH敏感抗體結合物。抗體之此總內化可藉由螢光信號隨時間推移之曲線下面積(或AUC)來定量。FabFluor (IncuCyte®)內化分析可用於此定量。本發明之較佳抗體及/或ADC展示與Ab1及/或ADC之總內化相比增加的總內化。在一實施例中，本發明之抗PD-L1抗體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在9%與155%之間。在另一實施例中，如在786-O細胞株中所測試，本發明之抗PD-L1抗

體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在40%與130%之間或在40%與50%之間。在另一實施例中，如在A375細胞株中所測試，本發明之抗PD-L1抗體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在90%與100%之間或在90%與95%之間。在另一實施例中，如在BXPC3細胞株中所測試，本發明之抗PD-L1抗體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在85%與155%之間或在85%與90%之間。在另一實施例中，如在ES-2細胞株中所測試，本發明之抗PD-L1抗體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在9%與40%之間或在9%與13%之間。在另一實施例中，如在MDA-MB-231細胞株中所測試，本發明之抗PD-L1抗體或ADC展現相對於Ab1之AUC而言AUC之增加在75%與145%之間或在75%與80%之間。

【0165】 本發明之抗PD-L1抗體較佳為單株抗體且可為多特異性抗體、人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表現文庫產生之片段及任何上述者之PD-L1結合片段。在一些實施例中，本發明之抗PD-L1抗體特異性結合PD-L1。本發明之免疫球蛋白分子可為免疫球蛋白分子之任何類型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類別。在一實施例中，本發明之抗PD-L1抗體屬於IgG1型。

【0166】 在本發明之某些實施例中，抗PD-L1抗體為如本文所描述之抗原結合片段(例如人類抗原結合片段)且包括(但不限於)Fab、Fab'及F(ab')<sub>2</sub>、Fd、單鏈Fvs (scFv)、單鏈抗體、二硫鍵連接的Fvs (sdFv)及包含V<sub>L</sub>或V<sub>H</sub>域之片段。抗原結合片段(包括單鏈抗體)可包含單獨或與以下之全部或一部分組合的可變區：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL域。本

發明中亦包括包含可變區與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL域之任何組合的抗原結合片段。在一些實施例中，抗PD-L1抗體或其抗原結合片段為人類、鼠類(例如小鼠及大鼠)、驢、羊、兔子、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞。

【0167】 本發明之抗PD-L1抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或具有更高多特異性。多特異性抗體可對PD-L1之不同抗原決定基具有特異性，或可對PD-L1以及異源蛋白均具有特異性。參見例如PCT公開案WO 93/17715；WO 92/08802；WO 91/00360；WO 92/05793；Tutt, 等人, 1991, J. Immunol. 147:60 69；美國專利第4,474,893號；第4,714,681號；第4,925,648號；第5,573,920號；第5,601,819號；Kostelny等人，1992, J. Immunol. 148:1547 1553。

【0168】 可就本發明之抗PD-L1抗體所包含之特定CDR而言來描述或規定本發明之抗PD-L1抗體。既定CDR或FR之精確胺基酸序列邊界可使用多種熟知方案中之任一者來容易地加以確定，包括由以下所描述之彼等方案：Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)；MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), 「Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography」, J. Mol. Biol. 262, 732-745. (「Contact」編號方案)；Lefranc MP等人, 「IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains」, Dev Comp Immunol, 2003年1月；

27(1):55-77 (「IMGT」編號方案)；Honegger A及Plückthun A, 「Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool」, J Mol Biol, 2001年6月8日；309(3):657-70 (「Aho」編號方案)；及Martin等人, 「Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm」, PNAS, 1989, 86(23):9268-9272, (「AbM」編號方案)。既定CDR之邊界可視用於識別的方案而變化。在一些實施例中, 既定抗體之「CDR」或「互補決定區」或個別指定CDR (例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)或其區(例如其可變區)應理解為涵蓋如由任何前述方案所定義的(或特定) CDR。舉例而言, 在陳述特定CDR (例如CDR-H3)含有既定V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>區胺基酸序列中相應CDR之胺基酸序列時, 應理解, 此類CDR具有如由任何前述方案所定義的可變區內之相應CDR (例如CDR-H3)之序列。可指定用於識別特定CDR之方案, 諸如如由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定義之CDR。

【0169】 本文所描述之抗PD-L1抗體及抗PD-L1抗體藥物結合物之CDR序列係根據如Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD中所描述之Kabat編號方案。

【0170】 在一個態樣中, 本文提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物, 其中重鏈可變區包含(i)包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的CDR-H1、(ii)包含SEQ ID NO: 14之胺基酸序列的CDR-H2及(iii)包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列的CDR-H3；及/或其中輕鏈可變區包含(i)包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的CDR-L1、(ii)包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的CDR-L2及(iii)包含

SEQ ID NO: 18之胺基酸序列的CDR-L3，其中抗PD-L1抗體之CDR由Kabat編號方案定義。

【0171】 在一個態樣中，本文提供包含重鏈可變域且包含輕鏈可變域的抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，重鏈可變域包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列，輕鏈可變域包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。在一個態樣中，本文提供包含重鏈且包含輕鏈的抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，重鏈包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，輕鏈包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。

【0172】 在一些實施例中，本文提供包含重鏈可變域之抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，重鏈可變域包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列之重鏈可變域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保持與PD-L1 (例如人類PD-L1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 11中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或缺失。在某些實施例中，取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR外部之區中(亦即FR中)。在一些實施例中，抗PD-L1抗體包含SEQ ID NO: 11之重鏈可變域序列，包括彼序列之轉譯後修飾。

【0173】 在一些實施例中，本文提供包含輕鏈可變域抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，輕鏈可變域包含與SEQ ID NO: 12之胺基

酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列之輕鏈可變域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保持與PD-L1 (例如人類PD-L1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 12中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR外部之區中(亦即FR中)。在一些實施例中，抗PD-L1抗體包含SEQ ID NO: 12之輕鏈可變域序列，包括彼序列之轉譯後修飾。

**【0174】** 在一些實施例中，本文提供包含重鏈可變域之抗PD-L1抗體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，重鏈可變域包含與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列之重鏈可變域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保持與PD-L1 (例如人類PD-L1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 1中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，重鏈相對於SEQ ID NO: 1含有一個點突變。在進一步實施例中，一個點突變位於CDR區。

**【0175】** 在一些實施例中，本文提供包含輕鏈可變域之抗PD-L1抗

體及/或抗PD-L1抗體藥物結合物，輕鏈可變域包含與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO: 2之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列一致性的胺基酸序列之輕鏈可變域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保持與PD-L1 (例如人類PD-L1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO: 2中總共1至10個胺基酸已經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，輕鏈相對於SEQ ID NO: 2含有一個點突變。在進一步實施例中，一個點突變位於CDR區。

【0176】 在一些實施例中，抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物之抗PD-L1抗體為單株抗體。

【0177】 存在五種類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其分別具有命名為 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 及 $\mu$ 之重鏈。 $\gamma$ 及 $\alpha$ 類別進一步分成子類，例如人類表現以下子類：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可以多種稱為同種異型之多態變體形式存在(綜述於Jefferis及Lefranc 2009. mAbs 第1卷, 第4期1-7中)，其中任一者均適用於本文中的一些實施例。人類群體中之常見同種異型變體為由字母a、f、n、z或其組合指定之變體。在本文之任何實施例中，抗體可包含重鏈Fc區，重鏈Fc區包含人類IgG Fc區。在進一步實施例中，人類IgG Fc區包含人類IgG1。

【0178】 抗體亦包括經修飾之衍生物，亦即藉由使任何類型之分子與抗體共價附接以使得共價附接不阻止抗體與PD-L1結合或對細胞發揮細

胞生長抑制或細胞毒性作用。舉例而言(但不以限制方式)，抗體衍生物包括已經修飾之抗體，修飾例如藉由糖基化、乙醯化、PEG化、磷酸化、醯胺化、由已知保護/阻斷基團進行之衍生化、蛋白水解分裂、與細胞配體或其他蛋白連接等進行。許多化學修飾中之任一者可藉由已知技術進行，包括(但不限於)特異性化學裂解、乙醯化、甲醯化、衣黴素之代謝合成等。另外，衍生物可含有一或多個非典型胺基酸。

### 人類化抗體

【0179】 人類化抗體為對基因工程改造之抗體，其中將來自非人類「供體」抗體之CDR移植至人類「接受體」抗體序列中(參見例如Queen, US 5,530,101 及 5,585,089 ； Winter, US 5,225,539 ； Carter, US 6,407,213 ； Adair, US 5,859,205 ； 及Foote, US 6,881,557)。接受體抗體序列可為例如成熟人類抗體序列、此類序列之複合、人類抗體序列之共同序列或生殖系區序列。對於重鏈而言較佳接受體序列為生殖系V<sub>H</sub>外顯子V<sub>H</sub>1-2 (在文獻中亦稱為HV1-2) (Shin等人, 1991, EMBO J. 10:3641-3645)及對於鉸鏈區(J<sub>H</sub>)而言較佳接受體序列為外顯子J<sub>H</sub>-6 (Mattila等人, 1995, Eur. J. Immunol. 25:2578-2582)。對於輕鏈，較佳接受體序列為外顯子VK2-30 (在文獻中亦稱為KV2-30)且對於鉸鏈區，較佳接受體序列為外顯子JK-4 (Hieter等人, 1982, J. Biol. Chem. 257:1516-1522)。因此，人類化抗體為具有完全或實質上來自供體抗體之一些或全部CDR以及可變區框架序列及恆定區(若存在，則完全或實質上來自人類抗體序列)的抗體。類似地，人類化重鏈具有至少一個、兩個且通常全部三個完全或實質上來自供體抗體重鏈之CDR以及重鏈可變區框架序列及重鏈恆定區(若存在，則實質上來自人類重鏈可變區框架及恆定區序列)。類似地，人類化

輕鏈具有至少一個、兩個且通常全部三個完全或實質上自供體抗體輕鏈之CDR以及輕鏈可變區框架序列及輕鏈恆定區(若存在，則實質上來自人類輕鏈可變區框架及恆定區序列)。除奈米抗體及dAb以外，人類化抗體包含人類化重鏈及人類化輕鏈。當至少60%、85%、90%、95%或100%對應殘基(如由Kabat所定義)在相應CDR之間一致時，人類化抗體中之CDR實質上來自非人類抗體中之對應CDR。當至少85%、90%、95%或100%之由Kabat所定義之對應殘基一致時，抗體鏈之可變區框架序列或抗體鏈之恆定區分別實質上來自人類可變區框架序列或人類恆定區。在一些實施例中，本發明之PD-L1抗體為人類化抗體。

【0180】 儘管人類化抗體通常併入來自小鼠抗體之所有六個CDR(較佳地如由Kabat所定義)，但其亦可用來自小鼠抗體之CDR的不到全部CDR(例如至少3個、4個或5個)進行(例如Pascalis等人, J. Immunol. 169:3076, 2002; Vajdos等人, Journal of Molecular Biology, 320: 415-428, 2002; Iwahashi等人, Mol. Immunol. 36:1079-1091, 1999; Tamura等人, Journal of Immunology, 164:1432-1441, 2000)。

### 恆定區之選擇

【0181】 人類化抗體之重鏈及輕鏈可變區可連接至人類恆定區之至少一部分。恆定區之選擇可部分視是否需要抗體依賴性細胞介導之細胞毒性、抗體依賴性細胞吞噬作用及/或補體依賴性細胞毒性而定。舉例而言，人類同型IgG1及IgG3具有強補體依賴性細胞毒性，人類同型IgG2具有弱補體依賴性細胞毒性且人類IgG4缺少補體依賴性細胞毒性。人類IgG1及IgG3亦比人類IgG2及IgG4誘導更強之細胞介導之效應功能。輕鏈恆定區可為 $\lambda$ 或 $\kappa$ 。抗體可表現為含有兩個輕鏈及兩個重鏈之四聚體，表現

為單獨重鏈、輕鏈，表現為Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>及Fv，或表現為單鏈抗體，其中重鏈及輕鏈可變域經由間隔子連接。

【0182】 人類恆定區在不同個體之間顯示同種異型變異及同族同種異型(isoallotypic)變異，亦即恆定區可在不同個體中在一或多個多態位置處不同。同族同種異型不同於同種異型之處在於識別同族同種異型之血清與一或多個其他同型之非多態區結合。

【0183】 在一定比例或全部分子中，可缺失或衍生輕鏈及/或重鏈之胺基或羧基端處之一個或若干個胺基酸，諸如重鏈之C端離胺酸。取代可在恆定區中進行以降低或增大效應功能(諸如補體介導之細胞毒性或ADCC)(參見例如Winter等人，美國專利第5,624,821號；Tso等人，美國專利第5,834,597號；及Lazar等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:4005, 2006)，或以延長在人類中之半衰期(參見例如Hinton等人，J. Biol. Chem. 279:6213, 2004)。

【0184】 在胺基酸位置234、235、237、239、267、298、299、326、330或332處引入包括原生胺基酸取代成半胱胺酸殘基之胺基酸取代的例示性取代，較佳地人類IgG1同型中之S239C突變(US 20100158909)。另外的半胱胺酸殘基之存在允許鏈間二硫鍵形成。此類鏈間二硫鍵形成可導致位阻，進而減小Fc區-FcγR結合相互作用之親和力。引入IgG恆定區之Fc區中或接近於IgG恆定區之Fc區的半胱胺酸殘基亦可充當與治療劑結合之位點(亦即使用硫醇特異性試劑，諸如藥物之順丁烯二醯亞胺衍生物來耦合細胞毒性藥物)。治療劑之存在導致位阻，進而進一步減小Fc區-FcγR結合相互作用之親和力。位置234、235、236及/或237中之任一者處的其他取代減小Fcγ受體(特定言之FcγRI受體)之親和力(參見例如US

6,624,821, US 5,624,821)。

【0185】 抗體之活體內半衰期亦可對其效應功能產生影響。可增加或降低抗體之半衰期以調節其治療活性。FcRn為結構上類似於與 $\beta$ 2-微球蛋白非共價締合之I類MHC抗原的受體。FcRn調節IgG之代謝及其在整個組織中之胞吞轉運(Ghetie及Ward, 2000, Annu. Rev. Immunol. 18:739-766 ; Ghetie及Ward, 2002, Immunol. Res. 25:97-113)。IgG-FcRn相互作用發生在pH 6.0 (細胞內小泡之pH)而非pH 7.4 (血液之pH)下；此相互作用能夠使得IgG再循環回到循環(Ghetie及Ward, 2000, Ann. Rev. Immunol. 18:739-766 ; Ghetie及Ward, 2002, Immunol. Res. 25:97-113)。已定位人類IgG1上涉及FcRn結合之區(Shields等人, 2001, J. Biol. Chem. 276:6591-604)。人類IgG1之位置Pro238、Thr256、Thr307、Gln311、Asp312、Glu380、Glu382或Asn434處之丙胺酸取代增強FcRn結合(Shields等人, 2001, J. Biol. Chem. 276:6591-604)。具有此等取代之IgG1分子具有更長血清半衰期。因此，與未經修飾之IgG1相比此等經修飾IgG1分子可能夠在更長時間段內進行其效應功能，且因此發揮其治療功效。用於增加與FcRn之結合的其他例示性取代包括在250位置處之Gln及/或位置428處之Leu。EU編號用於恆定區中之全部位置。

【0186】 共價附接至保守性Asn297之寡醣涉及IgG之Fc區結合Fc $\gamma$ R之能力(Lund等人, 1996, J. Immunol. 157:4963-69 ; Wright及Morrison, 1997, Trends Biotechnol. 15:26-31)。IgG上此糖型之工程改造可顯著提高IgG介導之ADCC。添加二等分N-乙醯基葡萄糖胺修飾(Umana等人, 1999, Nat. Biotechnol. 17:176-180 ; Davies等人, 2001, Biotech. Bioeng. 74:288-94)至此糖型或自此糖型移除海藻糖(Shields等人, 2002, J. Biol.

Chem. 277:26733-40 ; Shinkawa等人, 2003, J. Biol. Chem. 278:6591-604 ; Niwa等人, 2004, Cancer Res. 64:2127-33)為提高IgG Fc與FcγR之間的結合由此增強Ig-介導之ADCC活性的IgG Fc工程改造之兩個實例。

【0187】 人類IgG1 Fc區之經溶劑曝露之胺基酸之系統性取代已產生具有改變的FcγR結合親和力之IgG變體(Shields等人, 2001, J. Biol. Chem. 276:6591-604) 。 當與胃腸外IgG1相比時，涉及在Thr256/Ser298、Ser298/Glu333、Ser298/Lys334或Ser298/Glu333 Lys334處取代成Ala之此等變體之子組證實與FcγR之結合親和力及ADCC活性兩者均增加(Shields等人, 2001, J. Biol. Chem. 276:6591-604 ; Okazaki等人, 2004, J. Mol. Biol. 336:1239-49)。

【0188】 抗體之補體結合活性(C1q結合及CDC活性兩者)可藉由Lys326及Glu333處之取代提高(Idusogie等人, 2001, J. Immunol. 166:2571-2575)。人類IgG2主鏈上之相同取代可將與C1q不充分結合且嚴重缺乏補體活化活性之抗體同型轉化成可結合C1q且調節CDC之抗體同型(Idusogie等人, 2001, J. Immunol. 166:2571-75)。若干其他方法亦已應用於提高抗體之補體結合活性。舉例而言，將IgM之18-胺基酸羧基端尾片移植至IgG之羧基端極大增強其CDC活性。即使在通常不具有可偵測CDC活性之IgG4情況下亦觀測到此(Smith等人, 1995, J. Immunol. 154:2226-36)。而且，用Cys取代靠近IgG 1重鏈之羧基端處的Ser444誘導IgG 1之尾部與尾部二聚，相比於單體IgG1而言CDC活性增加200倍(Shopes等人, 1992, J. Immunol. 148:2918-22)。另外，具有C1q之特異性的雙特異性雙功能抗體構築體亦賦予CDC活性(Kontermann等人, 1997, Nat. Biotech. 15:629-31)。

【0189】 補體活性可藉由使重鏈之胺基酸殘基318、320及322中之至少一者突變成具有不同側鏈之殘基(諸如Ala)而降低。其他經烷基取代之非離子型殘基，諸如Gly、Leu或Val，或非三個殘基中之任一者的諸如Phe、Tyr、Trp及Pro之芳族非極性殘基亦降低或消除C1q結合。Ser、Thr、Cys及Met可用於殘基320及322而非318處以降低或消除C1q結合活性。

【0190】 藉由極性殘基替代318 (Glu)殘基可調節而非消除C1q結合活性。用Ala替代殘基297 (Asn)使得裂解活性移除但僅稍微降低(約弱三倍)C1q之親和力。此改變破壞糖基化位點及補體活化所需要之碳水化合物之存在。此位點處之任何其他取代亦破壞糖基化位點。以下突變及其任何組合亦降低C1q結合：D270A、K322A、P329A及P31 IS (參見WO 06/036291)。L234A/L235A突變(或LALA突變)亦降低C1q結合以及FcγR結合。在一實施例中，本發明之抗PD-L1抗體包括L234A/L235A突變。

【0191】 提及人類恆定區時包括具有任何天然同種異型性或天然同種異型性中佔據多態位置之殘基的任何排列之恆定區。而且，相對於天然人類恆定區可存在至多1、2、5或10個突變，諸如上文所指示之彼等突變以降低Fcγ受體結合或增加與FcRN之結合。

## V. 重組抗體之表現

【0192】 人類化抗體通常藉由重組表現產生。重組聚核苷酸構築體通常包括可操作地連接至抗體鏈之編碼序列的表現控制序列，包括天然相關或異源啟動子區。較佳地，表現控制序列為載體中能夠轉化或轉染真核宿主細胞之真核啟動子系統。一旦載體已併入至適當宿主中，宿主即維持在適合核苷酸序列之高水準表現及交叉反應抗體的收集及純化之條件下。

【0193】 哺乳動物細胞為用於表現編碼免疫球蛋白或其片段之核苷酸區段之較佳宿主。參見 Winnacker, *From Genes to Clones*, (VCH Publishers, NY, 1987)。能夠分泌完整異源蛋白之多種適合宿主細胞株已在此項技術中開發，且包括CHO細胞株(例如DG44)、各種COS細胞株、HeLa細胞、HEK293細胞、L細胞及非抗體產生骨髓瘤(包括Sp2/0及NS0)。較佳地，細胞為非人類的。此等細胞之表現載體可包括表現控制序列，諸如複製起點、啟動子、強化子(Queen等人，*Immunol. Rev.* 89:49 (1986))；及必需的處理資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、多腺苷酸化位點及轉錄終止子序列。較佳表現控制序列為來源於內源基因、細胞巨大病毒、SV40、腺病毒、牛乳突狀瘤病毒及其類似物之啟動子。參見Co等人，*J. Immunol.* 148:1149 (1992)。

【0194】 一旦表現，抗體即可根據此項技術之標準程序純化，包括HPLC純化、管柱層析法、凝膠電泳及其類似者(通常參見，Scopes, *Protein Purification* (Springer-Verlag, NY, 1982))。

## VI. 核酸

【0195】 本發明進一步提供編碼上文所描述之任何人類化重鏈及輕鏈之核酸。通常，核酸亦編碼與成熟重鏈及輕鏈融合之信號肽。核酸上之編碼序列可操作地與調節序列連接以確保編碼序列(諸如啟動子、強化子、核糖體結合位點、轉錄終止信號及其類似物)之表現。編碼重鏈及輕鏈之核酸可以分離形式出現或可選殖至一或多個載體中。核酸可藉由例如固態合成或重疊寡核苷酸之PCR來合成。編碼重鏈及輕鏈之核酸可在例如表現載體內連接為一個連續核酸，或可為分離的，例如各自選殖至其自身表現載體中。

【0196】 在一些態樣中，本文亦提供編碼如本文所描述之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之核酸。本文進一步提供包含編碼如本文所描述之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之核酸的載體。本文進一步提供表現編碼如本文所描述之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之核酸的宿主細胞。本文進一步提供包含載體之宿主細胞，該等載體包含編碼如本文所描述之抗PD-L1抗體或其抗原結合片段的核酸。

【0197】 本文所描述之抗PD-L1抗體可藉由熟知重組技術使用熟知表現載體系統及宿主細胞來製備。在一個實施例中，如De la Cruz Edmunds 等人，2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190、EP216846、美國專利第5,981,216號、WO 87/04462、EP323997、美國專利第5,591,639號、美國專利第5,658,759號、EP338841、美國專利第5,879,936號及美國專利第5,891,693號中所揭示使用GS表現載體系統在CHO細胞中製備抗體。

【0198】 本文所描述之單株抗PD-L1抗體可例如藉由首次由Kohler等人，*Nature*, 256, 495 (1975)所描述之融合瘤方法產生或可藉由重組DNA方法產生。單株抗體亦可使用例如Clackson等人，*Nature*, 352, 624-628 (1991)及Marks等人，*JMol, Biol.*, 222(3):581-597 (1991)中所描述之技術自噬菌體抗體文庫分離。單株抗體可獲自任何適合之來源。因此，舉例而言，單株抗體可獲自融合瘤，融合瘤由自經所關注的抗原(例如呈在表面上表現抗原之細胞或編碼所關注的抗原之核酸形式)免疫之小鼠所獲得之鼠類脾B細胞製備。單株抗體亦可獲自來源於經免疫人類或非人類哺乳動物(諸如大鼠、狗、靈長類等)之表現抗體之細胞的融合瘤。

## 抗體藥物結合物

【0199】 抗PD-L1抗體可與細胞毒性或細胞生長抑制部分(包括其醫藥學上相容鹽)結合以形成抗體藥物結合物(ADC)。用於與抗體結合之特定適合之部分為細胞毒性劑(例如化學治療劑)、前藥轉化酶、放射性同位素或化合物、或毒素(此等部分統稱為治療劑)。舉例而言，抗PD-L1抗體可與細胞毒性劑(諸如化學治療劑)或毒素(例如細胞生長抑制劑或殺細胞劑，諸如(例如)相思子毒素、蓖麻毒素A、綠膿桿菌外毒素或白喉毒素)結合。

【0200】 抗PD-L1抗體可與前藥轉化酶結合。可使用已知方法使前藥轉化酶以重組方式與抗體融合或與抗體化學結合。例示性前藥轉化酶為羧肽酶G2、 $\beta$ -葡糖醛酸酶、青黴素-V-醯胺酵素、青黴素-G-醯胺酵素、 $\beta$ -內醯胺酶、 $\beta$ -葡糖苷酶、硝基還原酶及羧肽酶A。

【0201】 用於使治療劑與蛋白(且特定言之與抗體)結合之技術為熟知的。(參見例如Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy (Reisfeld等人編, Alan R. Liss, Inc., 1985)中之Arnon等人, 「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」; Controlled Drug Delivery (Robinson等人編, Marcel Dekker, Inc., 第2版. 1987)中之Hellstrom等人, 「Antibodies For Drug Delivery」; Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications (Pinchera等人編, 1985)中之Thorpe, 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」; Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy (Baldwin等人編, Academic Press, 1985)中之「Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」; 及Thorpe等人, 1982,

Immunol. Rev. 62:119-58。亦參見例如PCT公開案WO 89/12624)。

【0202】治療劑可以降低其活性的方式結合，除非其從抗體裂解掉(例如藉由水解、藉由抗體降解或藉由裂解劑)。用可裂解連接子(其對在表現PD-L1之癌細胞之細胞內環境中的裂解敏感但對細胞外環境實質上不敏感)使此類治療劑附接至抗體，以使得當此類治療劑藉由表現PD-L1之癌細胞內化(例如在核內體中或例如在溶酶體環境或胞膜窖環境中藉助於pH敏感性或蛋白酶敏感性)時結合物自抗體裂解。

【0203】通常ADC包含在治療劑與抗PD-L1抗體之間的連接子區。如上文所提及，通常連接子為在細胞內條件下可裂解，使得在細胞內環境(例如在溶酶體或核內體或胞膜窖內)中，連接子之裂解自抗體釋放治療劑。連接子可為例如藉由包括溶酶體或核內體蛋白酶之細胞內肽酶或蛋白酶裂解之肽基連接子。通常，肽基連接子為至少兩個胺基酸長或至少三個胺基酸長。裂解劑可包括組織蛋白酶B及D及纖維蛋白溶酶(參見例如Dubowchik及Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123)。最典型的為藉由存在於表現PD-L1之細胞中的酶可裂解之肽基連接子。舉例而言，可使用藉由在癌組織中高度表現之硫醇依賴性蛋白酶組織蛋白酶-B可裂解之肽基連接子(例如包含Phe-Leu或Gly-Phe-Leu-Gly肽之連接子)。其他此類連接子描述於例如美國專利第6,214,345號中。在特定實施例中，藉由細胞內蛋白酶可裂解之肽基連接子包含Val-Cit連接子或Phe-Lys二肽(參見例如美國專利6,214,345，其描述用Val-Cit連接子合成小紅莓(doxorubicin))。使用細胞內蛋白水解釋放治療劑之一個優點為試劑在結合時通常毒性減弱且結合物之血清穩定性通常較高。

【0204】可裂解連接子可為pH敏感的，即對在某些pH值下之水解

敏感。通常，pH敏感連接子在酸性條件下可水解。舉例而言，可使用在溶酶體中可水解之酸不穩定連接子(例如脲、半卡巴脲、硫半卡巴脲、順式烏頭酸醯胺、原酸酯、縮醛、縮酮或其類似物)。(參見例如美國專利第5,122,368號；第5,824,805號；第5,622,929號；Dubowchik及Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123；Neville等人, 1989, Biol.Chem. 264:14653-14661)。此類連接子在中性pH條件下(諸如血液中之pH值條件下)相對穩定，但在低於pH 5.5或5.0 (近似溶酶體之pH)下不穩定。在某些實施例中，可水解連接子為硫醚連接子(諸如(例如)經由醯脲鍵附接至治療劑之硫醚(參見例如美國專利第5,622,929號))。

