



- (21)申請案號：111139693 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 19 日
- (51)Int. Cl. : *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*  
*A61P35/00 (2006.01)*
- (30)優先權：2021/10/20 美國 63/257,822  
 2021/10/20 美國 63/257,846
- (71)申請人：日商武田藥品工業股份有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)  
 日本
- (72)發明人：柯利 邁克爾 CURLEY, MICHAEL (US)；埃里爾馬茲 埃爾坦 ERYILMAZ, ERTAN (US)；詹寧斯 肖恩 JENNINGS, SHAWN (US)；塔拉里科 李安 TALARICO, LEEANN (US)；希克曼 泰勒 HICKMAN, TAYLOR (US)；黃 克利斯蒂娜 曉芬 WONG, CHRISTINA SHEAU FEN (AU)；弗雷澤 凱薩琳 FRASER, KATHRYN (US)；王 海清 WANG, HAIQING (US)；皮爾西吉利 亞歷山德拉 PIERSIGILLI, ALESSANDRA (IT)
- (74)代理人：洪武雄；陳昭誠
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：16 共 253 頁

## (54)名稱

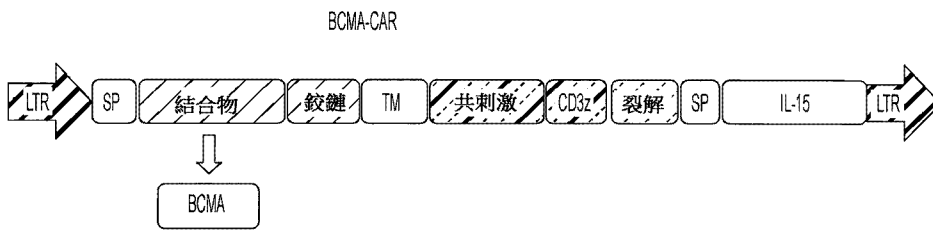
靶向 BCMA 之組合物及其使用方法

## (57)摘要

本發明係關於包含 BCMA 抗原結合分子之 BCMA 結合物(例如，抗體)及嵌合抗原受體(CAR)構築體。該等 BCMA 結合物與 BCMA 特異性結合。本發明之 BCMA CAR 進一步包含鉸鏈區(例如，CD28 鉸鏈)、跨膜域及一或多個細胞內 NK 細胞信號傳導域。表現 BCMA CAR 之 NK 細胞在殺死癌細胞方面具有增加的功效。本文所提供的亦包括 BCMA 結合物及 BCMA CAR 之治療用途。

This present invention relates to BCMA binders (e.g. antibodies) and chimeric antigen receptor (CAR) constructs comprising a BCMA antigen binding molecule. The BCMA binders specifically bind to BCMA. The present BCMA CARs further comprise a hinge region (e.g., CD28 hinge), a transmembrane domain, and one or more intracellular NK cell signalling domains. NK cells expressing a BCMA CAR has increased efficacy in killing cancer cells. Provided herein also include therapeutic uses of the BCMA binders and BCMA CARs.

指定代表圖：



【圖 1】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 靶向BCMA之組合物及其使用方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS TARGETING BCMA AND METHODS  
OF USE THEREOF

### 【中文】

本發明係關於包含 BCMA 抗原結合分子之 BCMA 結合物(例如，抗體)及嵌合抗原受體(CAR)構築體。該等 BCMA 結合物與 BCMA 特異性結合。本發明之 BCMA CAR 進一步包含鉸鏈區(例如，CD28 鉸鏈)、跨膜域及一或多個細胞內 NK 細胞信號傳導域。表現 BCMA CAR 之 NK 細胞在殺死癌細胞方面具有增加的功效。本文所提供的亦包括 BCMA 結合物及 BCMA CAR 之治療用途。

### 【英文】

This present invention relates to BCMA binders (e.g. antibodies) and chimeric antigen receptor (CAR) constructs comprising a BCMA antigen binding molecule. The BCMA binders specifically bind to BCMA. The present BCMA CARs further comprise a hinge region (e.g., CD28 hinge), a transmembrane domain, and one or more intracellular NK cell signalling domains. NK cells expressing a BCMA CAR has increased efficacy in killing cancer cells. Provided herein also include therapeutic uses of the BCMA binders and BCMA CARs.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 靶向BCMA之組合物及其使用方法