【0205】其他連接子在還原條件下可裂解(例如二硫化物連接子)。二硫化物連接子包括可使用SATA (N-丁二醯亞胺基-S-乙醯基硫基乙酸酯)、SPDP (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯), SPDB (N-丁二醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫基)丁酸酯)及SMPT (N-丁二醯亞胺基-氧基羰基- $\alpha$ -甲基- $\alpha$ -(2-吡啶基-二硫基)甲苯)、SPDB及SMPT形成之彼等連接子。(參見例如Thorpe等人, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931；Wawrzynczak等人, In Immunoconjugates: Antibody Conjugates in Radioimager and Therapy of Cancer (C. W. Vogel編, Oxford U. Press, 1987)。亦參見美國專利第4,880,935號)。

【0206】連接子亦可為丙二酸酯連接子(Johnson等人, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93)、順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基連接子(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304)或3'-N-醯胺類似物(Lau等人, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)。

【0207】連接子亦可為不可裂解連接子，諸如直接附接至治療劑(例

如藥物)之順丁烯二醯亞胺基-伸烷基-或順丁烯二醯亞胺-芳基連接子。活性藥物連接子藉由抗體之降解來釋放。

【0208】 通常，連接子實質上對細胞外環境不敏感，其意謂當ADC存在於細胞外環境中(例如血漿中)時，ADC之樣本中不超過約20%、通常不超過約15%、更通常不超過約10%且甚至更通常不超過約5%、不超過約3%或不超過約1%之連接子裂解。

【0209】 連接子是否實質上對細胞外環境不敏感可以例如藉由以下判定：獨立地用血漿培育(a) ADC (「ADC樣品」)及(b)相等莫耳量之非結合抗體或治療劑(「對照樣品」)兩者持續預定時間段(例如2、4、8、16或24小時)且隨後將ADC樣品中存在的非結合抗體或治療劑的量與對照樣品中存在的非結合抗體或治療劑的量進行比較，如例如藉由高效液相層析所量測。

【0210】 連接子亦可促進細胞內化。當與治療劑結合時(亦即在如本文所描述之ADC或ADC衍生物之連接子-治療劑部分之背景中)，連接子可促進細胞內化。替代地，當與治療劑及抗PD-L1抗體兩者結合時(亦即在如本文所描述之ADC之背景中)，連接子可促進細胞內化。

【0211】 抗PD-L1抗體可經由抗體之雜原子與連接子結合。此等雜原子可以其天然狀態存在於抗體上或可經引入至抗體中。在一些態樣中，抗PD-L1抗體將經由離胺酸殘基之氮原子與連接子結合。在其他態樣中，抗PD-L1抗體將經由半胱胺酸殘基之硫原子與連接子結合。半胱胺酸殘基可為天然存在的或為工程改造至抗體中之半胱胺酸殘基。經由離胺酸及半胱胺酸殘基使連接子及藥物連接子與抗體結合之方法為此項技術中已知的。

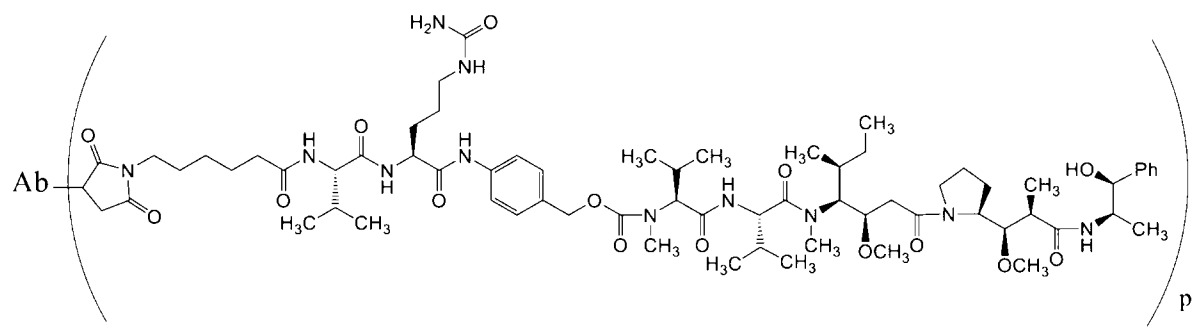
【0212】 例示性抗體藥物結合物包括基於奧瑞他汀之抗體藥物結合物(亦即藥物組分為奧瑞他汀藥物)。奧瑞他汀結合微管蛋白已展示干擾微管動力學以及核及細胞分裂，且具有抗癌活性。通常，基於奧瑞他汀之抗體藥物結合物包含奧瑞他汀藥物與抗PD-L1抗體之間的連接子。連接子可為例例如可裂解連接子(例如肽基連接子、碳水化合物連接子)或不可裂解連接子(例如藉由抗體之降解釋放之連接子)。奧瑞他汀包括奧瑞他汀T、MMAF及MMAE。例示性奧瑞他汀之合成及結構描述於美國公開案第7,659,241號、第7,498,298號、第2009-0111756號、第2009-0018086號及第7,968, 687號中，其各自以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的。

【0213】 例示性抗體藥物結合物亦包括基於喜樹鹼之抗體藥物結合物(亦即藥物組分為喜樹鹼藥物)。喜樹鹼為已展示具有抗癌活性之拓撲異構酶抑制劑。通常基於喜樹鹼之抗體藥物結合物包含在喜樹鹼藥物與抗PD-L1抗體之間的連接子。連接子可為例例如可裂解連接子(例如肽基連接子、碳水化合物連接子)或不可裂解連接子(例如藉由抗體之降解釋放之連接子)。例示性喜樹鹼藥物連接子之合成及結構描述於PCT/US19/025968 (2019年4月5日申請)中，其以全文引用之方式併入本文中且用於所有目的。

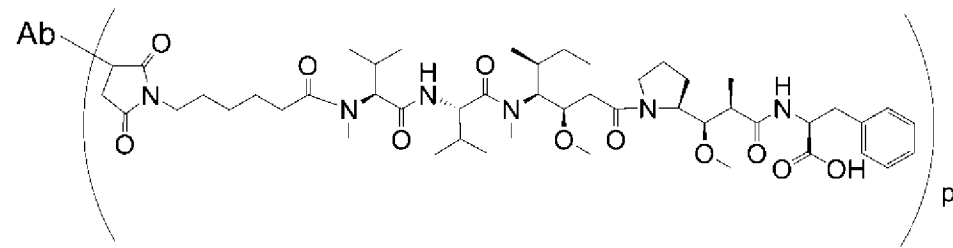
【0214】 其他例示性抗體藥物結合物包括類美登素(maytansinoid)抗體藥物結合物(亦即藥物組分為類美登素藥物)及苯并二氮呋抗體藥物結合物(亦即藥物組分為苯并二氮呋(例如吡咯并[1,4]苯并二氮呋二聚體(PBD二聚體)、吲哚啉并苯并二氮呋二聚體及噁唑啉并苯并二氮呋二聚體))。

【0215】 例示性抗體藥物結合物包括如下vcMMAE及mcMMAF抗

體藥物結合物，其中p表示藥物載量及Ab表示抗PD-L1抗體：



vcMMAE

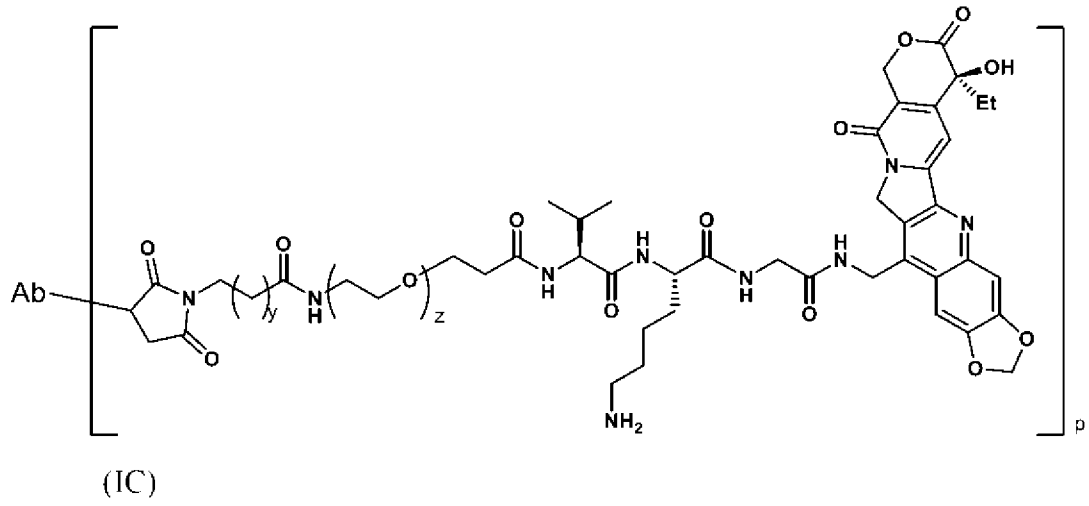


mcMMAF

或其醫藥學上可接受之鹽。

【0216】 例示性抗PD-L1抗體藥物結合物包括如下喜樹鹼抗體藥物結合物，其中p表示藥物載量及Ab表示抗PD-L1抗體：

【0217】 在一些實施例中，喜樹鹼ADC具有式(IC)：



(IC)

或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

Ab為抗PD-L1抗體；

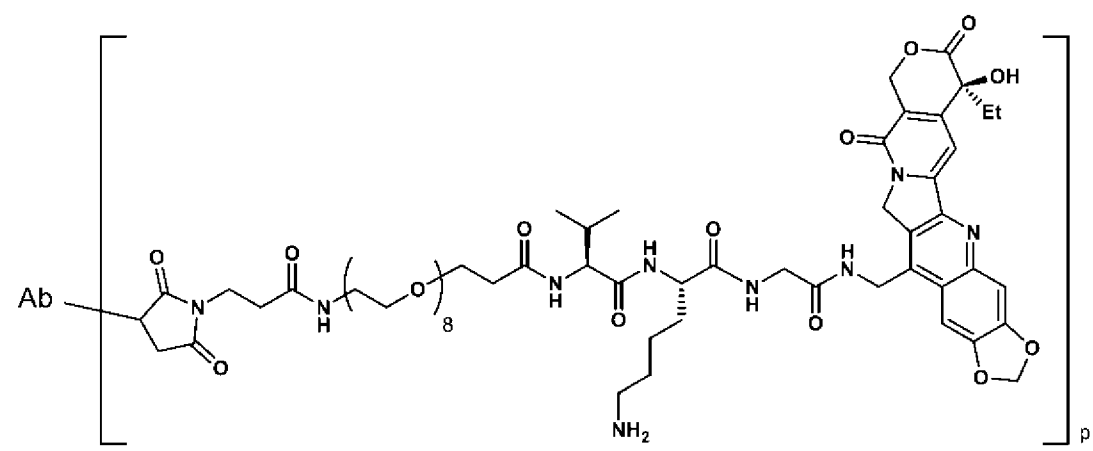
y為1、2、3或4，或為1或4；及

z為自2至12之整數，或為2、4、8或12；

及p為1-16。

【0218】 在此等實施例之一些態樣中，p為2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些態樣中，p為2、4或8。

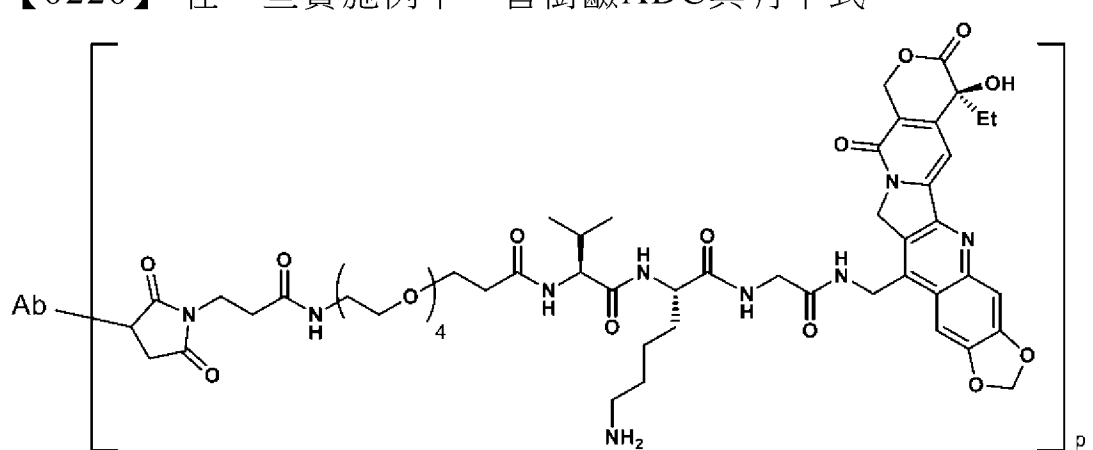
【0219】 在一些實施例中，喜樹鹼ADC具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中p為2、4或8，較佳地p為8。

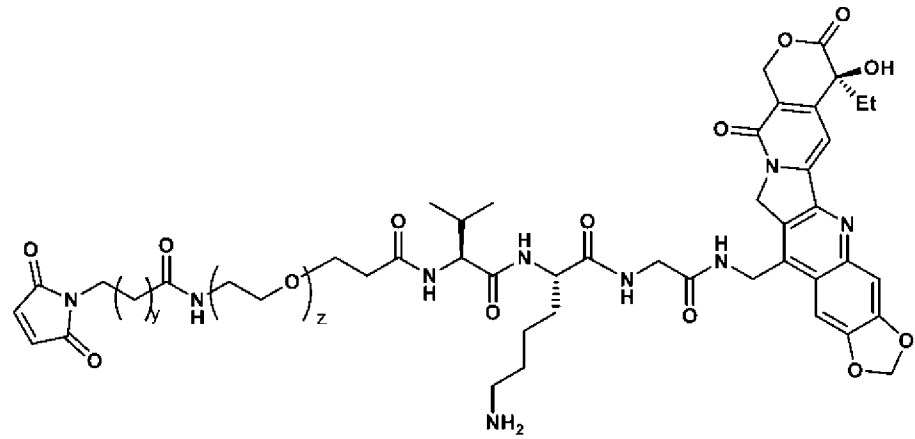
【0220】 在一些實施例中，喜樹鹼ADC具有下式：



或其醫藥學上可接受之鹽；

其中p為2、4或8，較佳地p為8。

【0221】 在一些實施例中，喜樹鹼藥物連接子具有下式：



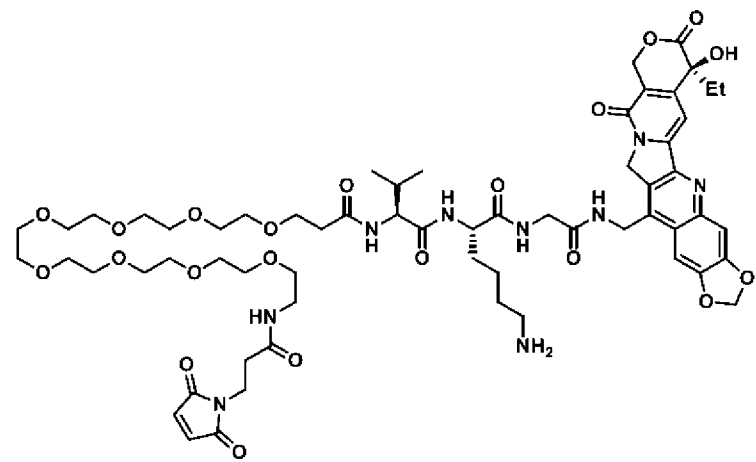
或其醫藥學上可接受之鹽；

其中

y為1、2、3或4，或為1或4；及

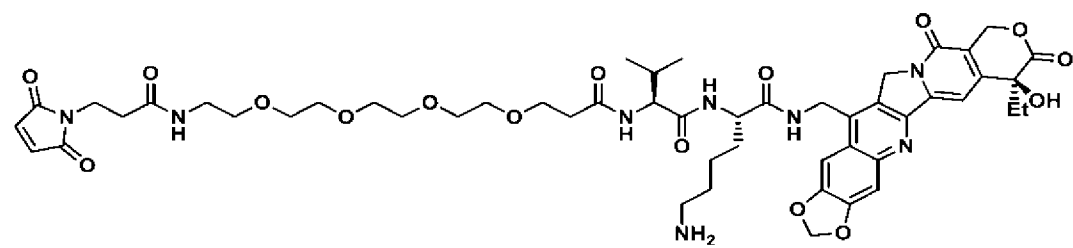
z為自2至12之整數，或為2、4、8或12。

【0222】 在一些實施例中，喜樹鹼藥物連接子具有下式：



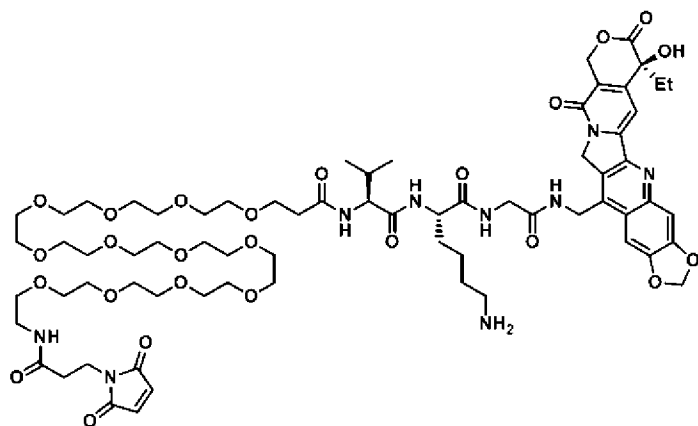
MP-PEG8-VKG-喜樹鹼

【0223】 在一些實施例中，喜樹鹼藥物連接子具有下式：



MP-PEG4-VKG-喜樹鹼

【0224】 在一些實施例中，喜樹鹼藥物連接子具有下式：



MP-PEG12-VKG-喜樹鹼

【0225】 提及靶向PD-L1之抗體藥物結合物，下標 $p$ 表示藥物載量，且視上下文而定，可表示附接至個別抗體分子之藥物連接子分子的分子數量且因此為整數值，或可表示平均藥物載量且因此可為整數或非整數值，但通常為非整數值。平均藥物載量表示群體中藥物連接子分子之平均數量/抗體。通常而非始終，當吾人提及抗體(例如單株抗體)時，吾人係提及一群抗體分子。在包含一群抗體藥物結合物分子之組合物中，平均藥物載量為重要的品質屬性，因為其確定可遞送至目標細胞之藥物之量。組合物中未結合抗體分子之百分比包括於平均藥物載量值中。

【0226】 在本發明之較佳態樣中，當提及包含一群抗體藥物結合物化合物之組合物時平均藥物載量為自1至約16，較佳地約2至約14，更佳地約2至約10。

【0227】 對於MMAE及喜樹鹼ADC，諸如本文例示之彼等，較佳的平均藥物載量為約2、4或8，且尤其較佳的平均藥物載量為約8。在一實施例中，MMAE ADC之較佳平均藥物載量為2或4。在一實施例中，喜樹鹼ADC之較佳平均藥物載量為4或8。在例示性實施例中，使藥物連接子與經還原鏈間二硫化物之半胱胺酸殘基結合。在一些態樣中，對於在抗體

藥物結合物化合物之群體中之個別抗體分子之實際藥物載量為自1至10 (或自6至10或自6至8)，主要的藥物載量為8。舉例而言，若除了鏈間二硫化物之外，使藥物連接子與引入之半胱胺酸殘基(諸如在位置239處引入之半胱胺酸殘基，根據EU索引)結合，則可達成較高藥物載量。

【0228】 藥物連接子之PEG (聚乙二醇)比例可在2至36之範圍內。上文全部實施例中之下標 $z$ 均較佳為2至12、4至12、8至14、8至12、10至12或10至14，更佳為2、4、8或12，且最佳為8。

【0229】 多分散PEG、單分散PEG及離散PEG可用於製得本發明之聚乙二醇化抗體藥物結合物。多分散PEG為不同尺寸及分子量之異質混合物，然而單分散PEG通常自異質混合物純化且因此提供單一鏈長及分子量。較佳PEG單元為離散PEG，即以逐步方式且不經由聚合過程合成之化合物。離散PEG提供具有限定及指定鏈長之單一分子。如同下標「 $p$ 」一樣，當提及抗體藥物結合物之群體時，下標「 $n$ 」之值可為平均數且可為整數或非整數。

【0230】 適用於與抗PD-L1抗體結合之細胞毒性劑類別包括例如抗微管蛋白劑、DNA小溝結合劑、DNA複製抑制劑、化學治療敏化劑或其類似物。其他例示性細胞毒性劑類別包括蒽環黴素(anthracycline)、奧瑞他汀(auristatin)、喜樹鹼、倍癌黴素(duocarmycin)、依託泊苷(etoposide)、類美登素(maytansinoid)及長春花生物鹼(vinca alkaloid)。一些例示性細胞毒性劑包括奧瑞他汀(例如奧瑞他汀T、奧瑞他汀E、AFP、單甲基奧瑞他汀F (MMAF)、親脂性單甲基奧瑞他汀F、單甲基奧瑞他汀E (MMAE)、DNA小溝結合劑(例如烯二炔(enediyne)及萊希普辛(lexitropsin))、倍癌黴素、紫杉烷(taxane) (例如太平洋紫杉醇

(paclitaxel)及多烯紫杉醇(docetaxel))、長春花生物鹼、菸鹼醯胺磷酸核糖基轉移酶抑制劑(NAMPTi)、特吡萊辛M (tubulysin M)、小紅莓(doxorubicin)、N-嗎啉基-小紅莓及氰基-N-嗎啉基-小紅莓。

【0231】細胞毒性劑可為化學治療劑，諸如(例如)小紅莓、太平洋紫杉醇、美法侖(melphalan)、長春花生物鹼、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C (mitomycin C)或依託泊苷。試劑亦可為CC-1065類似物、卡奇黴素(calicheamicin)、美登素、海兔毒素10 (dolastatin 10)之類似物、根黴毒素(rhizoxin)或岩沙海葵毒素(palytoxin)。

【0232】細胞毒性劑亦可為奧瑞他汀。奧瑞他汀可為奧瑞他汀E衍生物，其例如形成於奧瑞他汀E與酮基酸之間的酯。舉例而言，可使奧瑞他汀E與對乙醯基苯甲酸或苯甲醯基戊酸反應以分別產生AEB及AEVB。其他典型奧瑞他汀包括奧瑞他汀T、AFP、MMAF及MMAE。各種奧瑞他汀之合成及結構描述於例如US 2005-0238649及US2006-0074008中。

【0233】細胞毒性劑可為DNA小溝結合劑。(參見例如美國專利第6,130,237號)。舉例而言，小溝結合劑可為CBI化合物或烯二炔(例如卡奇黴素)。

【0234】細胞毒性劑或細胞生長抑制劑可為抗微管蛋白劑。抗微管蛋白劑之實例包括紫杉烷(例如Taxol® (太平洋紫杉醇)、Taxotere® (多烯紫杉醇))、T67 (Tularik)、長春花生物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)及長春瑞濱(vinorelbine))及奧瑞他汀(例如奧瑞他汀E、AFP、MMAF、MMAE、AEB、AEVB)。例示性奧瑞他汀以式III-XIII展示在下文中。其他適合之抗微管蛋白劑包括例如漿果赤黴素(baccatin)衍生物、紫杉烷類似物(例如埃坡黴素(epothilone) A

及B)、諾考達唑(nocodazole)、秋水仙鹼(colchicine)及秋水醯胺(colcimid)、雌莫司汀(estramustine)、克瑞普托非森(cryptophysin)、西馬多丁(cemadotin)、類美登素、風車子抑素(combretastatin)、迪斯德莫來(discodermolide)及軟珊瑚醇(eleuthrobin)。

【0235】細胞毒性劑可為類美登素，另一組抗微管蛋白劑(例如DM1、DM2、DM3、DM4)。舉例而言，類美登素可為美登素或含有諸如DM-1或DM-4之藥物連接子之美登素(ImmunoGen公司；亦參見Chari等人，1992, Cancer Res.)。

## VIII. 治療性應用

【0236】本發明之抗體單獨或以其抗PD-L1抗體藥物結合物形式均可用於治療癌症。一些此類癌症在蛋白(例如藉由使用例示性抗體中之一者的免疫分析)或mRNA水準量測時展示可偵測的PD-L1含量。一些此類癌症相對於相同類型之非癌性組織(較佳地來自同一患者)展示較高之PD-L1含量。儘管可治療較高或較低含量，但在癌細胞上適合於治療之PD-L1之例示性含量為每一細胞5000-500,000個PD-L1分子。視情況，在執行治療之前量測癌症中之PD-L1含量。

【0237】與PD-L1表現相關且適合於治療之癌症之實例包括黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌及子宮頸癌。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療黑色素瘤之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療NSCLC之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療SCLC之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治

療頭頸癌之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療TNBC之方法。三陰性乳癌為用於缺少可偵測之雌激素及黃體激素受體且缺少HER2/neu之過表現的癌症之技術術語。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療卵巢癌之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療尿道上皮癌之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療HCC之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療胃癌之方法。在一些實施例中，本發明之抗體或抗體藥物結合物用於治療子宮頸癌之方法。治療可施用於患有此等種類之原發性或轉移性腫瘤的患者。治療亦可施用於用習知治療難以治癒或對此類治療之反應後已復發的患者。

**【0238】** 本發明之抗體(諸如人類化抗體)單獨或以其結合物形式在有效方案內投與，有效方案意謂延遲癌症之發作、減輕癌症之嚴重程度、抑制癌症之進一步惡化及/或改善癌症之至少一種病徵或症狀的劑量、投與途徑及投與頻率。若患者已罹患癌症，則方案可稱作治療上有效之方案。若患者相對於一般群體具有升高之癌症風險，但尚未經歷症狀，則方案可稱作預防性有效方案。在一些個例中，可在個別患者中相對於同一患者之歷史對照或過去經歷觀測到治療性或預防性功效。在其他個例中，可在臨床前或臨床試驗中在經治療患者群體中相對於未經治療患者之對照群體證明治療性或預防性功效。

**【0239】** 單株抗體之例示性劑量為0.1 mg/kg至50 mg/kg患者之體重，更通常1 mg/kg至30 mg/kg、1 mg/kg至20 mg/kg、1 mg/kg至15 mg/kg、1 mg/kg至12 mg/kg或1 mg/kg至10 mg/kg，或2 mg/kg至30 mg/kg、2 mg/kg至20 mg/kg、2 mg/kg至15 mg/kg、2 mg/kg至12 mg/kg

或2 mg/kg至10 mg/kg，或3 mg/kg至30 mg/kg、3 mg/kg至20 mg/kg、3 mg/kg至15 mg/kg、3 mg/kg至12 mg/kg或3 mg/kg至10 mg/kg。單株抗體或其抗體藥物結合物之例示性劑量為1 mg/kg至7.5 mg/kg或2 mg/kg至7.5 mg/kg或3 mg/kg至7.5 mg/kg個體之體重，或0.1-20、或0.5-5 mg/kg體重(例如0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10 mg/kg)或10-1500或200-1500 mg作為固定劑量。在一些方法中向患者投與至少1.5 mg/kg、至少2 mg/kg或至少3 mg/kg之劑量，每三週一次或更多次投與。除其他因素之外，劑量視投與頻率、患者之病狀及對先前治療(若存在)之反應而定，無論該治療為預防性或治療性且無論病症為急性或慢性的。

**【0240】** 投與可為非經腸、靜脈內、經口、皮下、動脈內、顱內、鞘內、腹膜內、局部、鼻內或肌肉內。投與亦可直接定位至腫瘤中。藉由靜脈內或皮下投與而投與全身循環中為較佳的。靜脈內投與可例如藉由在諸如30-90 min之時間段內輸注或藉由單次推注注射來進行。

**【0241】** 除其他因素之外，投與頻率視循環中之抗體或結合物之半衰期、患者之病狀及投與途徑而定。回應於患者之病狀或所治療癌症之進展的變化，頻率可為每日、每週、每月、每季或以不規律時間間隔。在連續治療過程內，靜脈內投與之例示性頻率在一週兩次與每季一次之間，但更頻繁或較不頻繁的給藥亦為可能的。在治療之連續性過程內，靜脈內投與之其他例示性頻率在每週一次或每四週三次之間，但更頻繁或較不頻繁的給藥亦為可能的。對於皮下投與，例示性給藥頻率為每日至每月，但更頻繁或較不頻繁的給藥亦為可能的。

**【0242】** 投與劑量之數目視癌症性質(例如無論呈現急性或慢性症狀)及病症對治療之反應而定。對於急性病症或慢性病症之急性惡化，1個

與10個劑量之間常常為足夠的。有時候，視情況呈分開形式的單次推注劑量對於急性病症或慢性病症之急性惡化而言足夠。針對急性病症或急性惡化之復發，治療可重複。對於慢性病症，抗體可以規則時間間隔投與，例如每週一次、每兩週一次、每月一次、每季一次、每六個月一次，持續至少1、5或10年，或患者的一生。

【0243】 用於非經腸投與之醫藥組合物較佳為無菌的且實質上等張的且在GMP條件下製造。醫藥組合物可以單位劑型(亦即用於單次投與之劑量)提供。醫藥組合物可使用一或多種生理上可接受之載體、稀釋劑、賦形劑或助劑來調配。調配視所選投與途徑而定。對於注射，抗體可在水溶液中調配，較佳在生理相容的緩衝液中，諸如漢克氏溶液(Hanks' solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)，或生理鹽水或乙酸鹽緩衝液(以減少注射部位處之不適)。溶液可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。替代地，抗體可呈凍乾形式，在使用之前用適合之媒劑(例如無菌無熱原質水)復原。液體調配物中之抗體濃度可為例如1-100 mg/ml，諸如10 mg/ml。

【0244】 用本發明之抗體治療可與化學治療、放射、幹細胞治療、手術、對所治療之病症有效的其他治療組合。可與如本文所描述之針對PD-L1之抗體及抗體藥物結合物一起投與的有用類別之其他試劑包括例如針對於癌細胞上表現之其他受體的抗體、抗微管蛋白劑(例如奧瑞他汀)、DNA小溝結合劑、DNA複製抑制劑、烷基化劑(例如鉑錯合物，諸如順鉑(cisplatin)、單(鉑)、雙(鉑)及三核鉑錯合物及卡鉑(carboplatin))、蔥環黴素、抗生素、抗葉酸劑、抗代謝物、化學治療敏化劑、倍癌黴素、依託泊苷、氟化嘧啶、離子載體、萊希普辛、亞硝基脲、順氯氨鉑(platinol)、

預成型化合物、嘌呤抗代謝物、嘌呤黴素、放射敏化劑、類固醇、紫杉烷、拓撲異構酶抑制劑、長春花生物鹼及其類似物。

【0245】 用抗PD-L1抗體或抗體藥物結合物治療(視情況與單獨或呈抗體藥物結合物形式之上文所描述之任何其他試劑或方案組合)與相同治療(例如化學治療)而無單獨或呈結合物形式的抗PD-L1抗體相比可增加患有腫瘤(例如黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌及子宮頸癌)之患者(尤其當為復發性或難治性時)之中位無進展存活期或總存活時間至少30%或40%，但較佳地50%、60%至70%或甚至100%或更長。另外或替代地，包括單獨或呈結合物形式之抗PD-L1抗體的治療(例如標準化學治療)與相同治療(例如化學治療)但無單獨或呈結合物形式之抗PD-L1抗體相比可增加患有腫瘤之患者的完全反應率、部分反應率或有效率(完全+部分)至少30%或40%，但較佳地50%、60%至70%或甚至100%。

【0246】 通常，在臨床試驗(例如II期、II/III期或III期試驗)中，用標準療法加單獨或呈結合物形式之抗PD-L1抗體治療的患者相對於接受單獨標準療法(或加安慰劑)之患者的對照組而言中位無進展存活期及/或反應率之前述增加在統計學上顯著，例如在 $p = 0.05$ 或 $0.01$ 或甚至 $0.001$ 水準。完全及部分反應率係藉由常用於癌症之臨床試驗中之客觀準則來確定，例如由國家癌症研究所(National Cancer Institute)及/或食品與藥物管理局(Food and Drug Administration)所列或所公認的客觀準則。

## IX. 製品及套組

【0247】 在另一態樣中，提供包含本文所描述之抗PD-L1抗體或抗

PD-L1抗體藥物結合物之製品或套組。在本發明之方法中製品或套組可進一步包含本文所描述的抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物之使用說明書。因此，在某些實施例中，製品或套組包含在治療個體之癌症(例如黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌及子宮頸癌)之方法中使用本文所描述的抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物之說明書，該等方法包含向個體投與有效量的本文所描述之抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物。在一些實施例中，個體為人類。

**【0248】** 製品或套組可進一步包含容器。適合容器包括例如瓶子、小瓶(例如雙腔室小瓶)、注射器(諸如單腔室注射器或雙腔室注射器)及試管。在一些實施例中，容器為小瓶。容器可由多種材料(諸如玻璃或塑膠)形成。容器保存調配物。

**【0249】** 製品或套組可進一步包含位於容器上或與容器相關之標籤或藥品說明書，其可指示復原及/或使用調配物之指導。標籤或藥品說明書可進一步指示調配物可用於或預期用於皮下、靜脈內(例如靜脈內輸注)或其他投與模式以用於治療個體之癌症(例如黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌及子宮頸癌)。保存調配物之容器可為單次使用型小瓶或多次使用型小瓶，其允許重複投與經復原之調配物。製品或套組可進一步包含第二容器，其包含適合的稀釋劑。製品或套組可進一步包括自商業、治療性及使用者觀點來看所需之其他材料，包括具有使用說明書之其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針、注射器及藥品說明書。

**【0250】** 本文中之製品或套組視情況進一步包含容器，該容器包含

第二藥物，其中抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物為第一藥物，且製品或套組進一步包含於標籤或藥品說明書上之用於以有效量用第二藥物治療個體的說明書。在一些實施例中，第二藥物用於使一或多個不良事件消退或減輕其嚴重程度。

**【0251】** 在一些實施例中，抗PD-L1抗體或抗PD-L1抗體藥物結合物以凍乾粉形式存在於容器中。在一些實施例中，凍乾粉於密閉性密封容器中，諸如小瓶、安瓿或藥囊，指示活性劑之量。藉由注射投與醫藥時，一安瓿用於注射之無菌水或生理鹽水可例如視情況作為套組之部分形式提供，以使得成分可在投與之前混合。若需要，則此類套組可進一步包括各種習知醫藥組分中之一或多種，諸如(例如)具有一或多種醫藥學上可接受之載劑的容器、額外的容器等，如對於熟習此項技術者而言顯而易見的。套組中亦可包括呈插頁或呈標籤形式之印刷說明書，指示待投與之組分量、投與指南及/或用於混合組分之指南。

## **X. 其他應用**

**【0252】** 本文所描述之抗PD-L1抗體(諸如人類化抗PD-L1抗體)可用於在臨床診斷或治療之情形下或研究中偵測PD-L1。PD-L1在癌症上之表現為適合於用本發明之抗體治療的癌症提供指示。抗體亦可以用於實驗室研究之研究試劑形式出售，用於偵測攜帶PD-L1之細胞及其對各種刺激之反應。在此類用途中，單株抗體可用螢光分子、自旋標記分子、酶或放射性同位素標記，且可以含有對執行PD-L1之分析而言必需的試劑之套組形式提供。本文所描述之抗體可用於偵測PD-L1蛋白表現及判定癌症是否適合於用PD-L1 ADC治療。

**【0253】** 上文或下文引用之所有專利申請案、網站、其他公開案、

寄存編號及其類似者出於所有目的以全文引用之方式併入，其引用程度如同各個別物件特定且個別地指示為如此以引用之方式併入一般。若在不同時間序列之不同型式與寄存編號相關，則意謂在本申請案之有效申請日時與寄存編號相關之型式。有效申請日意謂若適用，早於提及寄存編號之優先權申請案之實際申請日或申請日。同樣，若在不同時間公開公開案、網站或其類似者之不同型式，則除非另有指示，否則意謂在本申請案之有效申請日之時最最近公開之型式。除非另外特別指示，否則本發明之任何特徵、步驟、元件、實施例或態樣可與任何其他組合使用。儘管出於清楚及理解之目的已藉助於說明及實例相當詳細地描述本發明，但顯而易見可在所附申請專利範圍之範圍內實踐某些改變及修改。

## 實例

【0254】 描述於以下實例中之細胞株係維持在根據由美國菌種保藏中心(ATCC)或德國微生物菌種保藏中心(DMSZ)或另外已知指定之條件之培養物中。

## 方法

### 抗體產生

【0255】 針對PD-L1之SG-559-xx係藉由將點突變引入完全人類Ab1之CDR中以減小親和力來生成。簡言之，緊靠著PD-L1結合抗原決定基之CDR中的殘基突變成不同胺基酸。四個所選實例殘基描繪於圖1中。出於初始篩選目的，在ATUM生物於HEK293細胞中使用瞬時轉染來產生SG-559-xx抗體。

【0256】 為了後續研究，根據以下流程自製抗體。抗體可變域及恆定域序列係使用非模板PCR合成。簡言之，使用Genewiz之生物資訊工具

將虛擬基因序列轉變成寡核苷酸序列。使用PCR合成、收集及擴增寡核苷酸。將來自PCR反應之全長擴增子選殖至載體中且隨後將產物轉型成大腸桿菌(*E. coli*)且分離特有菌落。使菌落在液體培養基中生長整夜且分離、純化質體DNA，並使用桑格(Sanger)定序驗證序列。將輕鏈及重鏈選殖至pcDNA3.4載體中。

【0257】 將 1:1 比率之抗體重鏈及輕鏈載體稀釋至具有 ExpiFectamine CHO轉染劑之ThermoFisher OptiPRO SFM培養基中。隨後將DNA/轉染劑添加至於ThermoFisher ExpiCHO Expression培養基中之ExpiCHO培養物中且培養九天，其中在第一天添加ExpiCHO強化子及在第一及第二天添加ExpiCHO饋料。藉由離心及0.2  $\mu$ m過濾或藉由使用Millipore X0HC及D0HC艙繼之以0.2  $\mu$ m過濾之深度過濾來採集培養物。

【0258】 將GE HiTrap mAb Select SuRe用於純化各IgG。在溶離之前，將樹脂用5CV PBS+0.1% Triton、5CV PBS+0.5M NaCl及7.5CV之PBS洗滌。使用100 mM乙酸pH3緩衝液溶離IgG。使用26/60 HiPrep Desalt管柱將樣品之緩衝液交換成PBS。使樣品經受在PBS中操作之HiPrep Superdex 200 26/600管柱之最終拋光步驟。隨後在獲取樣品用於表徵之前對樣品進行過濾器滅菌。表徵包括A280濃縮、SEC HPLC、HIC HPLC及還原PLRP-MS (QToF)。

### 生物膜層干涉量測術

【0259】 使用Octet Red 384系統(ForteBio)執行生物膜層干涉量測術以確定SG-559-xx抗體之結合親和力。使抗人類Fab-CH1 (FAB2G)生物感測器(ForteBio)裝載持續100 s以具有4  $\mu$ g/mL SG-559-xx抗體。在後續基線定線步驟之後，用負載型探針培育濃度在500 nM至0.69 nM(含1%酪

蛋白、0.2% Tween-20 之 1x PBS pH 7.4)範圍內之人類PD-L1 (Acro Biosciences)持續150 s用於締合步驟。此繼之以在缺少人類PD-L1之相同緩衝液中進行解離步驟1000 s。擬合 $k_{\text{締合}}$ 及 $k_{\text{解離}}$ 以根據已建立之方法產生結合曲線。

### 抗體藥物結合物(ADC)之產生

【0260】 如US20180092984所描述以8之平均藥物比抗體比率(DAR)使SG-559-xx抗體與MDpr-PEG(12)-gluc-MMAE結合。如US20050238649中所描述以4之平均DAR使SG-559-xx抗體與vc-MMAE結合。如PCT/US2019/025968 (2019年4月5日申請)所描述以8之平均DAR使SG-559-xx抗體與MP-PEG8-VKG-喜樹鹼結合。

### 活體外細胞毒性分析

【0261】 在抗體藥物結合物(ADC)治療之前24 h接種細胞株以允許細胞適應新環境。如有指示，此時亦添加500 IU/mL之干擾素- $\gamma$ 以誘導PD-L1表現。隨後細胞經指示劑量之ADC處理且在37°C下培育96小時。包括其他PD-L1導引抗體以及同型對照作為ADC用於比較。使用CellTiter-Glo (Promega公司，Madison，WI)根據製造商之說明來量測細胞株之細胞存活率。簡言之，在室溫下用CellTiter-Glo試劑培育細胞30分鐘且使用Envision讀盤器(Perkin Elmer，Waltham，MA)來量測發光。結果報告為x50，亦即得到與未經處理細胞相比存活率減小50%所需的化合物之濃度。

### 內化分析

【0262】 使用FabFluor pH敏感結合物在Incucyte (Sartorius)上執行PD-L1導引抗體之內化。使抗體與隨著pH自細胞表面至核內體/溶酶體隔

室中降低而具有遞增的螢光信號之pH敏感染料結合。在用此等結合物培育之前24 h接種黏附細胞(具有500 IU/mL之干擾素- $\gamma$ 以誘導PD-L1表現)。在用此等結合物培育之前3 h接種懸浮細胞。隨後向細胞提供0.5  $\mu$ g/mL之指定染料抗體結合物且允許培育48 h。使用Incucyte S3軟體(Sartorius)，將螢光信號之總整合強度標準化成匯合%/孔/時間點。結果報告為標準化整合強度之曲線下面積對比時間。

### 活體內活性研究

【0263】 用 $5.0 \times 10^6$ 個BxPC3胰臟腺癌細胞或 $1.0 \times 10^6$ 個EBC-1 NSCLC細胞對裸鼠進行皮下接種。用 $5.0 \times 10^5$ 個MDA-MB-231三陰性乳癌細胞對NSG小鼠進行皮下接種。用 $1.0 \times 10^6$ 個Karpas 299 ALCL細胞或 $1.0 \times 10^6$ 個Calu-1 NSCLC細胞對SCID小鼠進行皮下接種。用測徑規監測腫瘤生長且使用式( $0.5 \times [\text{長度} \times \text{寬度}^2]$ )計算平均腫瘤體積。當平均腫瘤體積達到大約100 mm<sup>3</sup>時，小鼠未經治療或如所指示用ADC腹膜內給藥。未結合的抗體及vc-MMAE ADC每週給藥持續總共三個劑量。MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC僅給藥一次。當腫瘤體積達到約750 mm<sup>3</sup>時對小鼠進行安樂死。對於攜帶Karpas 299之動物中的免疫表徵研究，平均腫瘤體積允許達到200 mm<sup>3</sup>。隨後將此等小鼠用單劑量未結合抗體或ADC治療且在六天後安樂死。藉由免疫組織化學及細胞介素分析(Luminex)活體外表徵腫瘤。在由機構動物護理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)審批通過之協定下在實驗動物護理評估及認可委員會(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)認可之設施中執行所有動物程序。

### PD-L1阻斷

【0264】 使用PD-1/PD-L1阻斷生物分析(Promega公司)根據製造商之說明進行PD-L1阻斷之活體外評估。簡言之，接種PD-L1+ aAPC/CHO-K1細胞且允許其適應新環境16小時。隨後將指示濃度之抗體或ADC添加至所接種細胞中，隨後添加PD-1+效應細胞。在不存在PD-1/PD-L1信號傳導下，aAPC/CHO-K1細胞與效應細胞之間的相互作用產生生物發光信號。因此，PD-1/PD-L1相互作用之更有效抑制產生更高發光信號，以超過未經處理細胞之誘導倍數形式定量。包括PD-1結合抗體(Promega公司)作為陽性對照，且包括非結合同型抗體作為陰性對照。

#### 用IFN $\gamma$ 刺激人類APC模型中之免疫毒性來上調PD-L1

【0265】 針對人類抗原呈現細胞之活體外抗體或ADC免疫毒性係使用人類抗原呈現細胞(APC)來量測，人類抗原呈現細胞用干擾素- $\gamma$  (IFN $\gamma$ )刺激接著用本文所描述的任何抗體或ADC處理。將人類APC在活體外用IFN $\gamma$  (R&D Systems)以500 IU/mL刺激24小時以在用SG-559-xx ADC處理之前上調PD-L1。以在不同抗體或ADC濃度下未經處理APC之存活率百分比形式計算免疫毒性。

#### 人類APC模型中之免疫反應抑制

【0266】 使用人類抗原呈現細胞(APC)來量測免疫反應抑制，人類抗原呈現細胞用脂多糖(LPS)刺激接著用本文所描述的任何抗體或ADC處理。將人類APC在活體外用IFN $\gamma$  (R&D Systems)以500 IU/mL刺激24小時以上調PD-L1。隨後如所指示用SG-559-xx ADC處理人類APC24小時。隨後將人類APC在活體外用LPS (Sigma Aldrich)以100 ng/mL刺激48小時。藉由II類MHC及CD86 (Biolegend)之流式細胞量測術染色量測對LPS之反應。以響應於不同抗體或ADC濃度下APC中之LPS刺激之II類MHC或

CD86的倍數變化形式計算免疫功能強度。

### 使用PNGase F對人類PD-L1去糖基化

【0267】 為了產生去糖基化hPD-L1，將人類PD-L1用PNGase F酶(New England Biolabs)以及變性流程處理。PNGase F催化最內部GlcNAc與高甘露糖之天冬醯胺殘基之間的N連接寡醣、來自N連接糖蛋白之混雜及複合寡醣之裂解。在不存在PNGase F下使人類PD-L1經受變性流程以提供反應對照。去糖基化流程包括使人類PD-L1 (Acro Biosciences)與迅速PNGase F緩衝液組合、在75°C下加熱人類PD-L1 5分鐘、在冰上冷凍經變性人類PD-L1、添加PNGase F及在37°C下培育整夜。糖基化狀態用質譜確認。

【0268】 使用Octet Red 384系統(ForteBio)執行生物膜層干涉量測術以確定SG-559-xx抗體或ADC與糖基化或去糖基化PD-L1之結合親和力。在後續基線定線步驟之後，用負載型探針培育濃度在500 nM至0.69 nM(含1% BSA、0.2% Tween-20之1x PBS pH 7.4)範圍內之糖基化人類PD-L1及去糖基化人類PD-L1持續150 s用於締合步驟。此繼之以在缺少人類PD-L1之相同緩衝液中進行解離步驟1000 s。擬合 $k_{\text{締合}}$ 及 $k_{\text{解離}}$ 以根據已建立之方法產生結合曲線。

## 結果

### 實例1：SG-559-xx抗體之設計及表徵

【0269】 如方法該所描述自胃腸外Ab1抗體產生十七種SG-559-xx抗體。含有此等抗體之突變的CDR標示於表1中。藉由生物膜層干涉量測術與Ab1相比評估此等抗體中之十六種與hPD-L1之單價結合親和力(表2)。所量測之SG-559-xx抗體之親和力跨越幾乎兩個數量級之範圍，其中

K<sub>D</sub>值為自4 nM至297 nM。

表1.SG-559-XX變體序列

| SG-559-XX變體 | 突變的CDR  | SEQ ID NO. |
|-------------|---------|------------|
| SG-559-01   | HC CDR1 | 13         |
| SG-559-02   | LC CDR1 | 26         |
| SG-559-03   | LC CDR3 | 38         |
| SG-559-04   | HC CDR3 | 45         |
| SG-559-05   | HC CDR2 | 49         |
| SG-559-06   | HC CDR2 | 50         |
| SG-559-07   | HC CDR2 | 51         |
| SG-559-08   | HC CDR2 | 52         |
| SG-559-09   | HC CDR2 | 53         |
| SG-559-10   | HC CDR3 | 54         |
| SG-559-11   | HC CDR3 | 55         |
| SG-559-12   | LC CDR3 | 56         |
| SG-559-13   | LC CDR3 | 57         |
| SG-559-14   | LC CDR3 | 58         |
| SG-559-15   | LC CDR3 | 59         |
| SG-559-16   | LC CDR3 | 60         |
| SG-559-17   | LC CDR3 | 61         |

表2.SG-559-XX結合親和力

| 抗體        | K <sub>D</sub> (nM) | K <sub>結合</sub> (×10 <sup>5</sup> M <sup>-1</sup> S <sup>-1</sup> ) | K <sub>解離</sub> (×10 <sup>3</sup> S <sup>-1</sup> ) |
|-----------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| AB1       | 2.7                 | 5.50                                                                | 1.50                                                |
| SG-559-01 | 10.0                | 4.50                                                                | 4.50                                                |
| SG-559-02 | 33.3                | 4.20                                                                | 14.0                                                |
| SG-559-03 | 24.5                | 4.90                                                                | 12.0                                                |
| SG-559-04 | 25.6                | 3.90                                                                | 10.0                                                |
| SG-559-05 | 118.8               | 3.57                                                                | 42.4                                                |
| SG-559-06 | 79.9                | 3.13                                                                | 25.0                                                |
| SG-559-07 | 10.0                | 2.85                                                                | 2.84                                                |
| SG-559-08 | 66.6                | 3.29                                                                | 21.9                                                |
| SG-559-09 | 25.5                | 2.60                                                                | 6.64                                                |
| SG-559-10 | 287.8               | 4.10                                                                | 118                                                 |
| SG-559-11 | ND                  | ND                                                                  | ND                                                  |
| SG-559-13 | 4.3                 | 3.81                                                                | 1.62                                                |
| SG-559-14 | 8.9                 | 3.99                                                                | 3.55                                                |
| SG-559-15 | 7.5                 | 4.62                                                                | 3.47                                                |
| SG-559-16 | 24.7                | 3.86                                                                | 9.53                                                |
| SG-559-17 | 12.5                | 4.56                                                                | 5.70                                                |

實例2：活體外細胞毒性

【0270】 如在針對表現PD-L1之癌細胞株(包括786-O、BxPC3、ES-2、MDA-MB-231、Karpas 299及L540cy)之方法中所描述來評估SG-559-xx抗體作為ADC之細胞毒性。在一些實驗中，包括SU-DHL-4 (PD-L1陰性癌細胞株)作為對照。用MDpr-PEG(12)-gluc-MMAE淨負荷(DAR 8)初使篩選十五種SG-559-xx ADC (不包括具有最低親和力之兩種)證明若干SG-559-xx抗體展現相比於胃腸外Ab1顯著提高的細胞毒性(圖2A至圖2F)。

【0271】 在初始篩選中持續顯示最高效能之四種SG-559-xx抗體出於其效能被另外表徵為vc-MMAE及MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC (表3)。在大部分所測試細胞株中，此等ADC顯著比Ab1更有效。其在抗原陰性細胞株(SU-DHL-4)中亦不具有活性，表明此並非由於非特異性結合。

表3. SG-559-XX x50值(ng/mL)

| 細胞株：                           | 786-O | BXPC3 | MDA-MB-231 | KARPAS 299 | L540CY | SU-DHL-4 |
|--------------------------------|-------|-------|------------|------------|--------|----------|
| AB1 - VC-MMAE                  | >3000 | 642   | 308        | 43.2       | >3000  | >3000    |
| SG-559-01 - VC-MMAE            | >3000 | 23    | 45.6       | 2.56       | 24     | >3000    |
| SG-559-02 - VC-MMAE            | >3000 | 19.1  | 26         | 4.44       | 26     | >3000    |
| SG-559-03 - VC-MMAE            | >3000 | 16.4  | 22.9       | 4.14       | 20.9   | >3000    |
| SG-559-04 - VC-MMAE            | >3000 | 17.3  | 24.3       | 3.42       | 33.1   | >3000    |
| 阿特珠單抗 (ATEZOLIZUMAB) - VC-MMAE | >3000 | >3000 | >3000      | >3000      | >3000  | >3000    |
| AB1 - MP-PEG8-VKG-喜樹鹼          | 210   | 1680  | 102        | 2249       | 147    | >3000    |
| SG-559-01 - MP-PEG8-VKG-喜樹鹼    | 468   | 54.7  | 13.8       | 3.05       | 3.51   | >3000    |
| SG-559-02 - MP-PEG8-VKG-喜樹鹼    | 283   | 20.1  | 10.2       | 6.72       | 9.97   | >3000    |
| SG-559-03 - MP-PEG8-VKG-喜樹鹼    | 1378  | 62.5  | 15.1       | 12.2       | 13.8   | >3000    |
| SG-559-04 - MP-                | 190   | 23.3  | 7.89       | 5.95       | 10.7   | >3000    |

|                        |       |       |       |       |       |       |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| PEG8-VKG-喜樹鹼           |       |       |       |       |       |       |
| 阿特珠單抗- MP-PEG8-VKG-喜樹鹼 | >3000 | >3000 | >3000 | >3000 | >3000 | >3000 |

實例3：內化

【0272】 為了證實細胞毒性結果，使用如方法中所描述之Incucyte 成像系統及pH敏感染料結合物進一步檢測SG-559-01及SG-559-03之內化。在所測試之大部分細胞株中SG-559-01及SG-559-03之內化持續更高。此係藉由標準化整合強度隨時間推移之曲線下面積(AUC)中的增加百分比來量測(表4)。展示MDA-MB-231 (圖3A)及Karpas 299 (圖3B)之實例曲線。

表4. SG-559-XX內化

|            | AUC相比於AB1之增加百分比 |           |
|------------|-----------------|-----------|
|            | SG-559-01       | SG-559-03 |
| 786-O      | 44%             | 122%      |
| A375       | 92%             | 97%       |
| BXPC3      | 87%             | 149%      |
| ES-2       | 11%             | 38%       |
| MDA-MB-231 | 77%             | 140%      |
| DEL        | 89%             | 152%      |
| KARPAS 299 | 109%            | 135%      |
| L540CY     | 76%             | 81%       |

實例4：活體內抗腫瘤活性

【0273】 為了活體外篩選而表徵之四種SG-559-xx抗體亦測試其在兩種小鼠異種移植模型中之抗腫瘤功效。在MDA-MB-231模型中，在兩種藥物連接子情況下SG-559-xx抗體作為ADC展現顯著抗腫瘤活性(圖4A至圖4B)。在BxPC3模型中，SG-559-xx抗體作為ADC展現適當的抗腫瘤活性(圖5A至圖5B)。在幾乎全部病例中，SG-559-xx ADC比Ab1 ADC更有效，表明所觀測到的活體外表型轉換成活體內環境。

【0274】 進一步在使用吾人之最有前景抗體中之一者作為Fc效應功

能減小之變體(SG-559-01 LALA)之其他模型中觀測到抗腫瘤功效。在一或兩種藥物連接子情況下SG-559-01 LALA抗體作為ADC在Karpas 299 (圖6A至圖6B)、Calu-1 (圖7)及EBC-1 (圖8A至圖8B)模型中展現顯著抗腫瘤活性。應注意此活性不同於非結合SG-559-01 LALA抗體之活性。

#### 實例5：PD-L1阻斷

【0275】 進一步表徵SG-559-01 LALA之活體外阻斷PD-1/PD-L1檢查點之能力。相對於PD-1抗體對照，SG-559-01能夠更有效地抑制PD-1/PD-L1信號傳導。此外，非結合SG-559-01 LALA與結合兩種藥物連接子之SG-559-01 LALA同等水平，顯示結合並不影響PD-1/PD-L1阻斷(圖9)。

#### 實例6：在活體外對人類APC之免疫毒性

【0276】 評估SG-559-01及SG-559-01 LALA對APC (例如巨噬細胞及樹突狀細胞(DC))之免疫毒性。如方法中所描述在處理之前用IFN $\gamma$ 刺激APC以上調PD-L1。在巨噬細胞及DC中SG-559-01 LALA ADC均展現類似於同型對照或在同型對照之一個數量級內之對人類APC之免疫毒性(圖10A至圖10D)。