【英文發明名稱】 COMPOSITIONS TARGETING BCMA AND METHODS  
OF USE THEREOF

### 相關申請案之交叉引用

【0001】 本申請案主張 2021 年 10 月 20 日提交之美國臨時申請案第 63/257,822 號；及 2021 年 10 月 20 日提交之美國臨時申請案第 63/257,846 號之優先權及權益，各臨時申請案之內容以全文引用之方式併入本文。

### 序列表之交叉引用

【0002】 本申請案與以 XML 格式以電子方式提交之序列表一起提交。序列表文件名為 MIL-019WO1\_SL.XML，創建於 2022 年 10 月 12 日，且大小為 102,326 位元組；序列表之電子格式的資訊以引用之方式整體併入本文。

### 【技術領域】

本申請係關於包含 BCMA 抗原結合分子之 BCMA 結合物(例如，抗體)及嵌合抗原受體(CAR)構築體。本申請亦包括 BCMA 結合物及 BCMA CAR 之治療用途。

### 【先前技術】

【0003】 B 細胞成熟抗原(亦稱為 BCMA、CD269、TNFRSF17)係一種非糖基化 I 型跨膜蛋白，係腫瘤壞死受體超家族之成員，優先在分化的漿細胞中表

現。BCMA 已顯示在各種癌症中過度表現，特別是各種 B 細胞相關癌症，包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤等癌症。靶向 BCMA 已成為治療 BCMA 陽性癌症(包括淋巴瘤、多發性骨髓瘤及其他癌症)之有前途的方法。用於靶向 BCMA 之最常見治療方式包括 BCMA 特異性抗體(例如，雙特異性抗體構築體，包括 BiTE®(雙特異性 T 細胞接合劑)免疫腫瘤療法)、抗體-藥物偶聯物(ADC)及嵌合抗原受體(CAR)-修飾的免疫細胞療法。

**【0004】** 嵌合抗原受體(CAR)技術經設計為不僅減輕一般的免疫抑制性腫瘤微環境，而且還用於將免疫效應細胞重定向到細胞表面腫瘤特異性抗原。CAR 係人工產生的，用於在免疫效應細胞上作為跨膜受體表現，以識別鑑定腫瘤細胞表面抗原。

**【0005】** 天然殺手(NK)細胞係 CAR 工程化之有吸引力的競爭者，因為它們介導對腫瘤細胞之有效細胞毒性，並且與 T 細胞不同，在同種異體環境中缺乏引起移植物抗宿主病(GVHD)的潛力。因此，NK 細胞可作為現成的細胞治療產品用於臨床。CAR-NK 細胞亦保留了經由其天然受體識別及靶向腫瘤細胞之內在能力，因此原則上，經由下調 CAR 靶抗原使疾病逃逸之可能性比在 CAR-T 細胞之情況下觀察到的小。

**【0006】** 本揭示案提供了靶向 CAR-NK 細胞之新穎抗 BCMA 抗體及 B 細胞成熟抗原(BCMA)，其能夠經由優化的 CAR 組態靶向癌細胞上之 BCMA 抗原。

### **【發明內容】**

**【0007】** 本發明提供了新穎的人類抗 BCMA 抗體、其抗原結合片段，並且

尤其提供了包含新的 BCMA 結合物之新穎 BCMACAR 構築體及表現 BCMA-CAR 之 NK 細胞。本發明亦提供了用於治療與 BCMA 異常相關的癌症之新的 BCMA 結合物、BCMA CAR 及/或表現 BCMA-CAR 之 NK 細胞的使用方法。本發明係關於 抗體及其抗原結合片段，以及編碼人類抗 BCMA 抗體之多核苷酸，以及 包含本發明的抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段之特異性結合 BCMA 的嵌合抗原受體(CAR)。特定而言，本發明係基於以下觀察結果：與表現除了具有不同(例如，IgG1)鉸鏈結構域外等效的 CAR 構築體之 CAR-NK 細胞相比，靶向包含含 CAR 之 CD28 鉸鏈結構域的 BCMA 之 CAR-NK 細胞在小鼠多發性骨髓瘤模型中的腫瘤抑制方面出乎意料地更有效。因此，本發明提供了修飾的 BCMA-CAR 構築體，用於在 NK 細胞中信號傳導，從而對 BCMA 陽性腫瘤產生更有效的免疫療法。