【0277】 亦測試為了活體外篩選而表徵之四種SG-559-xx抗體之對APC (亦即樹突狀細胞及巨噬細胞)之免疫毒性。對人類APC之免疫毒性類似於SG-559-xx ADC中之各者或在SG-559-xx ADC中之各者的一個數量級內(圖11A至圖11D)。

#### 實例7：免疫反應抑制

【0278】 藉由量測在經LPS處理之人類APC中之免疫反應抑制來進一步表徵SG-559-01 ADC。如方法中所描述，在ADC處理之後用LPS刺

激活體外人類APC且以免疫反應之量測值定量II類MHC及CD86之後續上調。如藉由II類MHC (圖12A至圖12B)及CD86 (圖12C至圖12D)所量測在DC及巨噬細胞中用SG-559-01 ADC處理均以類似方式或在同型對照之一個數量級內產生免疫反應抑制。

### 實例8：增加免疫浸潤

【0279】 藉由評估具有Karpas 299腫瘤之小鼠中的免疫浸潤來進一步表徵SG-559-01 LALA vc-MMAE ADC。如所指示治療攜帶腫瘤之小鼠且在六天後表徵腫瘤。相對於未經處理對照及SG-559-01抗體兩者，SG-559-01 vc-MMAE ADC在具有Karpas 299腫瘤之小鼠中誘導免疫浸潤(圖13A至圖13C)。圖13A展示mCD45+細胞(泛白細胞標誌物)之增加。圖13B展示mCD11c+細胞(樹突狀細胞及巨噬細胞子組之標誌物)中之增加。圖13C展示mF4/80+細胞(巨噬細胞標誌物)中之增加。

### 實例9：發炎性細胞介素反應

【0280】 進一步表徵SG-559-01 LALA vc-MMAE ADC之腫瘤微環境(TME)中之誘導發炎性細胞介素之產生的能力。相對於未經處理對照及SG-559-01 LALA抗體兩者，SG-559-01 LALA vc-MMAE ADC在TME中誘導發炎性細胞介素，如藉由伊紅趨素(Eotaxin) (嗜酸性球之趨化介素；圖14A)、MIP1a (促炎性巨噬細胞細胞介素；圖14B)、MIP1b (促炎性巨噬細胞細胞介素；圖14C)、MIG/CXCL9 (由IFN $\gamma$ 誘導，影響免疫細胞之遷移及分化；圖14D)、MCP1 (單核球/巨噬細胞之趨化介素；圖14E)及Rantes (單核球、T細胞及嗜酸性球之趨化介素；圖14F)之腫瘤內濃度所量測。

### 實例10：與糖基化PD-L1及去糖基化PD-L1之結合親和力

【0281】 評估SG-559-01之與PD-L1之糖基化及去糖基化形式之結合親和力。如方法中所描述使用生物膜層干涉量測術在Octet Red 384系統(ForteBio)上評估結合親和力。如方法中所描述將PNGase F酶及變性流程用於使PD-L1去糖基化。評估SG-559-01之與去糖基化PD-L1及對照糖基化PD-L1 (相同處理條件但無PNGase F處理，如方法中所描述)之結合親和力。與糖基化PD-L1相比SG-559-01與去糖基化PD-L1之結合親和力可見約2倍差異(表5)。將質譜用於驗證PD-L1之糖基化狀態。

表5. SG-559-01與糖基化hPD-L1結合對比與去糖基化hPD-L1結合

| 物種         | 單價結合                |                                                    |                                     |
|------------|---------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|
|            | K <sub>D</sub> (nM) | k <sub>on</sub> (M <sup>-1</sup> s <sup>-1</sup> ) | k <sub>off</sub> (s <sup>-1</sup> ) |
| 對照hPD-L1   | 7                   | 1.1×10 <sup>5</sup>                                | 1.7×10 <sup>-3</sup>                |
| 去糖基化hPD-L1 | 15                  | 3.9×10 <sup>5</sup>                                | 2.7×10 <sup>-3</sup>                |

非正式序列表

SEQ ID NO: 1 - Ab1重鏈可變區-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO: 2 - Ab1輕鏈可變區-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRRATGIPARFSGSGSGTDEFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 3 - Ab1重鏈CDR1 -蛋白

TYAIS

SEQ ID NO: 4 - Ab1重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO: 5 - Ab1重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGSPFGMDV

SEQ ID NO:6 - Ab1輕鏈CDR1 -蛋白

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:7 - Ab1輕鏈CDR2 - 蛋白

DASNRAT

SEQ ID NO:8 - Ab1輕鏈CDR3 - 蛋白

QQRSNWPT

SEQ ID NO:9 - SG-559-01 LALA hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTA AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLT VLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:10 - SG-559-01 κ輕鏈-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:11 - SG-559-01重鏈可變區-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTA AISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSS

SEQ ID NO:12 - SG-559-01輕鏈可變區-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:13 - SG-559-01重鏈CDR1 - 蛋白

TAAIS

SEQ ID NO:14 - SG-559-01重鏈CDR2 - 蛋白

GIIPIFGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO:15 - SG-559-01重鏈CDR3 - 蛋白

KFHFVSGSPFGMDV

SEQ ID NO:16 - SG-559-01輕鏈CDR1 - 蛋白

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:17 - SG-559-01輕鏈CDR2 - 蛋白

DASNRAT

SEQ ID NO:18 - SG-559-01輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSNWPT

SEQ ID NO:19 - SG-559-02 LALA hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKTSKDTSTYAISSWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKXVEPKSCDKTHT  
CPPECPEAEEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTITLVHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:20 - SG-559-02 κ輕鏈-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSALAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDEFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:21 - SG-559-02重鏈可變區-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCSKTSKDTSTYAISSWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:22 - SG-559-02輕鏈可變區-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSALAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDEFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:23 - SG-559-02重鏈CDR1 -蛋白

TYAIS

SEQ ID NO:24 - SG-559-02重鏈CDR2 -蛋白

GIIPFGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO:25 - SG-559-02重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGSPFGMDV

SEQ ID NO:26 - SG-559-02輕鏈CDR1 -蛋白

RASQSVSSALA

SEQ ID NO:27 - SG-559-02輕鏈CDR2 -蛋白

DASNRAT

SEQ ID NO:28 - SG-559-02輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSNWPT

SEQ ID NO:29 - SG-559-03 LALA hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVVKKPGSSVKVSCKTSKDTSTFYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEFPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTFPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:30 - SG-559-03 κ輕鏈-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSLPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTITLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:31 - SG-559-03重鏈可變區-蛋白

QVQLVQSGAEVVKKPGSSVKVSCKTSKDTSTFYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:32 - SG-559-03輕鏈可變區-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSLPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:33 - SG-559-03重鏈CDR1 -蛋白

TYAIS

SEQ ID NO:34 - SG-559-03重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO:35 - SG-559-03重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGSPFGMDV

SEQ ID NO:36 - SG-559-03輕鏈CDR1 -蛋白

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:37 - SG-559-03輕鏈CDR2 -蛋白

DASNRAT

SEQ ID NO:38 - SG-559-03輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSLPT

SEQ ID NO:39 - SG-559-04 LALA hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSKDTSTFYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSGFGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPEAAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:40 - SG-559-04 κ輕鏈-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS  
LEPEDEFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:41 - SG-559-04重鏈可變區-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSKDTSTFYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSGFGMDVWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:42 - SG-559-04輕鏈可變區-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS  
LEPEDEFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:43 - SG-559-04重鏈CDR1 -蛋白

TYAIS

SEQ ID NO:44 - SG-559-04重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO:45 - SG-559-04重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGSGFGMDV

SEQ ID NO:46 - SG-559-04輕鏈CDR1 -蛋白

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:47 - SG-559-04輕鏈CDR2 -蛋白

DASNRAT

SEQ ID NO:48 - SG-559-04輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSNWPT

SEQ ID NO:49 - SG-559-05重鏈CDR2 -蛋白

GIIPiAGKAHYAQKFQG

SEQ ID NO:50 - SG-559-06重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGAAHYAQKFQG

SEQ ID NO:51 - SG-559-07重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGRAHYAQKFQG

SEQ ID NO:52 - SG-559-08重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGKAAYAQKFQG

SEQ ID NO:53 - SG-559-09重鏈CDR2 -蛋白

GIIPIFGKAFYAQKFQG

SEQ ID NO:54 - SG-559-10重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGAPFGMDV

SEQ ID NO:55 - SG-559-11重鏈CDR3 -蛋白

KFHFVSGSPAGMDV

SEQ ID NO:56 - SG-559-12輕鏈CDR3 -蛋白

QQASNWPT

SEQ ID NO:57 - SG-559-13輕鏈CDR3 -蛋白

QQKSNWPT

SEQ ID NO:58 - SG-559-14輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSAWPT

SEQ ID NO:59 - SG-559-15輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSQWPT

SEQ ID NO:60 - SG-559-16輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSNAPT

SEQ ID NO:61 - SG-559-17輕鏈CDR3 -蛋白

QQRSNFPT

SEQ ID NO:62 - SG-559-01 hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKTSGDTFSTAAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:63 - SG-559-02 hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKTSGDTFSTYIAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:64 - SG-559-03 hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKTSGDTFSTYIAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:65 - SG-559-04 hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKTSGDTFSTYIAISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSSLRSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEPKSCDKTHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:66 - SG-559-01可變重鏈區-核酸

cagggtccagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaagacttctgg  
agacacccctcagcaccgcccgtatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggatca  
tccttatatttggtaaagcacactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatttttgtgcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO:67 - SG-559-01可變輕鏈區-核酸

gaaattgtgttgacacagctctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctcctgcaggggccag  
tcagagtgttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggctcccaggctcctcatctatgatgcat  
ccaacaggggccactggcatcccagccaggttcagtggtgagtggtctgggacagacttcactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagttttattactgtcagcagcgtagcaactggccgagcttcggccaagggaaccaaggt  
ggaaatcaaa

SEQ ID NO:68 - SG-559-02可變重鏈區-核酸

cagggtccagctgggtgcagctctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctcctgcaagacttctgg  
agacacccctcagcaccctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggatgggagggatca  
tccttatatttggtaaagcacactacgcacagaagtccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatttttgtgcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaagggaaccacggtcaccgtctcctca

SEQ ID NO:69 - SG-559-02可變輕鏈區-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctctctgcagggccag  
tcagagtgttagcagcgccttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgc  
ccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtctctgggacagacttcaactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggccgacgttcggccaagggaccaaggt  
ggaaatcaaa

SEQ ID NO:70 - SG-559-03可變重鏈區-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggatgggagggatca  
tcctatattttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcggaagaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttgtgcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcctctcggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcacctgtctctca

SEQ ID NO:71 - SG-559-03可變輕鏈區-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctctctgcagggccag  
tcagagtgttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgc  
ccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtctctgggacagacttcaactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaacctggccgacgttcggccaagggaccaaggt  
ggaaatcaaa

SEQ ID NO:72 - SG-559-04可變重鏈區-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggatgggagggatca  
tcctatattttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcggaagaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttgtgcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcggcttcgggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcacctgtctctca

SEQ ID NO:73 - SG-559-04可變輕鏈區-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctctctgcagggccag  
tcagagtgttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgc  
ccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtgccagtggtctctgggacagacttcaactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggccgacgttcggccaagggaccaaggt  
ggaaatcaaa

SEQ ID NO:74 - SG-559-01 LALA hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcgggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacccgcctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggtctgagtggtggatgggagggatca  
tcctatattttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcggaagaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttgtgcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcctctcggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcacctgtctctcagctagcaccgaaggcc  
catctgtcttccccctggcacctctctccaagagcacctctgggggcacagctgcctgggtgcttggaaggac  
tacttccctgaaacctgtgacagtgctcctggaaactcaggagccttgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtcct  
acagtcctcaggactctactcctcagcagcgtggtgacgtgcctccagcagcttgggcaaccagacctacatct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagagccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgccccacgtgcccagcacctgaagctgctgggggacgtcagttctctcttccccccaaaaacccaaggcacacct  
catgatctccccgaacccctgaggtcacatgctgggtgggtgacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggagcggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccggggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtctctcaccgtctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaacatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtttacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaagcttctatcccagcgacatgcctgtg  
gagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctctctctt  
cctctacagcaagctcacgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtctctctcatgctcgtgatgcagagg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:75 - SG-559-01 κ輕鏈-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccacctgtctttgtctccaggggaaagagccacctctctctgcagggccag  
tcagagtggttagcagctacttagcctggtagccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgc  
ccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtggcagtggtgtctgggacagacttcaactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggccgacgttccggccaagggaccaaggt  
ggaaatcaaacgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcacatctgatgagcagttgaaatctggaactg  
cctctgttgtgtgctgtgaataacttctatcccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa  
tcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgt  
gagcaaacgagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaa  
agagcttcaacaggggagagtg

SEQ ID NO:76 - SG-559-01 hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacccgcctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtggaggaggatca  
tcctatatatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcggaacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttgtgcgagaaaagtttcaactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcacctgtctctcagctagcaccgaagggcc  
catctgtcttccccctggcacctctctccaagagcacctctgggggcacagctgccttggtgctggtcaaggac  
taactccctgaacctgtgacagtgctctggaactcaggagcctgaccagcggcgtgcacacettcccggtgtctct  
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacgtgcctccagcagcttgggcacccagacctacatct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgcccacgtgcccagcacctgaactcctggggggacgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacct  
catgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtcctcacctgctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg  
gagtgggagagcaatgggcagccgggagaaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacgggtccttctt  
cctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagagg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:77 - SG-559-02 LALA hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacaggccctggacaagggcttgagtggtggaggaggatca  
tcctatatatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccggcggaacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttgtgcgagaaaagtttcaactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaagggaccacgggtcacctgtctctcagctagcaccgaagggcc  
catctgtcttccccctggcacctctctccaagagcacctctgggggcacagctgccttggtgctggtcaaggac  
taactccctgaacctgtgacagtgctctggaactcaggagcctgaccagcggcgtgcacacettcccggtgtctct  
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacgtgcctccagcagcttgggcacccagacctacatct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgcccacgtgcccagcacctgaagctgctgggggacgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacct  
catgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtcctcacctgctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct  
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtttacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg  
gagtgggagagcaatgggcagccgggagaaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacgggtccttctt  
cctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagagg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:78 - SG-559-02 κ輕鏈-核酸

gaaattgtgttgacacagttotccagccacctgtctttgtctccaggggaaagagccacctctctctgcagggccag  
tcagagtgttagcagcgccttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgcac  
ccaacagggccactggcatcccagccaggttcagtggcagtggtcttgggacagacttcaactctcccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgtagcaactggccgacgttccggccaagggaccaaggt  
ggaaatcaaacgtacggtgggtgcacctctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactg  
cctctgttgtgtgcctgtgaataacttctatcccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaa  
tcgggtaaactcccagagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgt  
gagcaaacgagactacgagaaacacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcaggggcctgagctcgcccgtcacaa  
agagcttcaacaggggagagtggt

SEQ ID NO:79 - SG-559-02 hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggtggatgggagggatca  
tccttatatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaagcaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatttttgtgcgagaaaagtttcactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaaagggaccacggtcacccgtctctcagctagcaccaagggcc  
catctgtcttcccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacagctgcctgggctgcttggtcaaggac  
tacttccctgaacctgtgacagtgctcctggaactcaggagccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtctct  
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacccgtgcctccagcagcttgggcaccacagacctacatct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgcccacccgtgcccagcacctgaactcctggggggacccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacct  
catgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtcctcacccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaaacatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccacaggtgtacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg  
gagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttctt  
cctctacagcaagctcacccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagtagg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:80 - SG-559-03 LALA hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggcttgagtggtggatgggagggatca  
tccttatatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggaagcaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatttttgtgcgagaaaagtttcactttgt  
ttcggggagcccttcgggtatggacgtctggggccaaagggaccacggtcacccgtctctcagctagcaccaagggcc  
catctgtcttcccccctggcacccctcctccaagagcacctctgggggcacagctgcctgggctgcttggtcaaggac  
tacttccctgaacctgtgacagtgctcctggaactcaggagccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggtgtctct  
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacccgtgcctccagcagcttgggcaccacagacctacatct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgcccacccgtgcccagcacctgaagctgctgggggacccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacct  
catgatctcccggaacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtcctcacccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaaacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaaacatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccacaggtttacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg  
gagtgaggagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttctt  
cctctacagcaagctcacccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcagtagg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:81 - SG-559-03 κ輕鏈-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccacctgtctttgtctccaggggaaagagccacctctctctgcagggccag  
tcagagtggttagcagctacttagcctggtaccaacagaaacctggccaggtctccaggtctctcatctatgatgc  
ccaacaggggccactggcatcccagccaggttcagtggtcagtggtgtgggacagacttcaactctaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagttttattactgtcagcagcgtagcaacctgccgacgttcggccaagggaaccaaggt  
ggaaatcaaacgtaacggtggtgcaccatctgtcttcatcttcccgcacatctgatgagcagttgaaatctggaactg  
cctctgtgtgtgctgtgaataacttctatcccagagagggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaa  
tcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgt  
gagcaaacgagactacgagaaacacaaagtctacgctgcgaagtcaacctacagggcctgagctcgcccgctcacia  
agagcttcaacaggggagagtg

SEQ ID NO:82 - SG-559-03 hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggtggaggggatca  
tcctataatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatTTTTGTGCGAGAAAGTTTCACTTTGT  
TTGCGGGAGCCCCCTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGGGACCACGGTCAACGTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCTGTCTTCCCCCTGGCAACCTCTCTCAAGAGCACTCTGGGGGCACAGCTGCCCTGGGTGCTTCAAGGAC  
TACTTCCCTGAACCTGTGACAGTGTCTTGAACCTCAGGAGCCTGACCAGCGGCTGCAACCTTCCGGCTGTCT  
ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT  
GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA  
TGCCACCGTGCCAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCT  
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACT  
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG  
GTCAGCGTCTCACCCTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT  
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCTGCCCCAT  
CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG  
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCTCTCT  
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG  
CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCTCTGTCTCCGGGCAAA

SEQ ID NO:83 - SG-559-04 LALA hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcgacagggccctggacaagggttgagtggtggaggggatca  
tcctataatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgaggacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtatTTTTGTGCGAGAAAGTTTCACTTTGT  
TTGCGGGAGCGGCTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAAGGGACCACGGTCAACGTCTCTCAGCTAGCACCAAGGGCC  
CATCTGTCTTCCCCCTGGCAACCTCTCTCAAGAGCACTCTGGGGGCACAGCTGCCCTGGGTGCTTCAAGGAC  
TACTTCCCTGAACCTGTGACAGTGTCTTGAACCTCAGGAGCCTGACCAGCGGCTGCAACCTTCCGGCTGTCT  
ACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT  
GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACA  
TGCCACCGTGCCAGCACTGAAGCTGTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCT  
CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACT  
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG  
GTCAGCGTCTCACCCTCTGACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCT  
CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTTTACACCTGCCCCAT  
CCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAAGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG  
GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCTCTCT  
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG  
CTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCTCTGTCTCCGGGCAAA

SEQ ID NO:84 - SG-559-04 κ輕鏈-核酸

gaaattgtgttgacacagttctccagccaccctgtctttgtctccaggggaaagagccaccctctctctgcagggccag  
tcagagtggttagcagctacttagcctggtagccaacagaaacctggccagggctcccagggctctctcatctatgatgcat  
ccaacaggggcccactggcctcccagccaggttcagtggcagtggtgtctgggacagacttcactctcaccatcagcagc  
ctagagcctgaagattttgcagtttattactgtcagcagcgttagcaactggccgagcgttcggccaagggaaccaaggt  
ggaaatcaaacgtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcctctgatgagcagttgaaatctggaactg  
cctctgtgtgtgcctgtgtgaataaacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgcctccaa  
tcgggttaactcccaggagagtggtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacccctgacgt  
gagcaaaagcagactacgagaaacacaaaagtctacgcctgcgaagtcacccacagggcctgagctcgcgcgtcaciaa  
agagcttcaacaggggagagtggt

SEQ ID NO:85 - SG-559-04 hIgG1重鏈-核酸

caggtccagctgggtgcagttctggggctgaggtgaagaagcctgggtcctcggtgaaggtctctctgcaagacttctgg  
agacaccttcagcacctatgctatcagctgggtgcagcagggccctggacaagggttgagtggtggaggggatca  
tccctatatttggtaaagcacactacgcacagaagttccagggcagagtcacgattaccgcggacgaatccacgagc  
acagcctacatggagctgagcagcctgagatctgaggacacggccgtgtattttggcgagaaagtttcactttgt  
ttcggggagcgggttcgggtatggaagctctggggccaagggaaccacgggtcacctgtctctcagctagcaccgaaggcc  
catctgtcttccccctggcaccctctctccaagagcacctctgggggcacagctgcctggggctgctgtgtaaggac  
tacttccctgaacctgtgacagtggtctggaactcaggagccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtct  
acagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgacctgacctccagcagcttgggcacccagacctaactct  
gcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacaca  
tgcccacgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctcttccccccaaaaacccaaggacacct  
catgatctccccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaact  
ggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtg  
gtcagcgtctctcagcgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaaacaaagccct  
cccagccccatcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaaccacaggtgtacacctgccccat  
cccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgtgcaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg  
gagtgaggagagcaatgggcagccggagaaactacaagaccacgcctccctgctggactccgacggctccttctt  
cctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgctcctggtgatgaggtg  
ctctgcacaaccactacacacagaagagcctctcctgtctccgggcaaa

SEQ ID NO:86 - Ab1 hIgG1重鏈-蛋白

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIISWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTS  
TAYMELSSLRSEDTAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD  
YFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHT  
CPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV  
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

SEQ ID NO:87 - Ab1 κ輕鏈-蛋白

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQXPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS  
LEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ  
SGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【序列表】

<110> 美商西雅圖遺傳學公司(SEATTLE GENETICS, INC.)

<120> 抗PD-L1抗體及抗體藥物結合物

<130> 49223-0051W01

<150> 62/910,988

<151> 2019-10-04

<160> 87

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 123

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> Ab1重鏈可變區

<400> 1

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

<210> 2  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Abl輕鏈可變區

<400> 2

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

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

<210> 3  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Ab1重鏈CDR1

<400> 3

Thr Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 4  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Ab1重鏈CDR2

<400> 4

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 5  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Ab1重鏈CDR3

<400> 5

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 6  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Ab1輕鏈CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 7

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> Ab1輕鏈CDR2

<400> 7

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> Ab1輕鏈CDR3

<400> 8

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 9

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-01 LALA hIgG1重鏈

<400> 9

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Ala |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
| Ala | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |  |
| Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
| Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala |  |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |  |
| Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro |  |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |
| Gln | Val | Tyr | Thr | Leu | Pro | Pro | Ser | Arg | Asp | Glu | Leu | Thr | Lys | Asn | Gln |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Val | Ser | Leu | Thr | Cys | Leu | Val | Lys | Gly | Phe | Tyr | Pro | Ser | Asp | Ile | Ala |  |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Val | Glu | Trp | Glu | Ser | Asn | Gly | Gln | Pro | Glu | Asn | Asn | Tyr | Lys | Thr | Thr |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Pro | Pro | Val | Leu | Asp | Ser | Asp | Gly | Ser | Phe | Phe | Leu | Tyr | Ser | Lys | Leu |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| Thr | Val | Asp | Lys | Ser | Arg | Trp | Gln | Gln | Gly | Asn | Val | Phe | Ser | Cys | Ser |  |
|     |     | 420 |     |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 10  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01  $\kappa$  輕鏈

<400> 10

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
165 170 175

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 11  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01重鏈可變區

<400> 11

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

<210> 12  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01輕鏈可變區

<400> 12

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

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

<210> 13  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01重鏈CDR1

<400> 13

Thr Ala Ala Ile Ser  
1 5

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

<220>  
<223> SG-559-01重鏈CDR2

<400> 14

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 15  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01重鏈CDR3

<400> 15

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

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

<220>  
<223> SG-559-01輕鏈CDR1

<400> 16

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 17  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01輕鏈CDR2

<400> 17

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 18  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01輕鏈CDR3

<400> 18

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 19  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>

<223> SG-559-02 LALA hIgG1重鏈

<400> 19

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

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

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 20  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02  $\kappa$  輕鏈

<400> 20

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala  
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
165 170 175

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 21  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02重鏈可變區

<400> 21

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

<210> 22  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02輕鏈可變區

<400> 22

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala  
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

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

<210> 23  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02重鏈CDR1

<400> 23

Thr Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 24  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02重鏈CDR2

<400> 24

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 25  
<211> 14

<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02重鏈CDR3

<400> 25

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 26  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02輕鏈CDR1

<400> 26

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ala Leu Ala  
1 5 10

<210> 27  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02輕鏈CDR2

<400> 27

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 28  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02輕鏈CDR3

<400> 28

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 29  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03 LALA hIgG1重鏈

<400> 29

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |
| Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Ala |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ala | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |
| Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |
|     |     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |
| Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser |
|     |     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Pro | Ile | Glu | Lys | Thr | Ile | Ser | Lys | Ala | Lys | Gly | Gln | Pro | Arg | Glu | Pro |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 30  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03  $\kappa$  輕鏈

<400> 30

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
165 170 175

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 31  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03重鏈可變區

<400> 31

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

<210> 32  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03輕鏈可變區

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

<210> 33  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03重鏈CDR1

<400> 33

Thr Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 34  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03重鏈CDR2

<400> 34

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 35  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03重鏈CDR3

<400> 35

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 36  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03輕鏈CDR1

<400> 36

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03輕鏈CDR2

<400> 37

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 38  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03輕鏈CDR3

<400> 38

Gln Gln Arg Ser Asn Leu Pro Thr  
1 5

<210> 39  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04 LALA hIgG1重鏈

<400> 39

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Gly Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

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

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 40  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04  $\kappa$ 輕鏈

<400> 40

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

Asn Arg Gly Glu Cys  
210

<210> 41  
<211> 123  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04重鏈可變區

<400> 41

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Gly Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

<210> 42  
<211> 106

<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04輕鏈可變區

<400> 42

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

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

<210> 43  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04重鏈CDR1

<400> 43

Thr Tyr Ala Ile Ser  
1 5

<210> 44  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04重鏈CDR2

<400> 44

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 45  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04重鏈CDR3

<400> 45

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Gly Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 46  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04輕鏈CDR1

<400> 46

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala  
1 5 10

<210> 47  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04輕鏈CDR2

<400> 47

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr  
1 5

<210> 48  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04輕鏈CDR3

<400> 48

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 49  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-05重鏈CDR2

<400> 49

Gly Ile Ile Pro Ile Ala Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 50  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-06重鏈CDR2

<400> 50

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ala Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 51  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-07重鏈CDR2

<400> 51

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Arg Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 52  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-08重鏈CDR2

<400> 52

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala Ala Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 53  
<211> 17  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-09重鏈CDR2

<400> 53

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala Phe Tyr Ala Gln Lys Phe Gln  
1 5 10 15

Gly

<210> 54  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-10重鏈CDR3

<400> 54

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ala Pro Phe Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 55  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-11重鏈CDR3

<400> 55

Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Ala Gly Met Asp Val  
1 5 10

<210> 56  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-12輕鏈CDR3

<400> 56

Gln Gln Ala Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 57

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-13輕鏈CDR3

<400> 57

Gln Gln Lys Ser Asn Trp Pro Thr  
1 5

<210> 58

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-14輕鏈CDR3

<400> 58

Gln Gln Arg Ser Ala Trp Pro Thr  
1 5

<210> 59

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-15輕鏈CDR3

<400> 59

Gln Gln Arg Ser Gln Trp Pro Thr  
1 5

<210> 60

<211> 8

<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-16輕鏈CDR3

<400> 60

Gln Gln Arg Ser Asn Ala Pro Thr  
1 5

<210> 61  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-17輕鏈CDR3

<400> 61

Gln Gln Arg Ser Asn Phe Pro Thr  
1 5

<210> 62  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01 hIgG1重鏈

<400> 62

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 63  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02 hIgG1重鏈

<400> 63

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 64  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03 hIgG1重鏈

<400> 64

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

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

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

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Gly | Ile | Ile | Pro | Ile | Phe | Gly | Lys | Ala | His | Tyr | Ala | Gln | Lys | Phe |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Gly | Arg | Val | Thr | Ile | Thr | Ala | Asp | Glu | Ser | Thr | Ser | Thr | Ala | Tyr |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Met | Glu | Leu | Ser | Ser | Leu | Arg | Ser | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Phe | Cys |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Arg | Lys | Phe | His | Phe | Val | Ser | Gly | Ser | Pro | Phe | Gly | Met | Asp | Val |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Trp | Gly | Gln | Gly | Thr | Thr | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 65  
<211> 453  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04 hIgG1重鏈

<400> 65

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

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

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

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe  
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Gly Phe Gly Met Asp Val  
100 105 110

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

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

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

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

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val  
180 185 190

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

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys  
210 215 220

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr  
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val  
260 265 270

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val  
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser  
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu  
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala  
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

- <210> 66
- <211> 369
- <212> DNA
- <213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01可變重區

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 66                                                            |     |
| cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc | 60  |
| tcttgcaaga cttctggaga caccttcagc accgccgcta tcagctgggt ggcacaggcc   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac   | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgccgacg aatccacgag cacagcctac   | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt   | 300 |
| cactttgttt cggggagccc ctccggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc   | 360 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gtctctca                                                           | 369 |
|                                                                    |     |
| <210> 67                                                           |     |
| <211> 318                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工                                                           |     |
|                                                                    |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> SG-559-01可變輕區                                                |     |
|                                                                    |     |
| <400> 67                                                           |     |
| gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc | 60  |
| ctctctctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtagca acagaaacct  | 120 |
| ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc   | 180 |
| aggttcagtg gcagtggttc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct   | 240 |
| gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgacgtt cggccaaggg  | 300 |
| accaaggtgg aaatcaaa                                                | 318 |
|                                                                    |     |
| <210> 68                                                           |     |
| <211> 369                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 人工                                                           |     |
|                                                                    |     |
| <220>                                                              |     |
| <223> SG-559-02可變重區                                                |     |
|                                                                    |     |
| <400> 68                                                           |     |
| caggtcacg tggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc    | 60  |
| tctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac  | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac  | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt  | 300 |
| cactttgttt cggggagccc ctccggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc  | 360 |
| gtctctca                                                           | 369 |

<210> 69  
<211> 318  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02可變輕區

<400> 69

Gly Ala Ala Ala Thr Thr Gly Thr Gly Thr Thr Gly Ala Cys Ala Cys  
1 5 10 15

Ala Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr  
20 25 30

Gly Thr Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Gly Gly  
35 40 45

Gly Ala Ala Ala Gly Ala Gly Cys Cys Ala Cys Cys Cys Thr Cys Thr  
50 55 60

Cys Cys Thr Gly Cys Ala Gly Gly Gly Cys Cys Ala Gly Thr Cys Ala  
65 70 75 80

Gly Ala Gly Thr Gly Thr Thr Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys  
85 90 95

Thr Thr Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly Thr Ala Cys Cys Ala Ala Cys  
100 105 110

Ala Gly Ala Ala Ala Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Ala Gly Gly Cys  
115 120 125

Thr Cys Cys Cys Ala Gly Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Thr Cys  
130 135 140

Thr Ala Thr Gly Ala Thr Gly Cys Ala Thr Cys Cys Ala Ala Cys Ala  
145 150 155 160

Gly Gly Gly Cys Cys Ala Cys Thr Gly Gly Cys Ala Thr Cys Cys Cys  
165 170 175

Ala Gly Cys Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Cys  
180 185 190

Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Cys Ala Gly  
195 200 205

Ala Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Ala Cys Cys Ala Thr  
210 215 220

Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr  
225 230 235 240

Gly Ala Ala Gly Ala Thr Thr Thr Thr Gly Cys Ala Gly Thr Thr Thr  
245 250 255

Ala Thr Thr Ala Cys Thr Gly Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly  
260 265 270

Thr Ala Gly Cys Ala Ala Cys Thr Gly Gly Cys Cys Gly Ala Cys Gly  
275 280 285

Thr Thr Cys Gly Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Ala Cys Cys Ala  
290 295 300

Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala  
305 310 315

<210> 70  
<211> 369  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03可變重區

<400> 70  
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300

cactttgttt cggggagccc cttcggfatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 71

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-03可變輕區

<400> 71

gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaacc tgccgacgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 72

<211> 369

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-04可變重區

<400> 72

caggtcacg tggtcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300  
cactttgttt cggggagcgg cttcggtatg gacgtctggg gccaaggac cacggtcacc 360  
gtctcctca 369

<210> 73  
<211> 318  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04可變輕區

<400> 73  
gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120  
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240  
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgacgtt cggccaaggg 300  
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 74  
<211> 1359  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-01 LALA hIgG1重鏈

<400> 74  
caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcttgaaga ctctcggaga caccctcagc accgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cactttgttt cggggagccc cttcggfatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc  | 360  |
| gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttccccc tggcacctc ctccaagagc   | 420  |
| acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc tgaacctgtg | 480  |
| acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta  | 540  |
| cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc | 600  |
| accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa   | 660  |
| gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagct  | 720  |
| gctgggggac cgtcagtcct cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc    | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag   | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 900  |
| cagtaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg     | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa  | 1020 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg ttacacct gccccatcc     | 1080 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc  | 1140 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg  | 1200 |
| cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag    | 1260 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac  | 1320 |
| cactacacac agaagagcct ctcctgtct cggggcaaa                          | 1359 |

- <210> 75
- <211> 639
- <212> DNA
- <213> 人工

- <220>
- <223> SG-559-01  $\kappa$  輕鏈

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 75                                                          |     |
| gaaatttgtt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct | 120 |

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180

agggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgacgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gtgtgtgtgc tgctgaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccc tcacaaagag cttaacagg ggagagtgt 639

<210> 76

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-01 hIgG1重鏈

<400> 76

caggtcacgc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc accgccgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300

cactttgttt cggggagccc cttcggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttcccc ttggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctggteaagg actacttccc tgaacctgtg 480

acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc   | 720  |
| ctgggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagaccg tgaggfcaag   | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag  | 900  |
| cagfacaaca gcacgtaccg tgttgtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg   | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa   | 1020 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tglacaccct gccccatcc    | 1080 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggfcaaagg cttctatccc   | 1140 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg   | 1200 |
| cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag    | 1260 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac   | 1320 |
| cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa                          | 1359 |

<210> 77  
<211> 1359  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02 LALA hIgG1重鏈

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 77                                                            |     |
| caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc | 60  |
| tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc   | 120 |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac   | 180 |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac   | 240 |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt   | 300 |
| cactttgttt cggggagccc ctccggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc   | 360 |
| gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttccccc tggcaccctc ctccaagagc   | 420 |
| acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctggfcaagg actacttccc tgaacctgtg   | 480 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta  | 540  |
| cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc  | 600  |
| accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa   | 660  |
| gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagct  | 720  |
| gctgggggac cgtcagtcct cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc  | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag   | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag | 900  |
| cagtaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg    | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa  | 1020 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg ttacaccct gccccatcc    | 1080 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc  | 1140 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg  | 1200 |
| cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag    | 1260 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac  | 1320 |
| cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa                         | 1359 |

<210> 78  
<211> 639  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02  $\kappa$ 輕鏈

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 78                                                          |     |
| gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca gggccagtc gagtgttagc agcgcttag cctggtacca acagaaacct   | 120 |
| ggccaggtc ccaggtcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc    | 180 |
| aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct | 240 |
| gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgacgtt cggccaaggg | 300 |

accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcatctt cccgccatct 360  
gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gtgtgtgtgcc tgctgaataa cttctatccc 420  
agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgccctcc aatcgggtaa ctcccaggag 480  
agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540  
agcaaagcag actacagaaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600  
agctcgcccg tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt 639

<210> 79  
<211> 1359  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-02 hIgG1重鏈

<400> 79  
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60  
tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120  
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180  
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240  
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300  
cactttgttt cggggagccc cttcggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360  
gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420  
acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc tgaacctgtg 480  
acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540  
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600  
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660  
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaacte 720  
ctggggggac cgtcagttt cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctec 780  
cggacccctg aggtcacatg cgtggtgtgt gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

cagtaaca gcacglaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcttgacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gcccccatcc 1080

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1320

cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1359

<210> 80

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-03 LALA hIgG1重鏈

<400> 80

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300

cactttgttt cggggagccc ctccggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagctgc cctgggtctg ctggtaagg actacttccc tgaacctgtg 480

acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagct   | 720  |
| gctggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacc tgaggccaag    | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag    | 900  |
| cagtaacaac gcacgtaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg   | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa   | 1020 |
| accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg ttacaccct gccccatcc     | 1080 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggccaagg cttctatccc    | 1140 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg   | 1200 |
| cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag    | 1260 |
| agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac  | 1320 |
| cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa                          | 1359 |

<210> 81  
<211> 639  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-03  $\kappa$  輕鏈

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 81                                                          |     |
| gaaatttgtg tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc | 60  |
| ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct | 120 |
| ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc  | 180 |
| aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct  | 240 |
| gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaacc tgccgacgtt cggccaaggg | 300 |
| accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct | 360 |
| gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gttgtgtgcc tgcagaataa cttctatccc | 420 |
| agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcctctc aatcgggtaa ctccaggag  | 480 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg   | 540  |
| agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg    | 600  |
| agctcgcccc tcacaaagag cttcaacagg ggagagtgt                          | 639  |
| <210> 82                                                            |      |
| <211> 1359                                                          |      |
| <212> DNA                                                           |      |
| <213> 人工                                                            |      |
| <220>                                                               |      |
| <223> SG-559-03 hIgG1重鏈                                             |      |
| <400> 82                                                            |      |
| caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc | 60   |
| tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc   | 120  |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac   | 180  |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac   | 240  |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt   | 300  |
| cactttgttt cggggagccc cttcggtatg gacgtctggg gccaaggga cacggtcacc    | 360  |
| gtctcctcag ctagaccaa gggcccatct gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc      | 420  |
| acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc tgaacctgtg   | 480  |
| acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta   | 540  |
| cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc   | 600  |
| accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa    | 660  |
| gttagagcca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc    | 720  |
| ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc     | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag     | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag   | 900  |
| cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg   | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctccc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa    | 1020 |

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1080

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtc aaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tctcctgta tgcattaggc tctgcacaac 1320

cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1359

<210> 83

<211> 1359

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-04 LALA hIgG1重鏈

<400> 83

caggctccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

ttctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac 180

gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt 300

cactttgttt cggggagcgg cttcggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360

gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420

acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc tgaacctgtg 480

acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaagct 720

gttgggggac cgtcagttt cctcttcccc ccaaaaccca aggacacct catgatctcc 780

cggacccctg aggtcacatg cgtgggtggg gacgtgagcc acgaagacct tgaggtaag 840

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900

caglacaaca gcacglaccg tgtggtcagc gtccctaccg tcctgcacca ggactggctg 960

aatggcaagg agtacaagtg caaggctctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg ttacaccct gccccatcc 1080

cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc 1140

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1200

cctcccgtgc tggactccga cggtctcttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag 1260

agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcattgaggc tctgcacaac 1320

cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1359

<210> 84

<211> 639

<212> DNA

<213> 人工

<220>

<223> SG-559-04  $\kappa$  輕鏈

<400> 84

gaaatttgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtcg gagggttagc agctacttag cctggtagca acagaaacct 120

ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catccagcc 180

agggtcagtg gcagtggttc tgggacagac ttactctca ccatcagcag cctagagcct 240

gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgacgtt cggccaaggg 300

accaaggtgg aaatcaaacg tacggtggct gcaccatctg tcttcattct cccgccatct 360

gatgagcagt tgaaatctgg aactgcctct gtgtgtgtcc tgcagaataa cttctatccc 420

agagaggcca aagtacagtg gaaggtggat aacgcccctc aatcgggtaa ctcccaggag 480

agtgtcacag agcaggacag caaggacagc acctacagcc tcagcagcac cctgacgctg 540

agcaaagcag actacgagaa acacaaagtc tacgcctgcg aagtcacca tcagggcctg 600

agctcgcccc tcacaaagag ctccaacagg ggagagtgt 639

<210> 85  
<211> 1359  
<212> DNA  
<213> 人工

<220>  
<223> SG-559-04 hIgG1重鏈

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 85                                                           |      |
| caggtcacgc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc | 60   |
| tcctgcaaga cttctggaga caccttcagc acctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc  | 120  |
| cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tatttggtaa agcacactac  | 180  |
| gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac  | 240  |
| atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt atttttgtgc gagaaagttt  | 300  |
| cactttgttt cggggagcgg cttcggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc  | 360  |
| gtctcctcag ctagcaccaa gggcccatct gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc    | 420  |
| acctctgggg gcacagctgc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc tgaacctgtg | 480  |
| acagtgtcct ggaactcagg agccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta  | 540  |
| cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc  | 600  |
| accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa   | 660  |
| gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc   | 720  |
| ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc caaaaacca aggacacct catgatctcc    | 780  |
| cggacccctg aggtcacatg cgtggtgtgt gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag    | 840  |
| ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag  | 900  |
| cagtaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg     | 960  |
| aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tccagcccc catcgagaaa   | 1020 |
| accatctcca aagccaaagg gcagcccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc   | 1080 |
| cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc  | 1140 |
| agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg  | 1200 |

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag1260

agcagggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac1320

cactacacac agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa1359

<210> 86

<211> 453

<212> PRT

<213> 人工

<220>

<223> Abl hIgG1重鏈

<400> 86

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

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Asp Thr Phe Ser Thr Tyr

202530

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Lys Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

859095

Ala Arg Lys Phe His Phe Val Ser Gly Ser Pro Phe Gly Met Asp Val

100105110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115120125

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ser | Val | Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Ala | Ala | Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Thr | Val | Ser | Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Val | Leu | Gln | Ser | Ser | Gly | Leu | Tyr | Ser | Leu | Ser | Ser | Val | Val |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Pro | Ser | Ser | Ser | Leu | Gly | Thr | Gln | Thr | Tyr | Ile | Cys | Asn | Val |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | His | Lys | Pro | Ser | Asn | Thr | Lys | Val | Asp | Lys | Lys | Val | Glu | Pro | Lys |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Cys | Asp | Lys | Thr | His | Thr | Cys | Pro | Pro | Cys | Pro | Ala | Pro | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Leu | Gly | Gly | Pro | Ser | Val | Phe | Leu | Phe | Pro | Pro | Lys | Pro | Lys | Asp | Thr |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Met | Ile | Ser | Arg | Thr | Pro | Glu | Val | Thr | Cys | Val | Val | Val | Asp | Val |
| 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | His | Glu | Asp | Pro | Glu | Val | Lys | Phe | Asn | Trp | Tyr | Val | Asp | Gly | Val |
| 275 |     |     |     | 280 |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | His | Asn | Ala | Lys | Thr | Lys | Pro | Arg | Glu | Glu | Gln | Tyr | Asn | Ser |
| 290 |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Tyr | Arg | Val | Val | Ser | Val | Leu | Thr | Val | Leu | His | Gln | Asp | Trp | Leu |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |     |     |
| Asn | Gly | Lys | Glu | Tyr | Lys | Cys | Lys | Val | Ser | Asn | Lys | Ala | Leu | Pro | Ala |
| 325 |     |     |     | 330 |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |     |     |

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro  
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln  
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala  
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr  
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu  
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser  
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser  
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys  
450

<210> 87  
<211> 213  
<212> PRT  
<213> 人工

<220>  
<223> Abl κ輕鏈

<400> 87

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Thr  
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
100 105 110

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
130 135 140

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

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
165 170 175

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

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
195 200 205

Asn Arg Gly Glu Cys  
210

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種與人類計劃性死亡-配體1 (PD-L1)蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 13-15之重鏈CDR序列及SEQ ID NO: 16-18之輕鏈CDR序列。

### 【請求項2】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體展現與該人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與300 nM之間。

### 【請求項3】

如請求項1或2之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體展現與該人類PD-L1蛋白之結合親和力在3與15 nM之間。

### 【請求項4】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體進一步展現的總內化係高於包含SEQ ID NO: 1之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區序列之抗體之總內化。

### 【請求項5】

如請求項4之抗體或其抗原結合片段，其中總內化為比包含SEQ ID NO: 1之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區序列之抗體之AUC增加9%至155%之間之AUC。

### 【請求項6】

如請求項5之抗體或其抗原結合片段，其中總內化係藉由FabFluor內化分析來測定。

### 【請求項7】

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體進一步展現的IC<sub>50</sub>係高於包含SEQ ID NO: 1之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 2之輕鏈可變區序列之抗體之IC<sub>50</sub>。

**【請求項8】**

如請求項7之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中IC<sub>50</sub>在3 ng/mL與20 ng/mL之間。

**【請求項9】**

如請求項7之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與喜樹鹼結合，且其中在MDA-MB-231細胞株中IC<sub>50</sub>在15 ng/mL與55 ng/mL之間。

**【請求項10】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性的輕鏈可變區序列。

**【請求項11】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性的輕鏈可變區序列。

**【請求項12】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性的重鏈可變區序列及與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性的輕鏈可變區序列。

**【請求項13】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 11之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈可變區序列。

**【請求項14】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體包含SEQ ID NO: 9之重鏈及SEQ ID NO: 10之輕鏈。

**【請求項15】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該片段為Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'-SH、Fv、雙功能抗體、線性抗體或單鏈抗體片段。

**【請求項16】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體在該抗體之重鏈中含有L234A及L235A突變。

**【請求項17】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中重鏈恆定區屬於IgG1同型。

**【請求項18】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為人類化或嵌合抗體。

**【請求項19】**

如請求項1之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經由連接子與細胞毒性劑結合。

**【請求項20】**

如請求項19之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與單甲基奧瑞他汀E (MMAE)結合。

**【請求項21】**

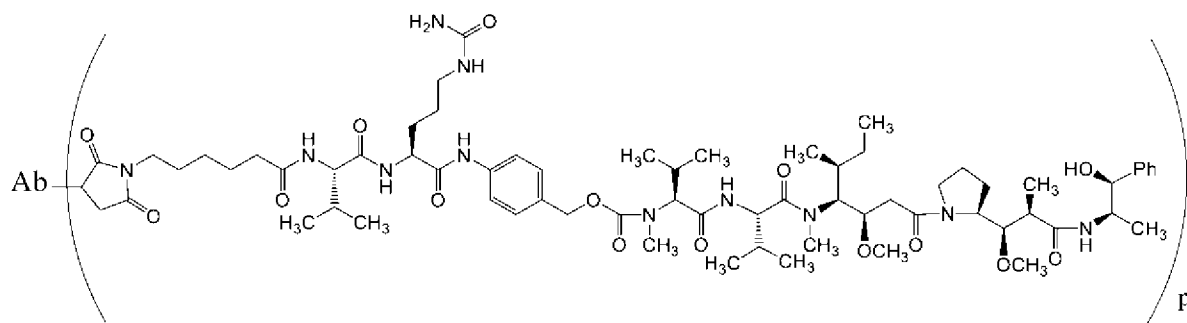
如請求項20之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經由酶可裂解之連接子單元與MMAE結合。

**【請求項22】**

如請求項21之抗體或其抗原結合片段，其中該酶可裂解之連接子單元包含Val-Cit連接子。

**【請求項23】**

如請求項19之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經由連接子與MMAE結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



其中Ab表示該抗體且p在2至10範圍內。

**【請求項24】**

如請求項23之抗體或其抗原結合片段，其中p為4。

**【請求項25】**

如請求項23之抗體或其抗原結合片段，其中p為8。

**【請求項26】**

如請求項19之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與喜樹鹼結合。

**【請求項27】**

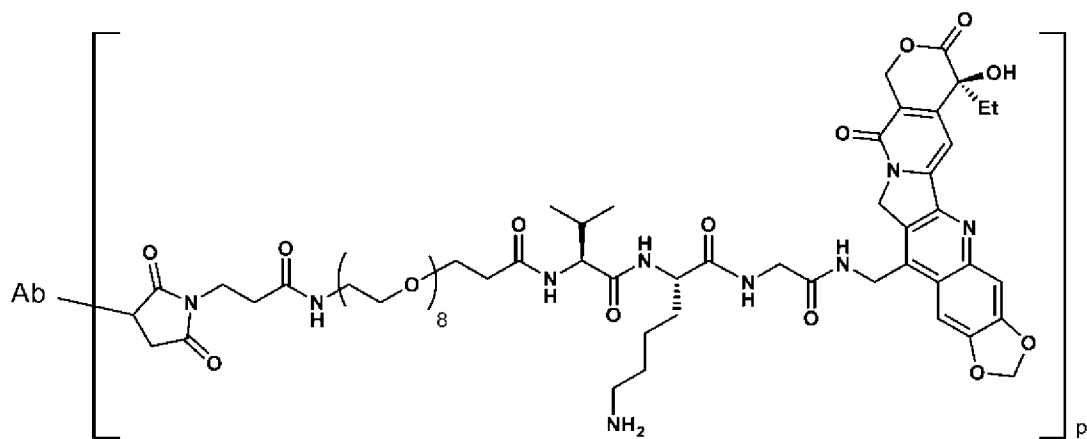
如請求項26之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經由酶可裂解之連接子單元與喜樹鹼結合。

## 【請求項28】

如請求項27之抗體或其抗原結合片段，其中該酶可裂解之連接子單元包含Val-Lys-Gly連接子。

## 【請求項29】

如請求項26之抗體或其抗原結合片段，其中該抗體經由連接子與喜樹鹼結合而形成具有以下結構之抗體藥物結合物：



其中Ab表示該抗體且p在2至10範圍內。

## 【請求項30】

如請求項29之抗體或其抗原結合片段，其中p為4。

## 【請求項31】

如請求項29之抗體或其抗原結合片段，其中p為8。

## 【請求項32】

一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項1至31中任一項之抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之賦形劑。

## 【請求項33】

一種如請求項1至31中任一項之抗體或其抗原結合片段之用途，其係用於製備治療個體之癌症之藥物。

**【請求項34】**

如請求項33之用途，其中該個體為人類個體。

**【請求項35】**

如請求項33或34之用途，其中該癌症為黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、小細胞肺癌(SCLC)、頭頸癌、三陰性乳癌(TNBC)、卵巢癌、尿道上皮癌、肝細胞癌(HCC)、胃癌或子宮頸癌。

**【請求項36】**

一種編碼如由請求項1至31中任一項所定義之抗體或其抗原結合片段的核酸。

**【請求項37】**

一種載體，其包含如請求項36之核酸。

**【請求項38】**

一種宿主細胞，其包含如請求項37之載體。

**【請求項39】**

如請求項38之宿主細胞，其中該宿主細胞為中國倉鼠卵巢(CHO)細胞。

**【請求項40】**

一種產生與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體或其抗原結合片段的方法，其包含在適合產生該抗體之條件下培養如請求項38或39之宿主細胞。

**【請求項41】**

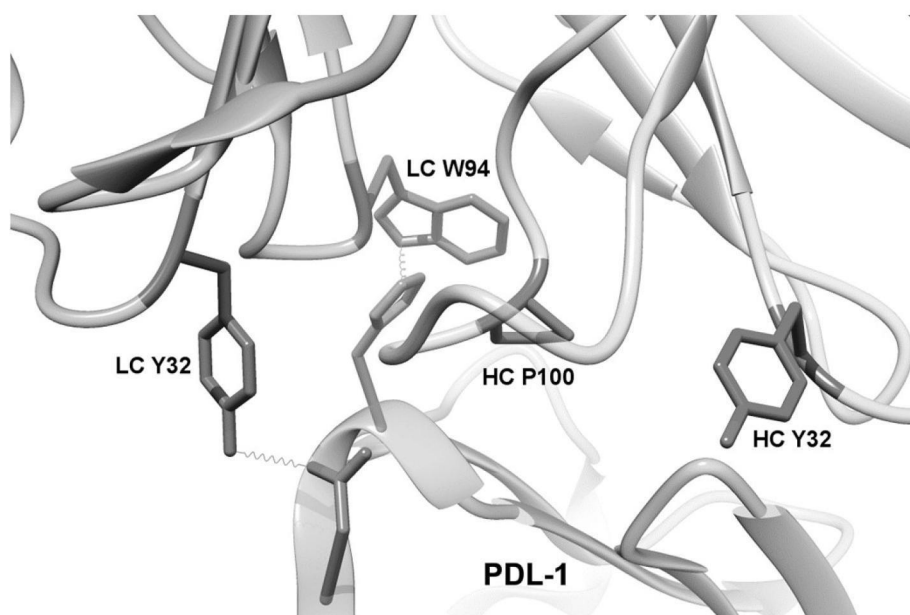
一種產生與人類PD-L1蛋白特異性結合之抗體藥物結合物的方法，其包含在適合產生該抗體之條件下培養如請求項38或39之宿主細胞；及

使該抗體與細胞毒性劑結合。

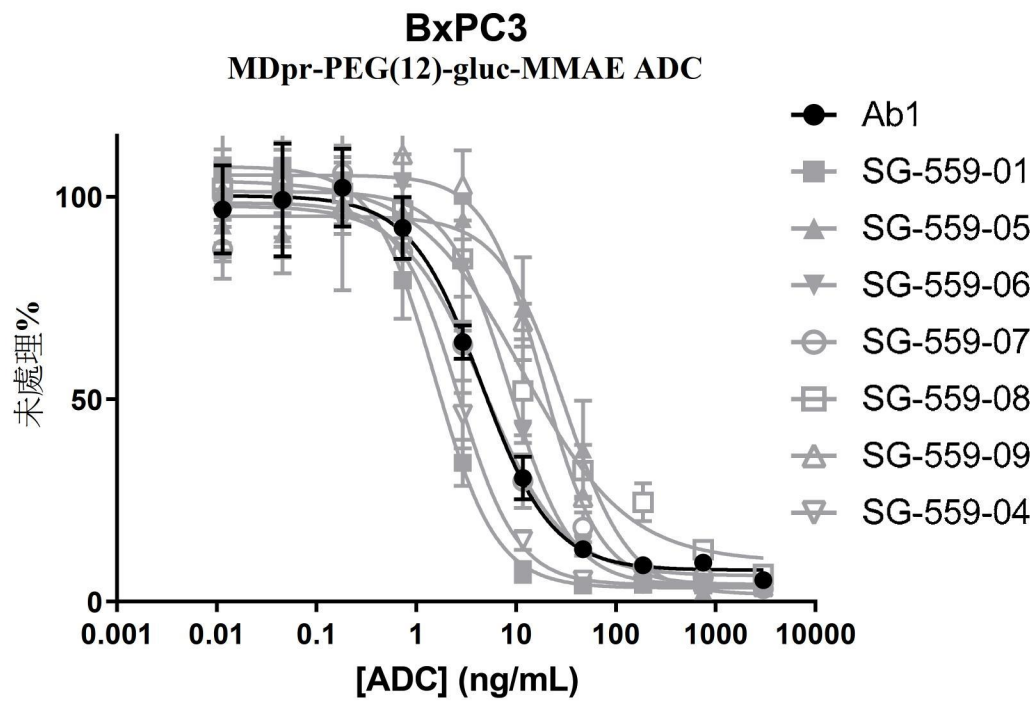
【請求項42】

如請求項41之方法，其中該細胞毒性劑為MMAE或喜樹鹼。

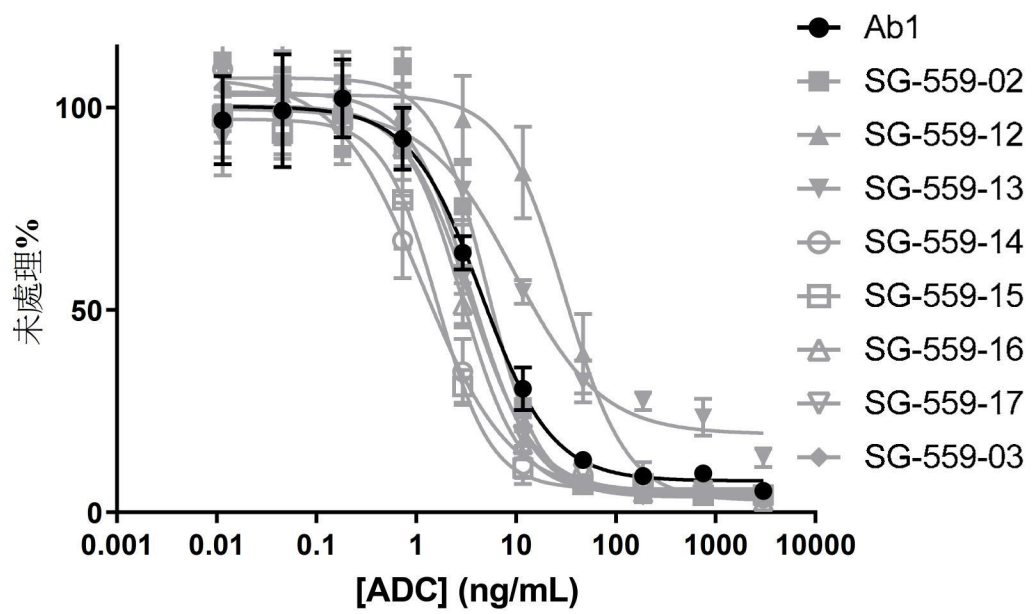
## 【發明圖式】



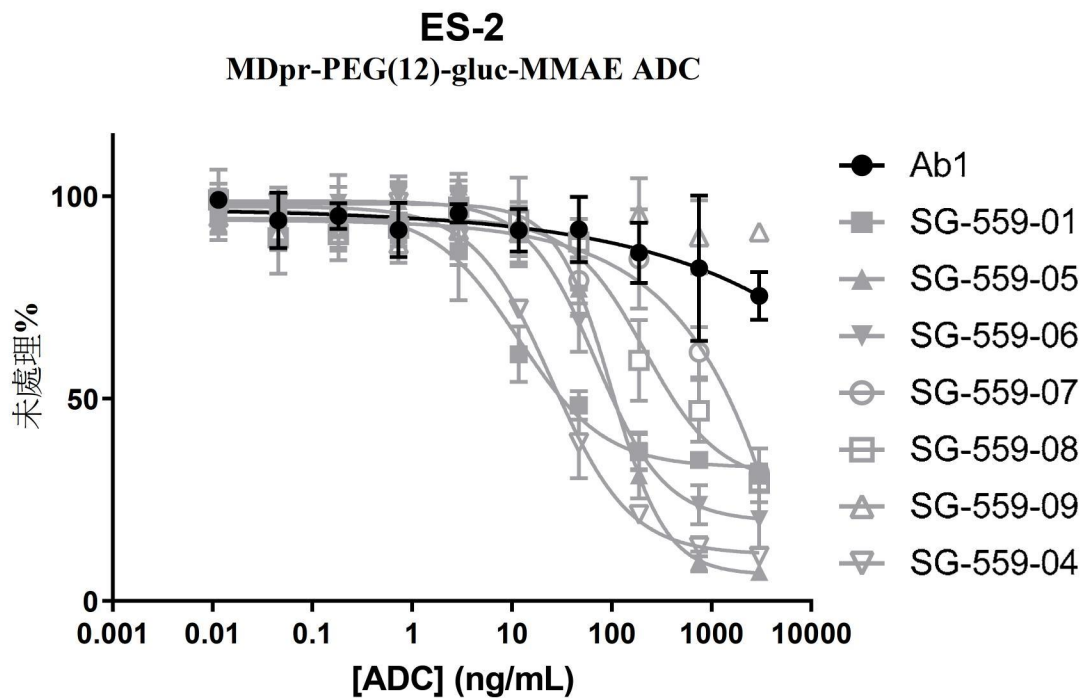
【圖1】



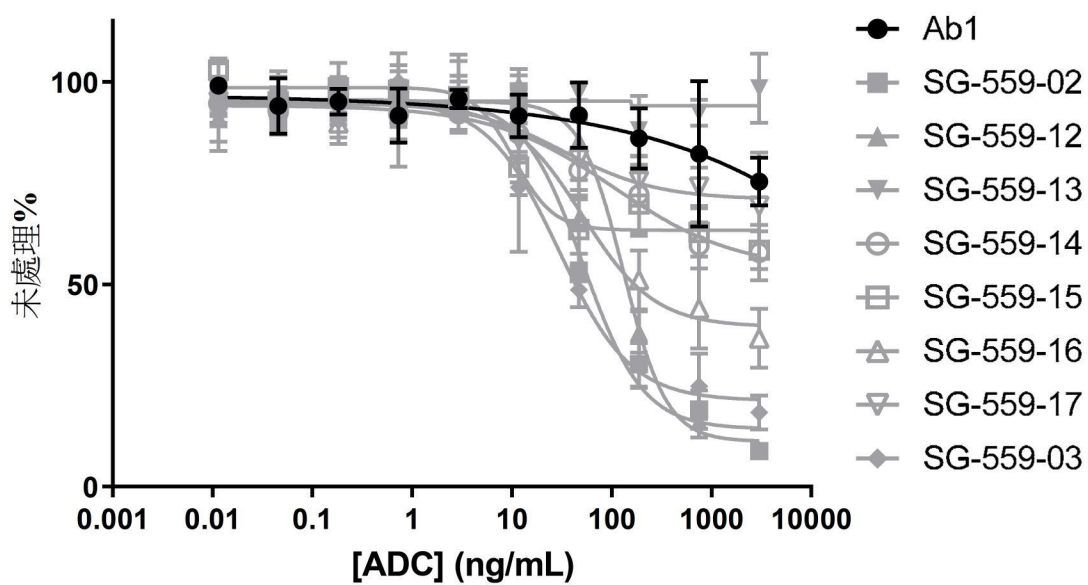
【圖2A】



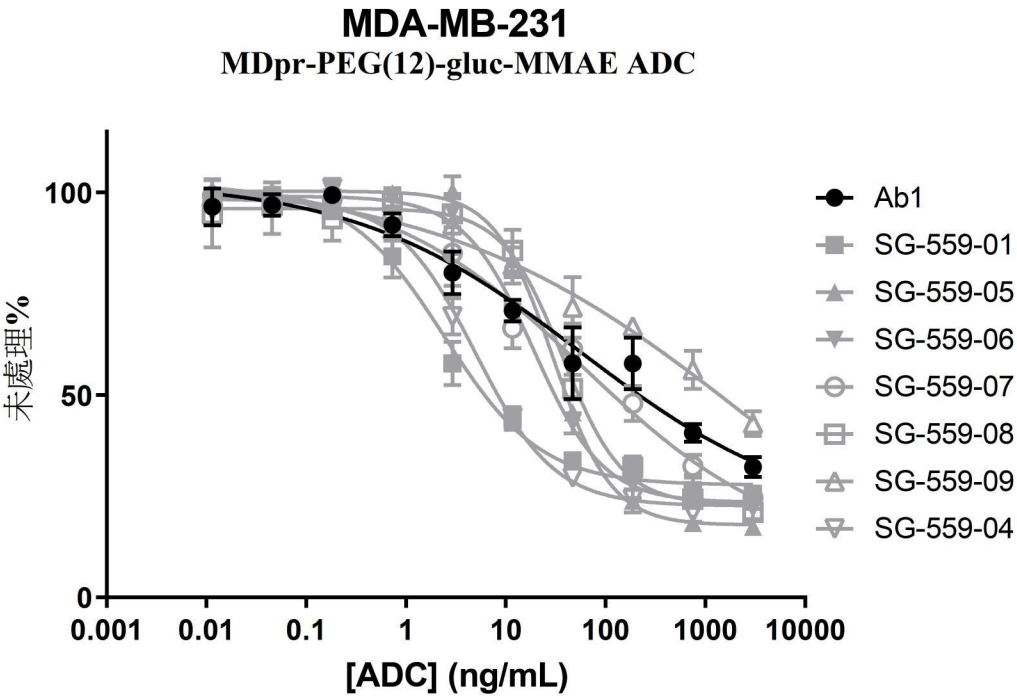
【圖2B】



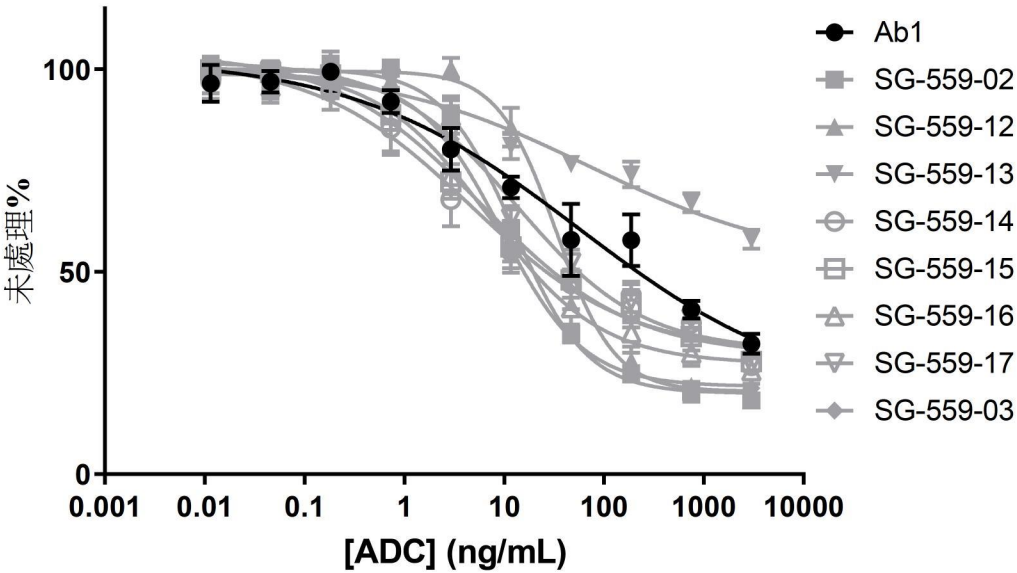
【圖2C】



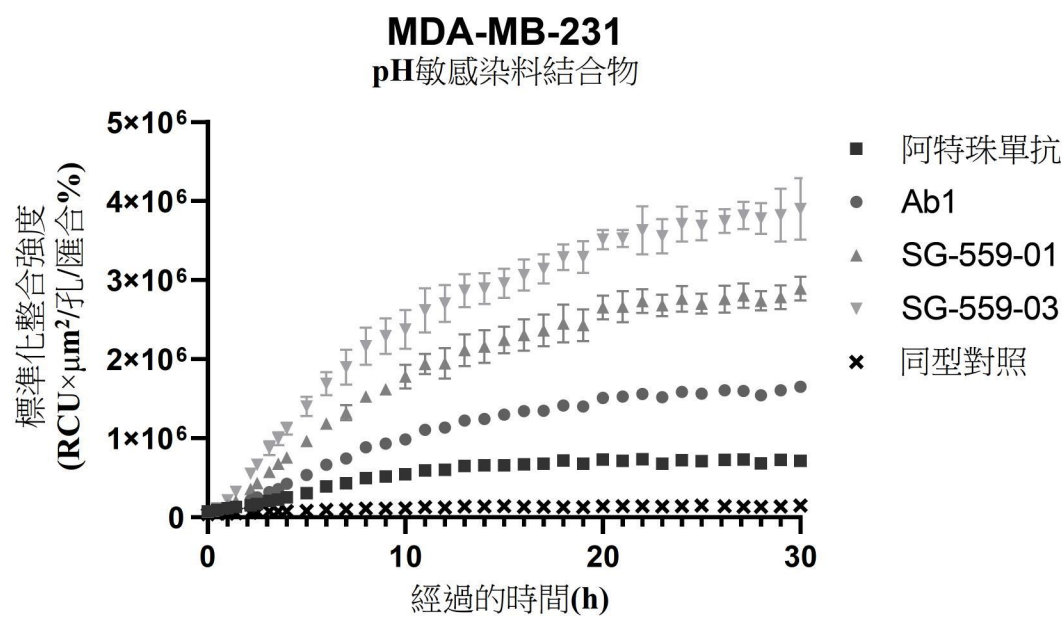
【圖2D】



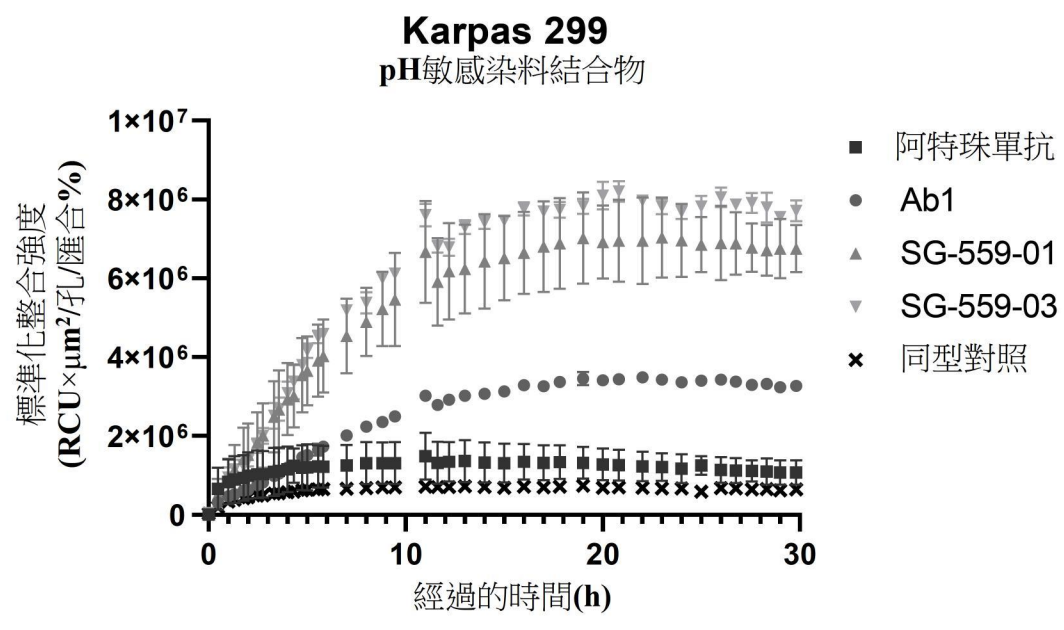
【圖2E】



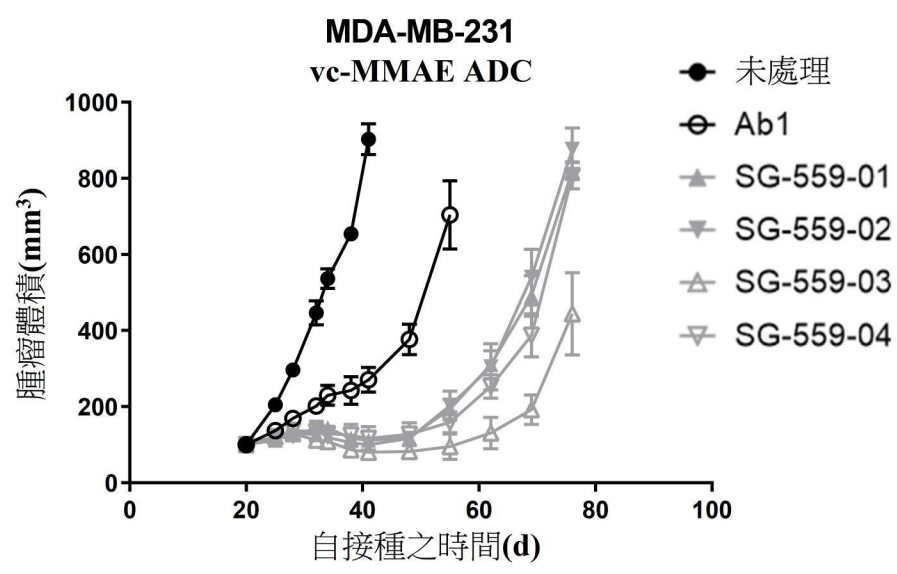
【圖2F】



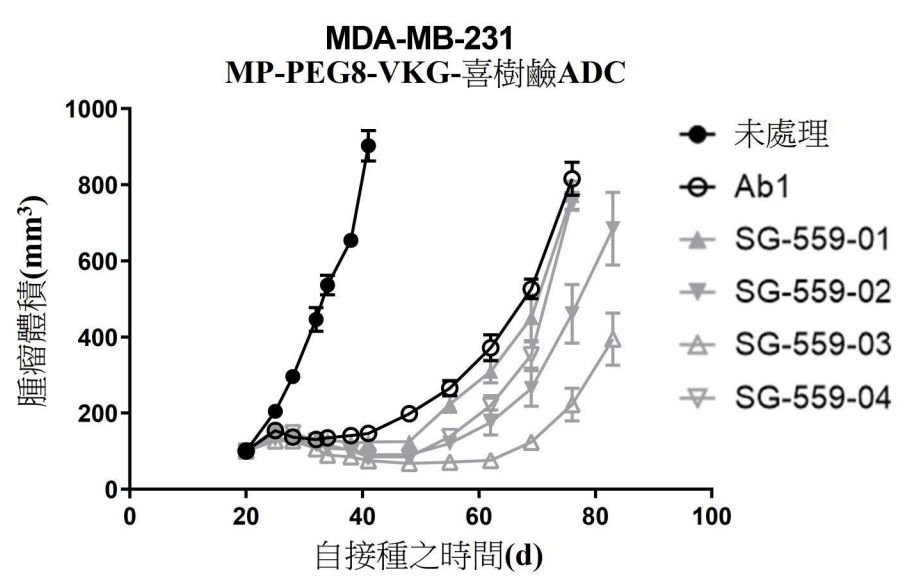
【圖3A】



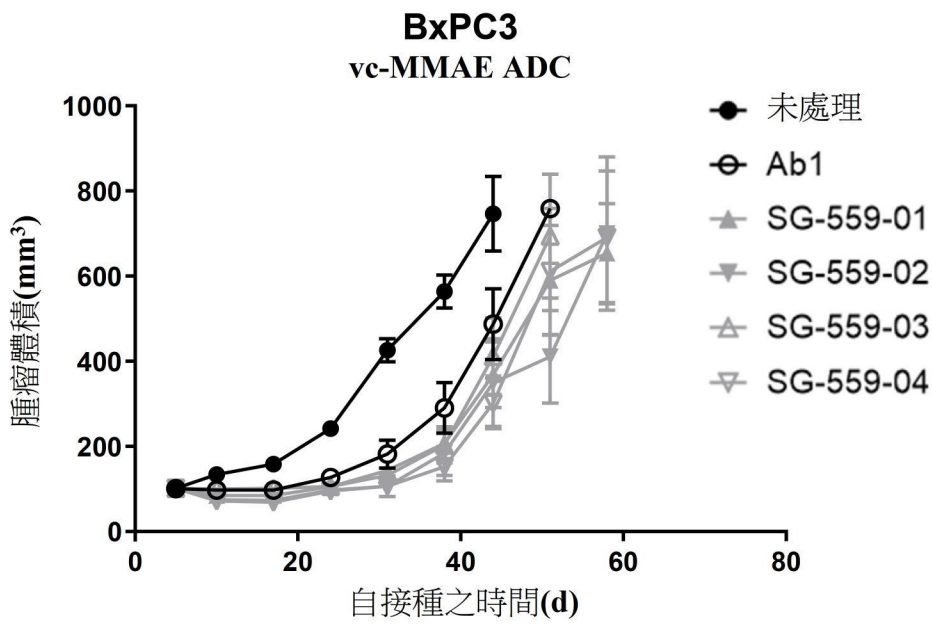
【圖3B】



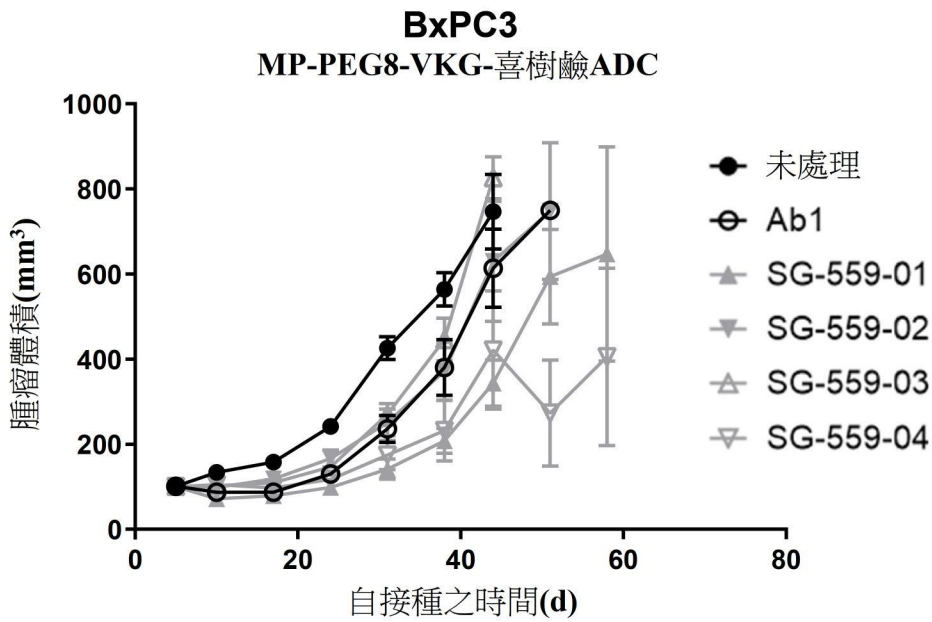
【圖4A】



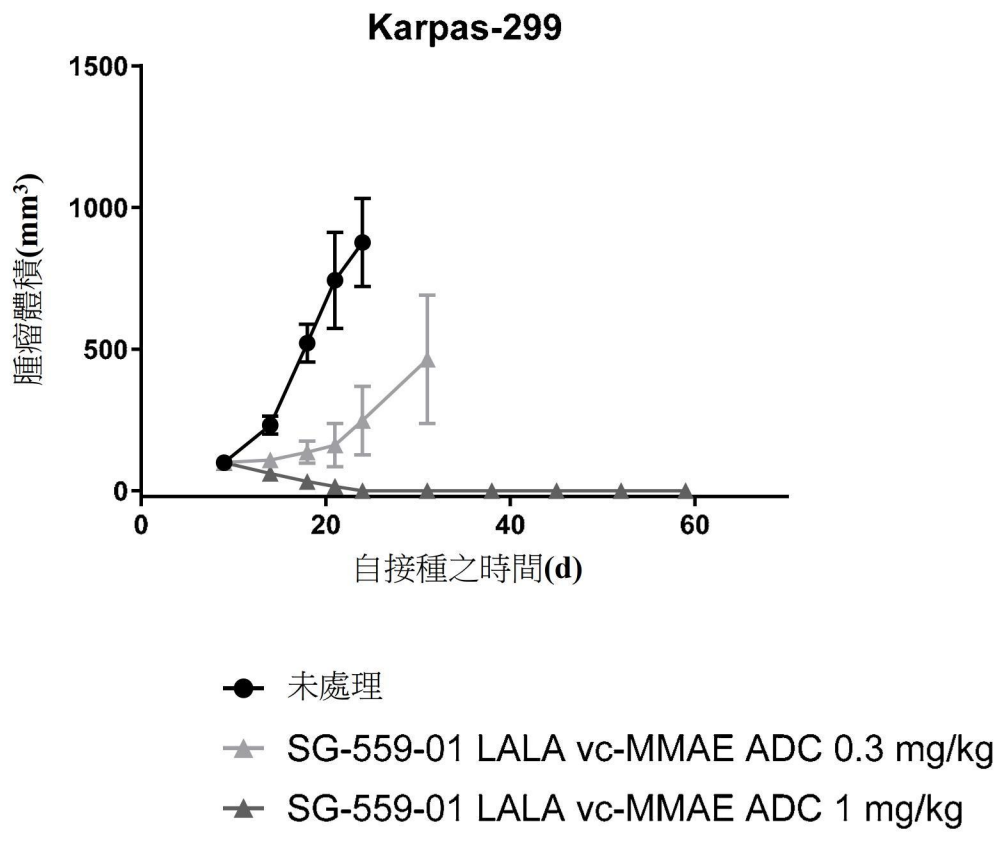
【圖4B】



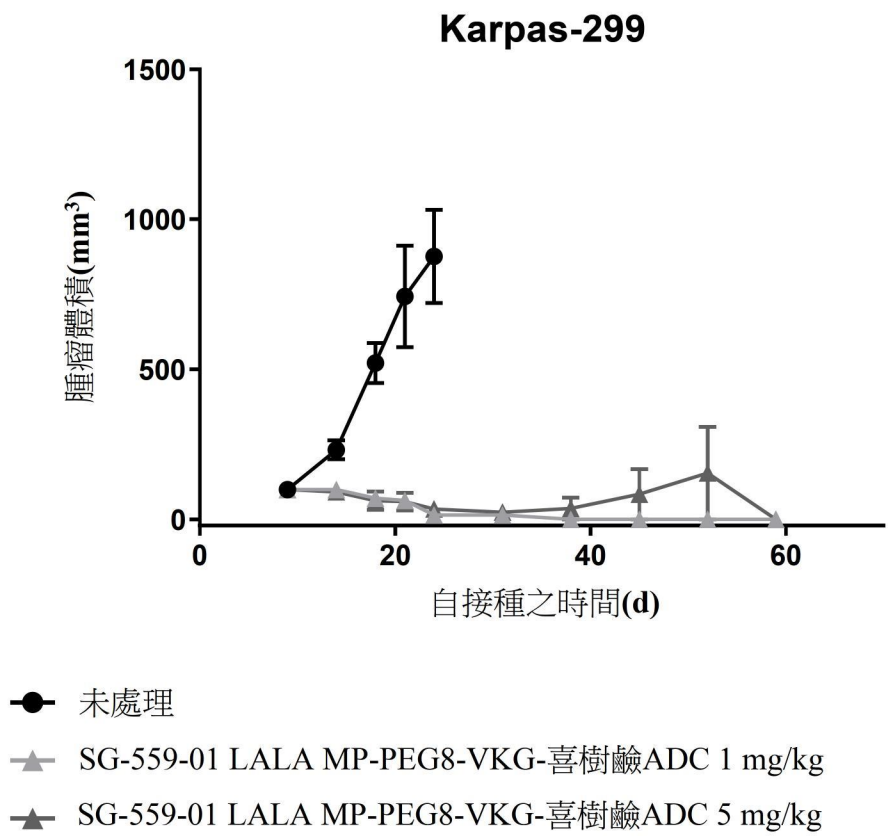
【圖5A】



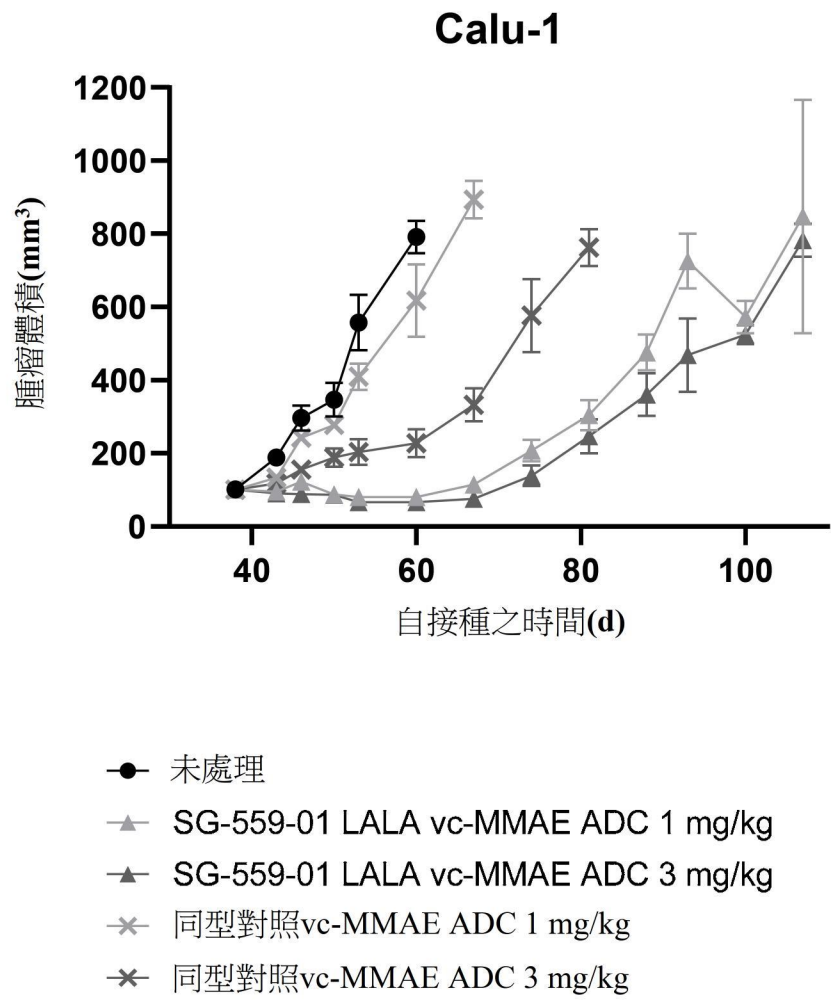
【圖5B】



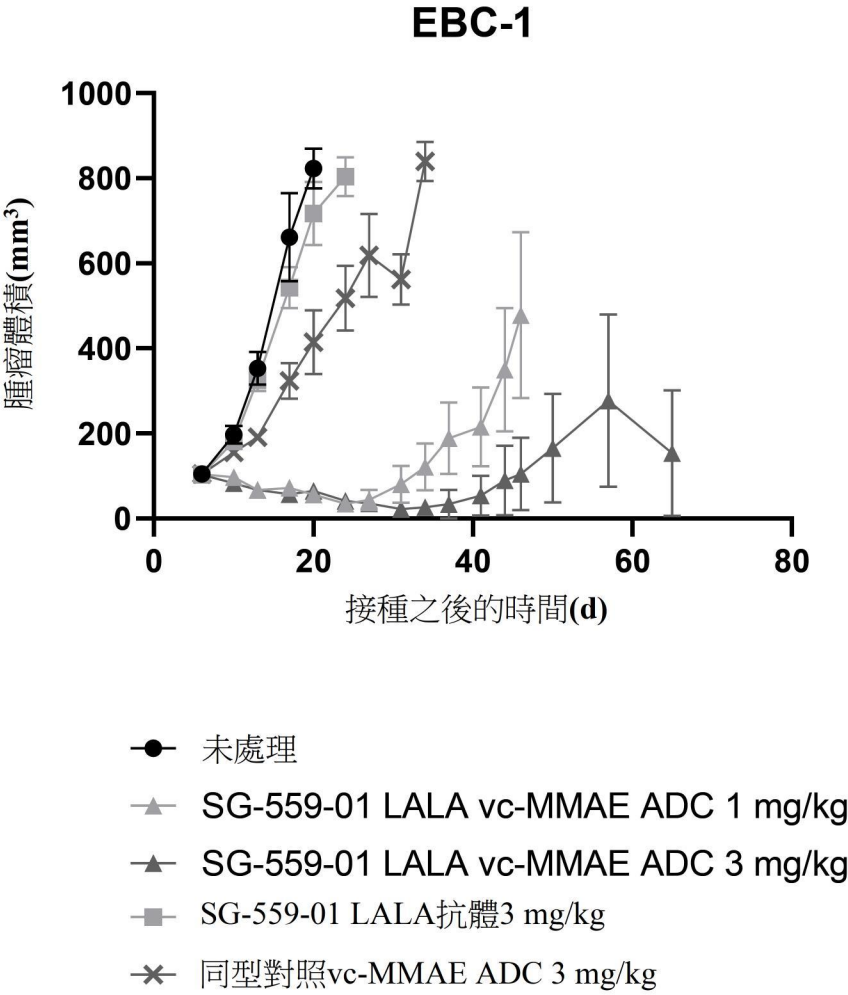
【圖6A】



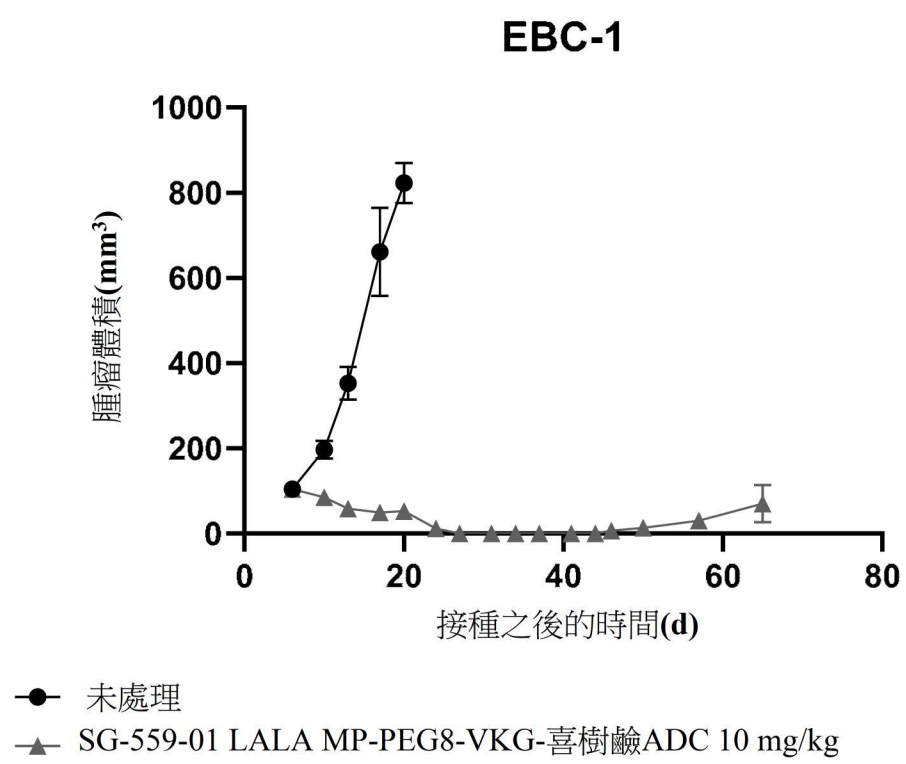
【圖6B】



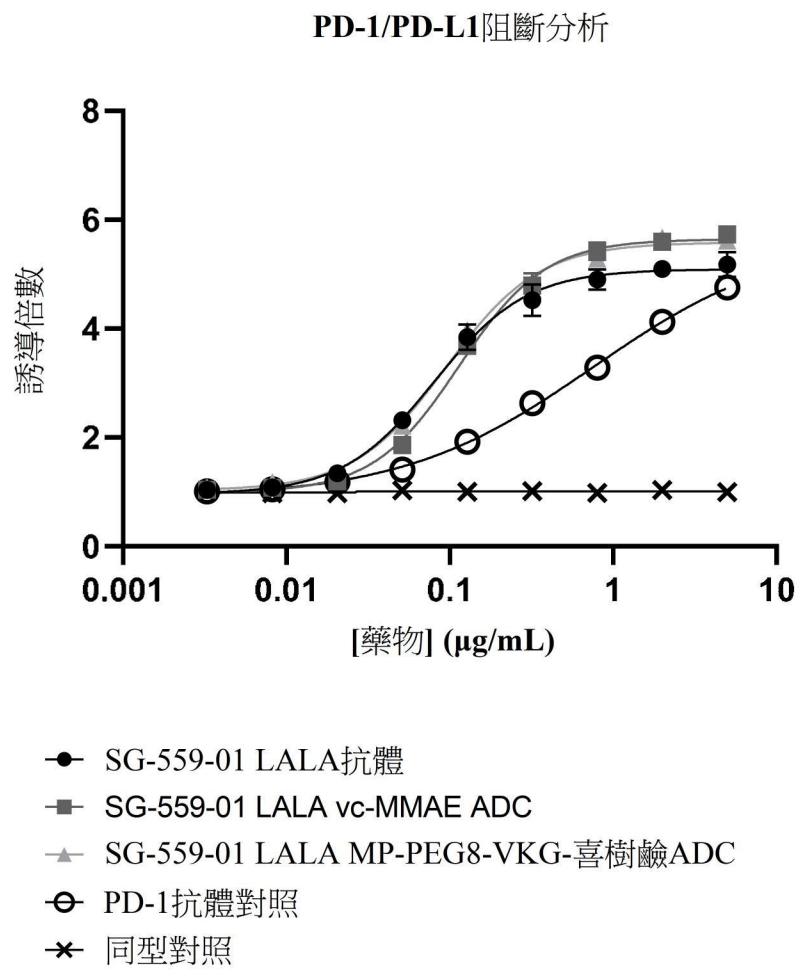
【圖7】



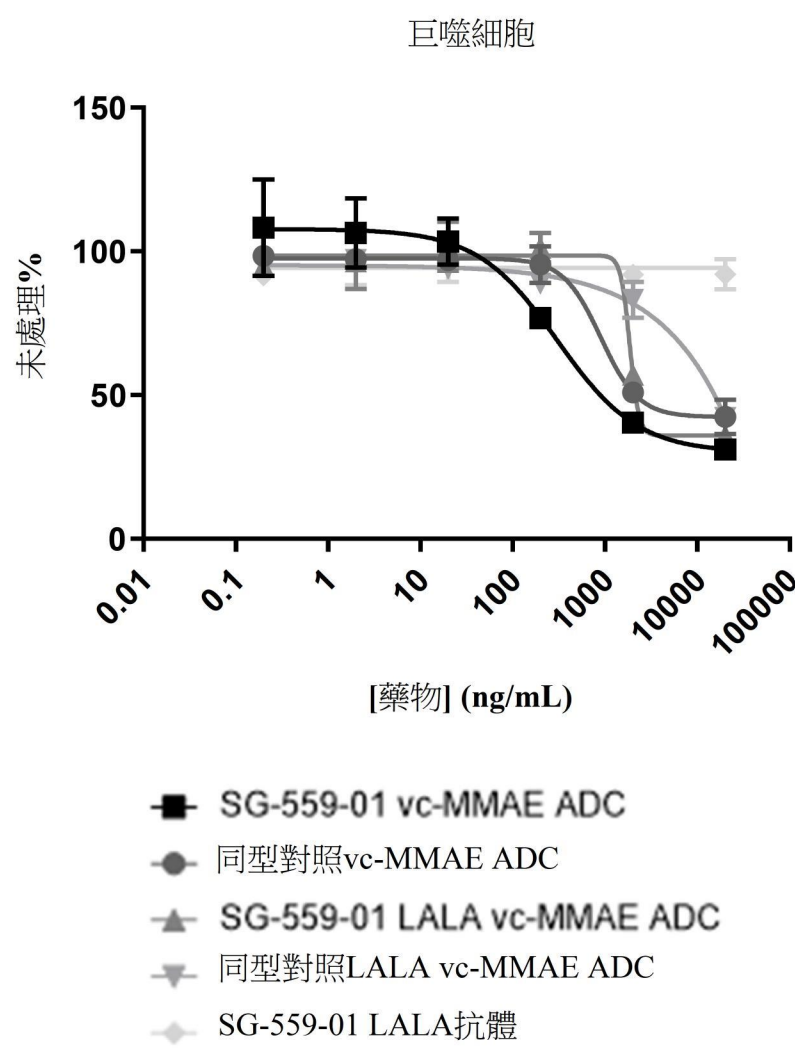
【圖8A】



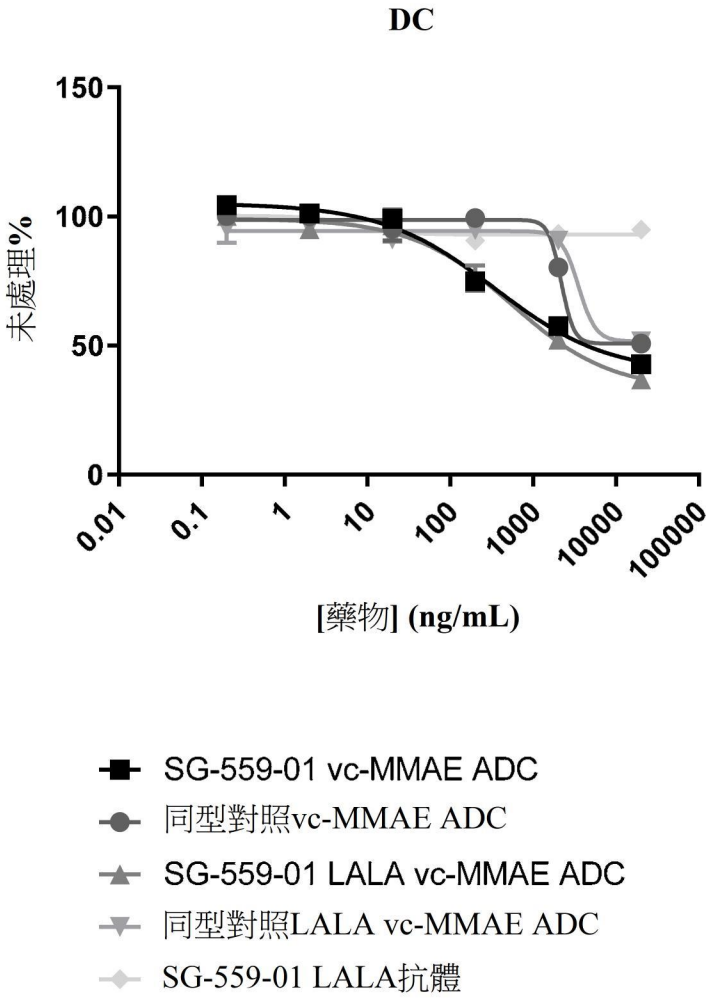
【圖8B】



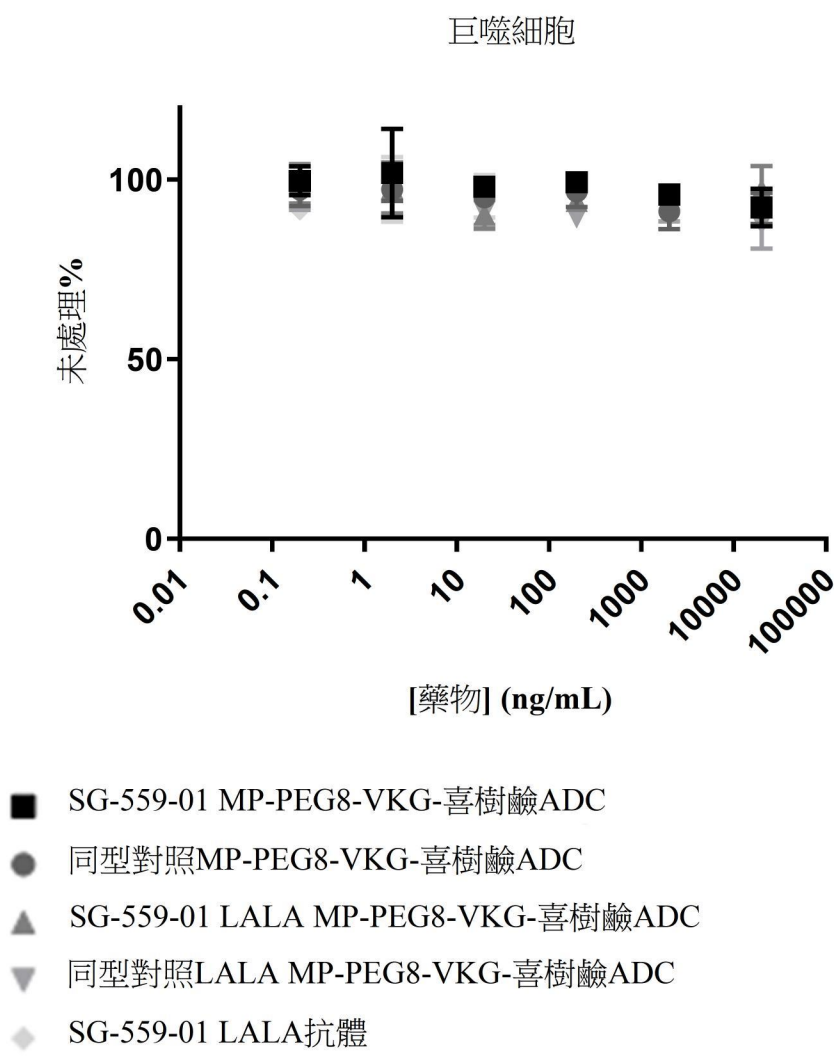
【圖9】



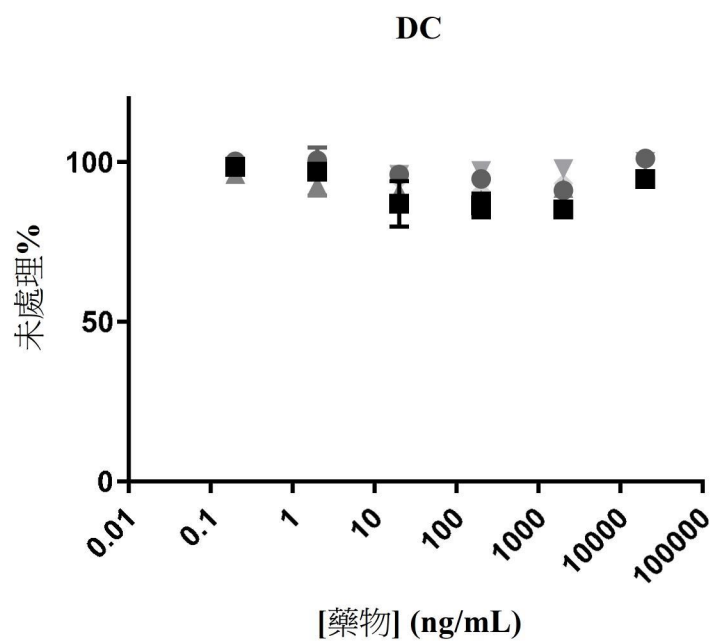
【圖10A】



【圖10B】

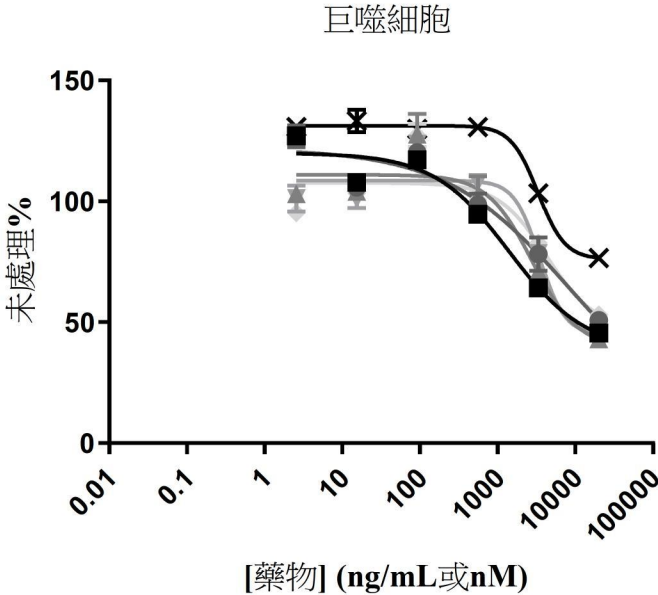


【圖10C】



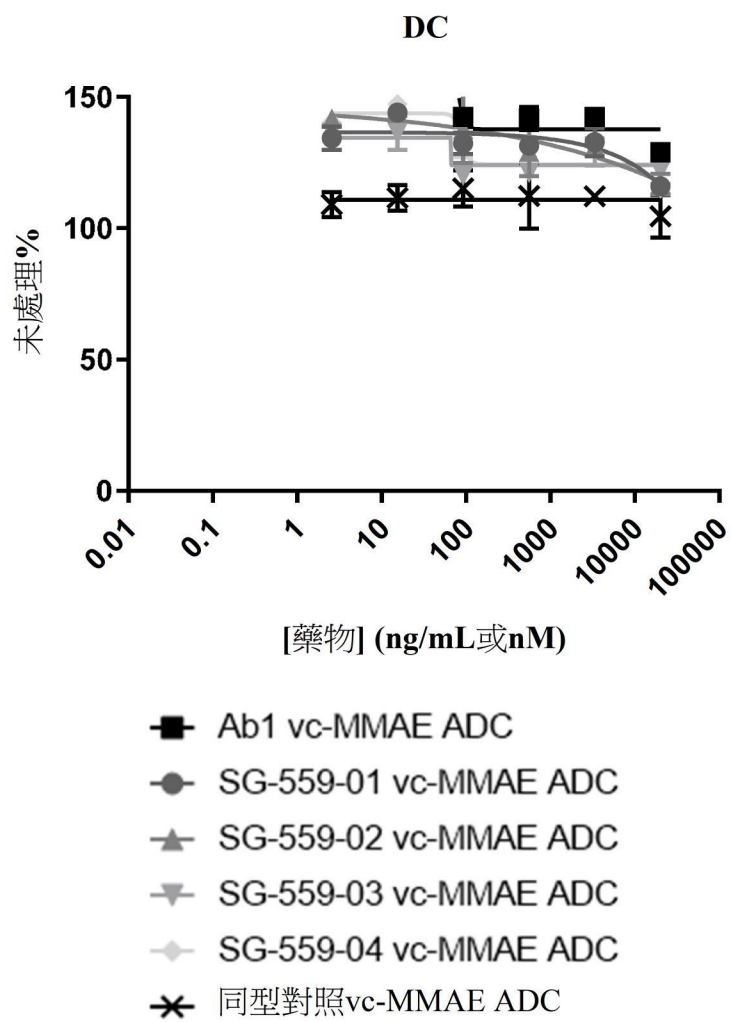
- SG-559-01 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- 同型對照MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▲ SG-559-01 LALA MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▼ 同型對照LALA MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ◆ SG-559-01 LALA抗體

【圖10D】

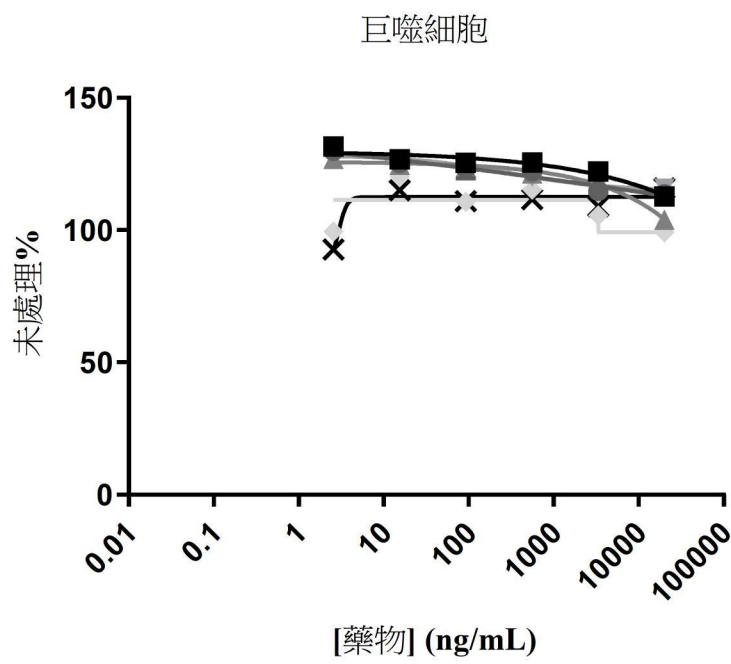


- Ab1 vc-MMAE ADC
- SG-559-01 vc-MMAE ADC
- ▲ SG-559-02 vc-MMAE ADC
- ▼ SG-559-03 vc-MMAE ADC
- ◆ SG-559-04 vc-MMAE ADC
- ✕ 同型對照vc-MMAE ADC

【圖11A】

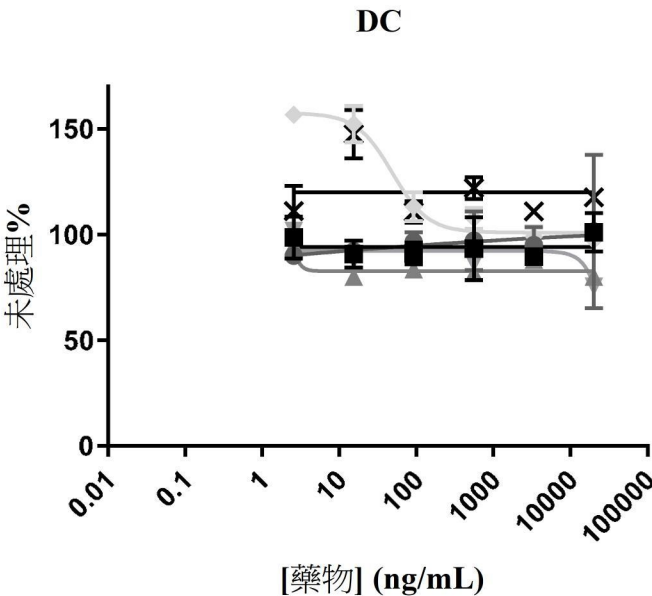


【圖11B】



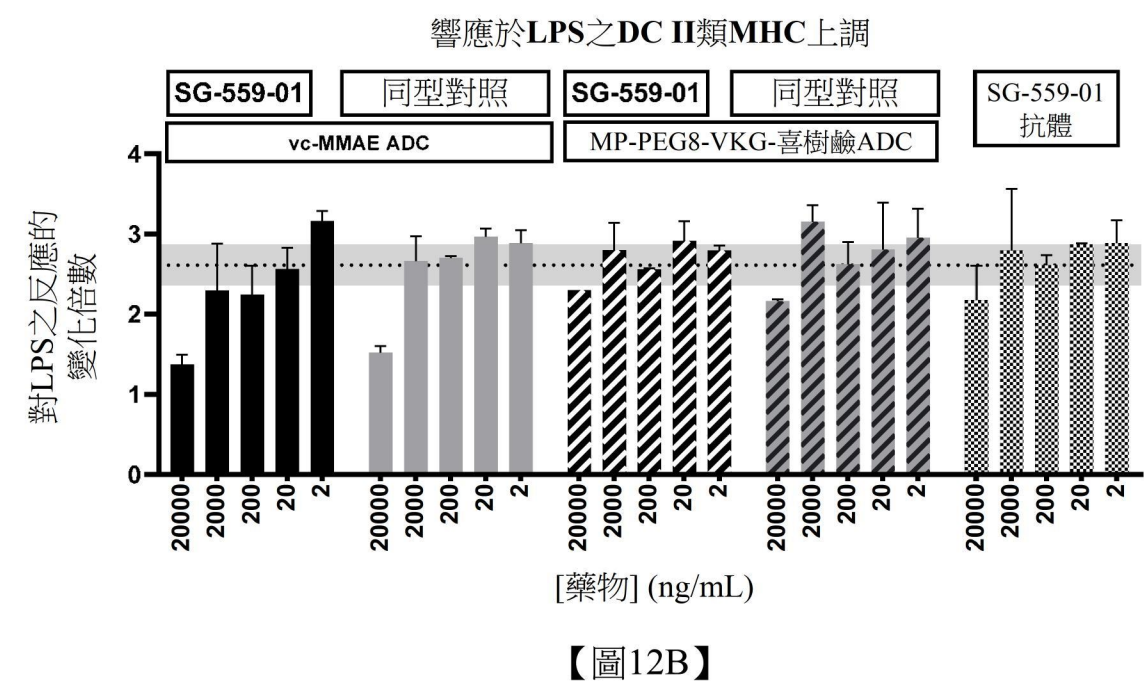
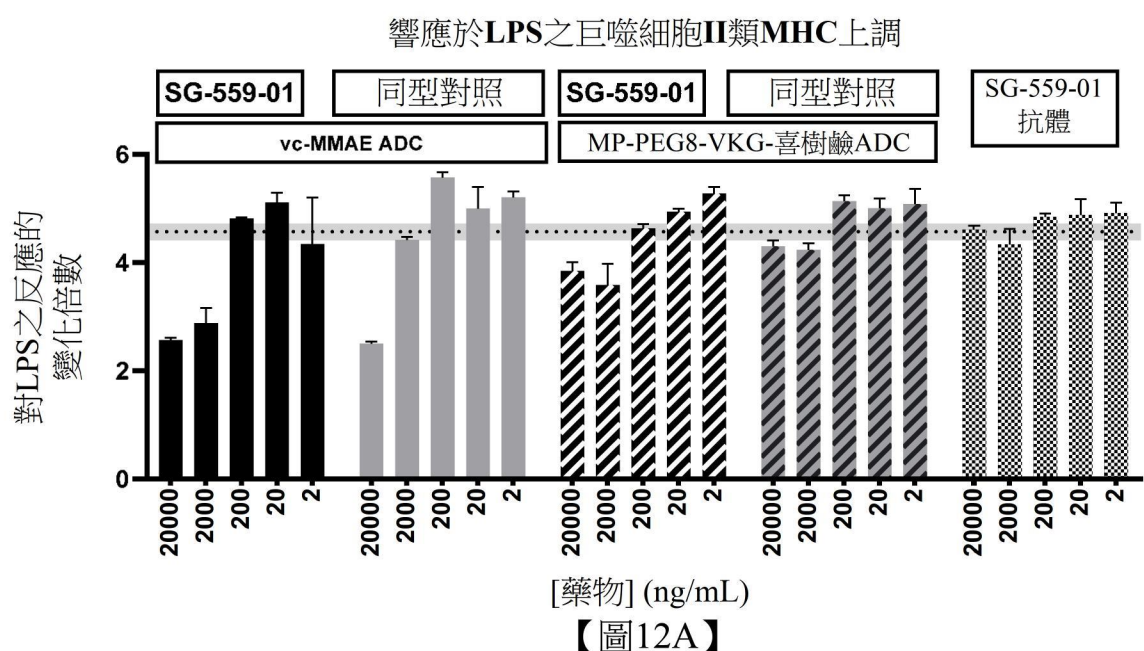
- Ab1 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- SG-559-01 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▲ SG-559-02 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▼ SG-559-03 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ◆ SG-559-04 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ✕ 同型對照MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC

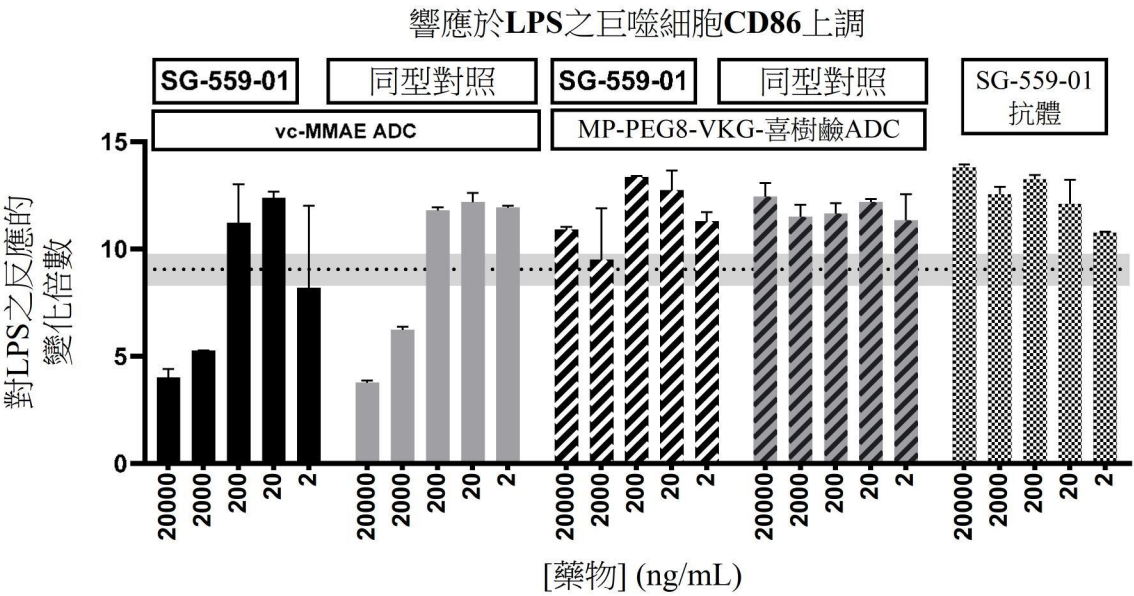
【圖11C】



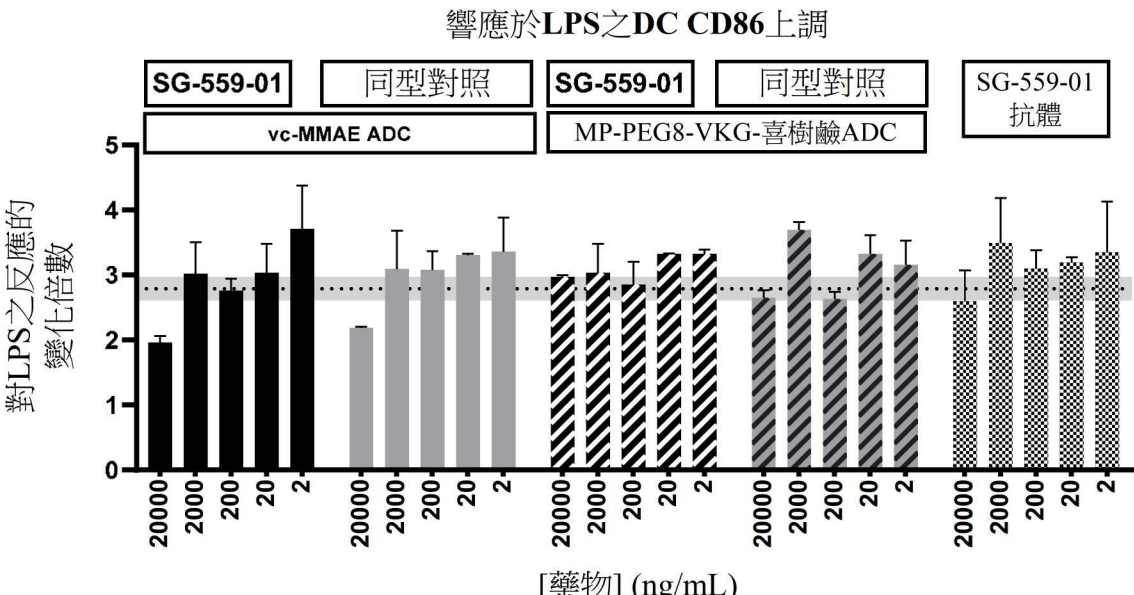
- Ab1 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- SG-559-01 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▲ SG-559-02 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ▼ SG-559-03 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ◆ SG-559-04 MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC
- ✕ 同型對照MP-PEG8-VKG-喜樹鹼ADC

【圖11D】

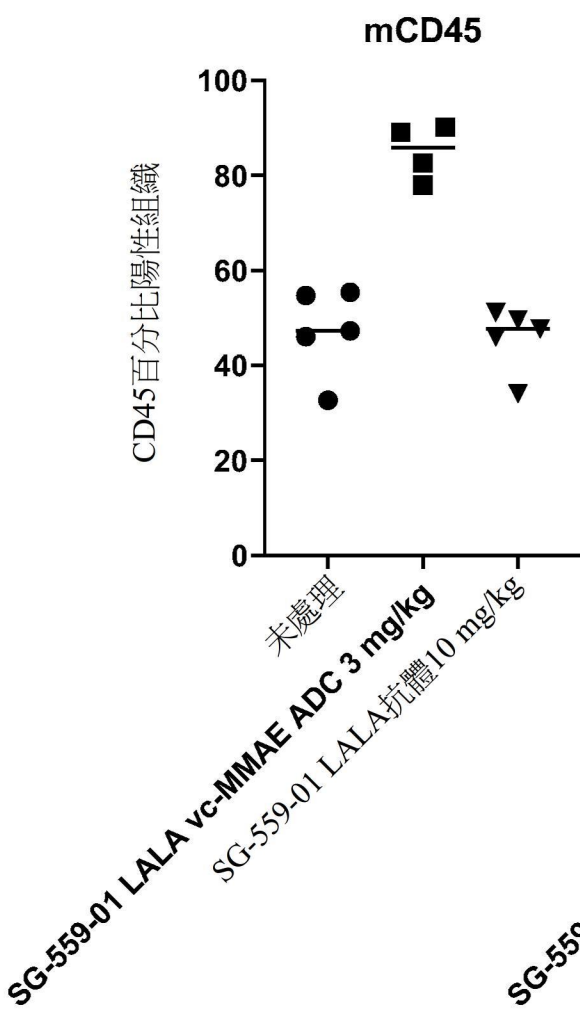




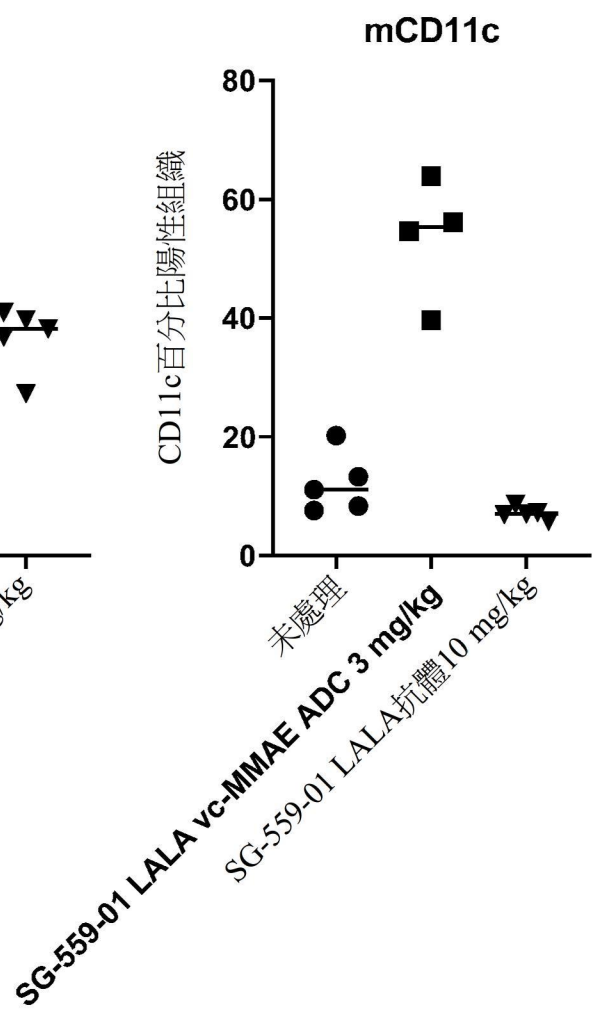
【圖12C】



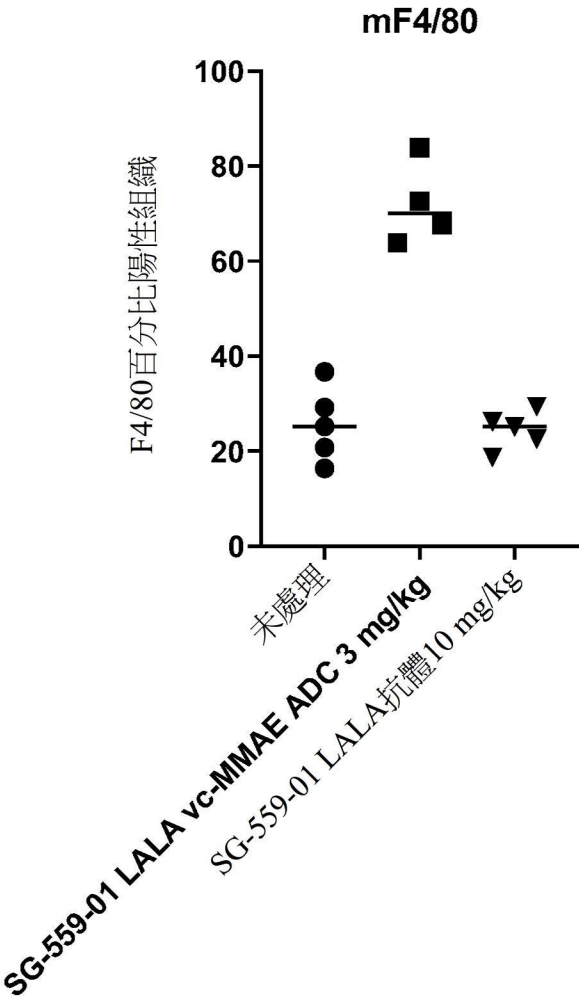
【圖12D】



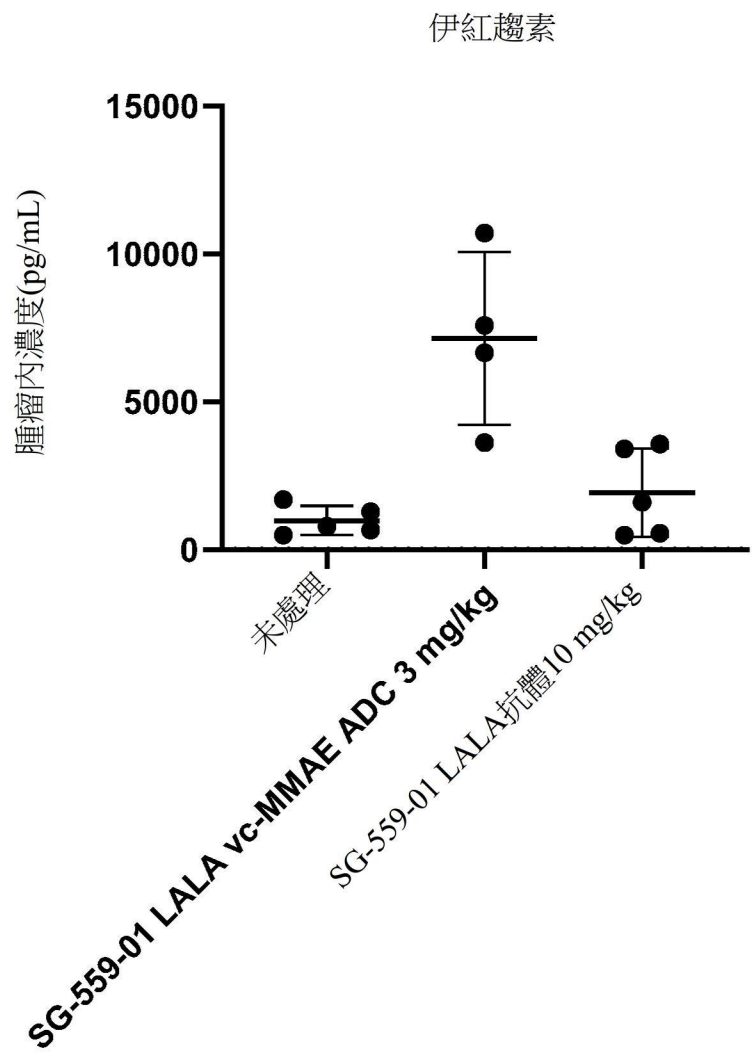
【圖13A】



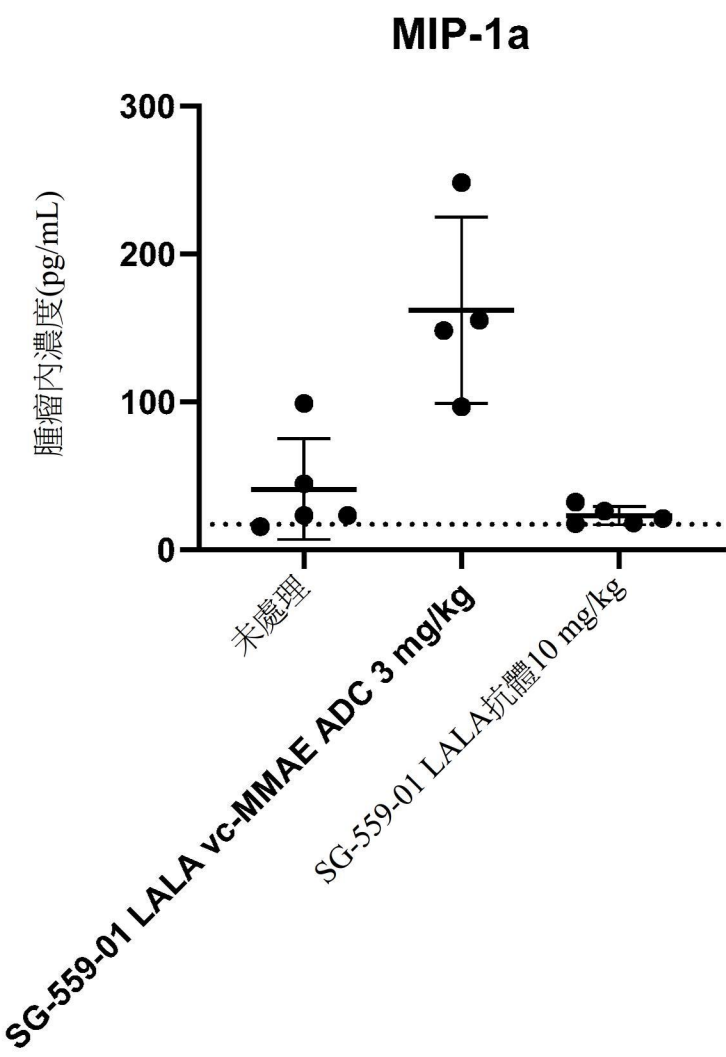
【圖13B】



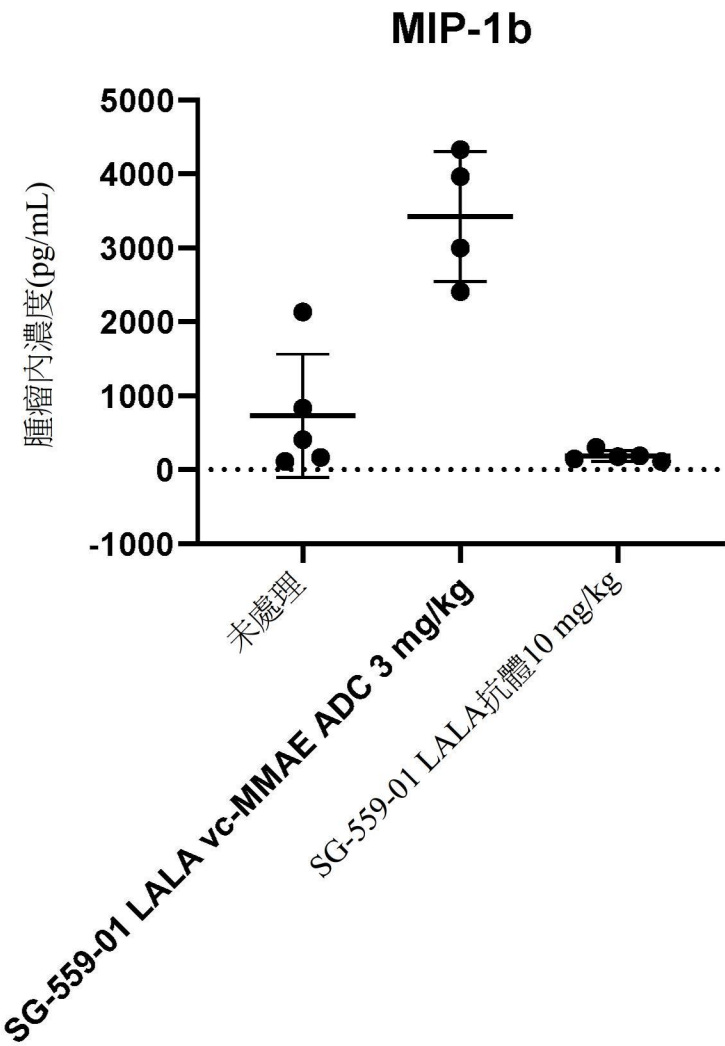
【圖13C】



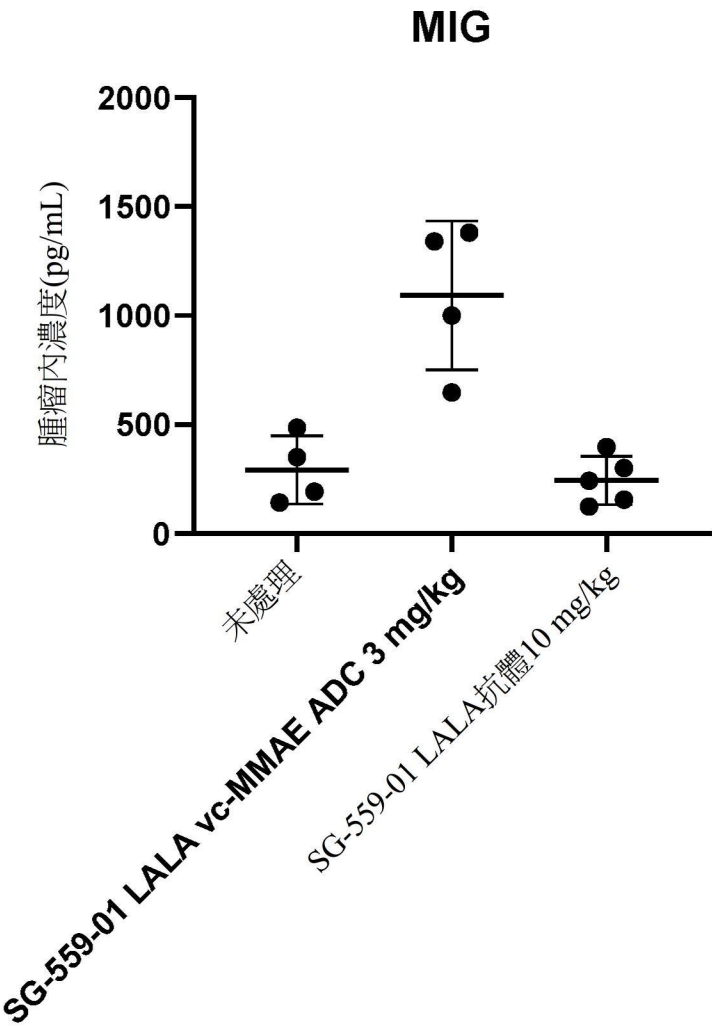
【圖14A】



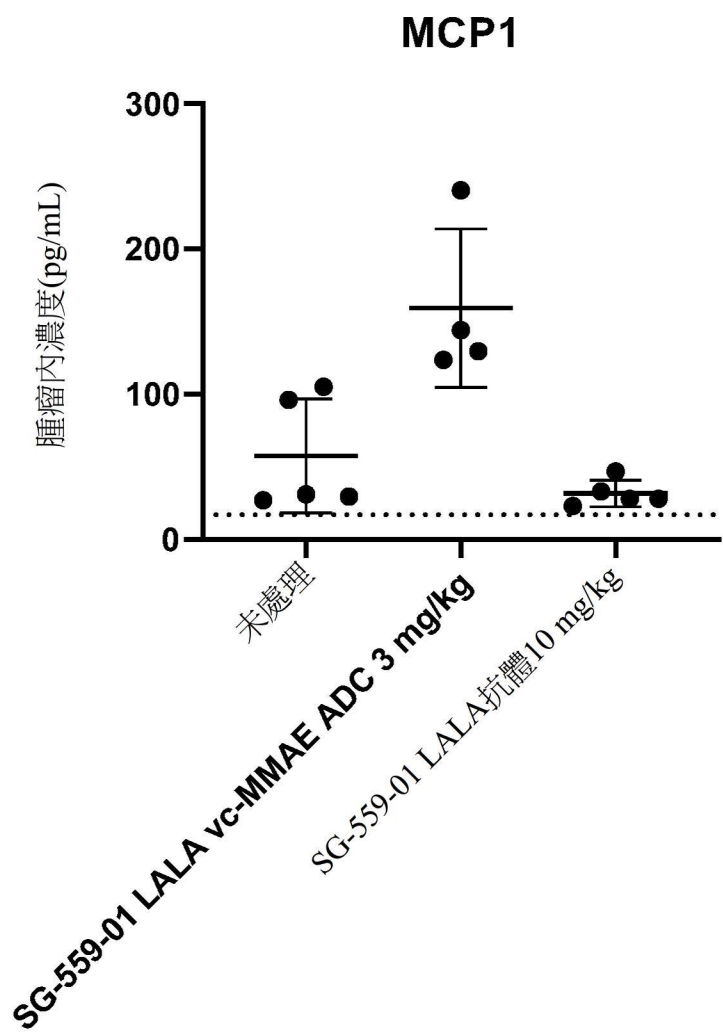
【圖14B】



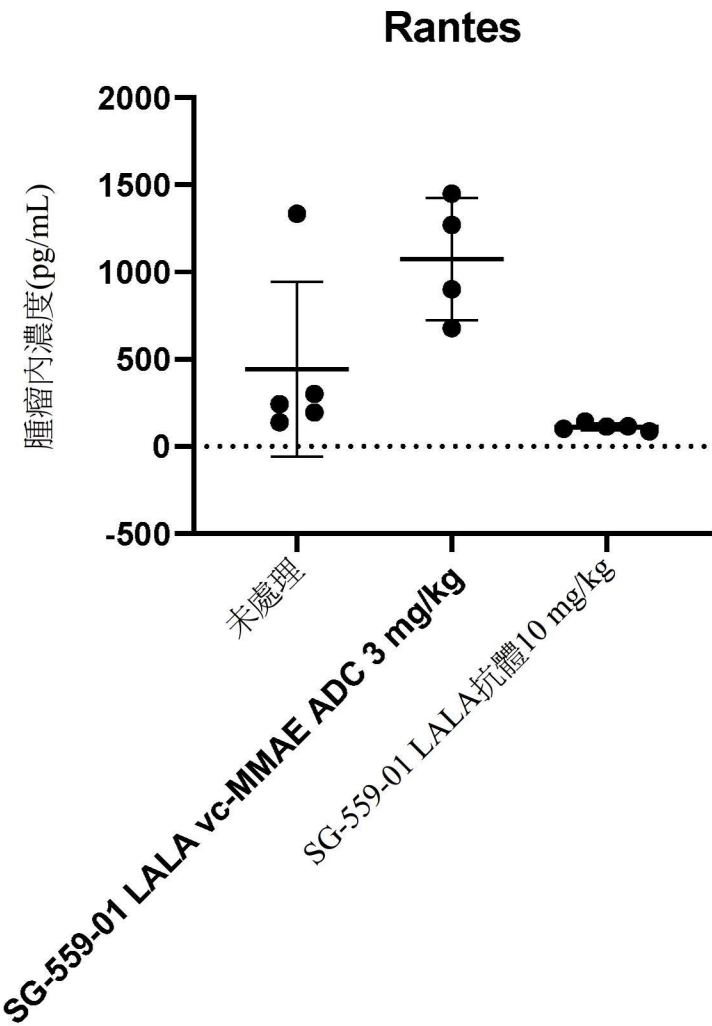
【圖14C】



【圖14D】



【圖14E】



【圖14F】