**【0008】** 在本發明之一個態樣中，本文所提供的包括人類抗 BCMA 抗體及其抗原結合片段；此類人類抗 BCMA 抗體及其片段以高特異性及親和力結合人類 BCMA。

**【0009】** 在一些實施例中，本發明之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含三個重鏈互補區(HCDR)，其中 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2 包含 VTWHDGGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)。

**【0010】** 在一些實施例中，本發明之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段以大於 0 且小於 150 nM 之  $K_D$  結合 BCMA。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段以大於 1 pM 且小於 10 nM 之  $K_D$  結合 BCMA。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段以 0.05  $\mu\text{g/ml}$  至 0.5  $\mu\text{g/ml}$  之間的  $EC_{50}$  結合人類

細胞上呈遞的 BCMA。

【0011】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)。

【0012】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，並且 LCDR3 包含 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14)。

【0013】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中 LCDR1 包含 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6)，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，並且 LCDR3 包含 QQLKSYPT (SEQ ID NO: 8)。

【0014】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，並且 LCDR3 包含 QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12)。

【0015】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其抗原結合片段係包含 IgG 恆定區之抗體。

【0016】 在一個實施例中，本揭示案涵蓋抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其包含三個 LCDR，其中，

LCDR1 包含 RASQGIX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>YLA (SEQ ID NO: 79)，

LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，且/或

LCDR3 包含 QQLX<sub>3</sub>SYPX<sub>4</sub>T (SEQ ID NO: 80)；

其中，X<sub>1</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>2</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>3</sub> 選自 N 或 K；且/或

X<sub>4</sub> 選自 F 或 W。

**【0017】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含可變重鏈區(VH)，該 VH 包含 SEQ ID NO: 1。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含 VH，該 VH 與 SEQ ID NO: 1 至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致。在一些實施例中，BCMA 抗體或其抗原結合片段包含 VH，該 VH 包含 SEQ ID NO: 9。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 VH，該 VH 與 SEQ ID NO: 9 至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致。

**【0018】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含可變輕鏈區(VL)，該 VL 包含 SEQ ID NO: 5、10 或 13。在一些實施例中，BCMA 抗體或其抗原結合片段包含 VL，該 VL 與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%一致。

**【0019】** 在一些實施例中，BCMA 抗原結合片段選自由以下組成之群：IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特異性抗體、Fab 片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、Fd'片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組；單鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單結構域抗體、駱駝抗體；掩蔽抗體、小模組免疫醫藥(Small Modular ImmunoPharmaceutical, 「SMIPs™」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體(Trans-body)；親和體、TrimerX、MicroProtein、Fynomer、Centyrin；及 KALBITOR。

**【0020】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含單鏈可變

片段(scFv)。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或抗原結合片段包含連接子序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或抗原結合片段包含選自 SEQ ID NO: 15-18 之連接子。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或抗原結合片段包含信號肽。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 85-87 之 scFv。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含 scFv，該 scFv 與 SEQ ID No: 85-87 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99% 一致。

**【0021】** 在一些實施例中，本揭示案涵蓋醫藥組合物，其包含如本文所述之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑。作為非限制性實例，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含：

重鏈可變區，該重鏈可變區包含三個重鏈互補區(HCDR)，其中 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2 包含 VTWHDGSKYKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)。在其他實例中，抗 BCMA 抗體或其片段可包含輕鏈可變互補決定區(LCDR) 2，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)。

**【0022】** 作為非限制性實例，本發明之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個 HCDR，其包括 HCDR1，該 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2，該 HCDR2 包含 VTWHDGSKYKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)；及三個 LCDR，其包括 LCDR1，該 LCDR1 包含 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6)，LCDR2，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含 QQLKSYPT (SEQ ID NO: 8)。

**【0023】** 在一個實施例中，本發明之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個 HCDR，其包括 HCDR1，該 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2，該 HCDR2 包含 VTWHDGSKYKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)；及三個 LCDR，其包括 LCDR1，該 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，LCDR2，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14)。

**【0024】** 在另一個實施例中，本發明之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含三個 HCDR，其包括 HCDR1，該 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2，該 HCDR2 包含 VTWHDGSKYKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，及 HCDR3，該 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)；及三個 LCDR，其包括 LCDR1，該 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，LCDR2，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，及 LCDR3，該 LCDR3 包含 QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12)。

**【0025】** 在本發明之另一個態樣中，所提供的包括嵌合抗原受體(CAR)，其包含細胞外 BCMA 結合域、CD28 鉸鏈區、跨膜域及一或多個細胞內細胞信號傳導域，其中 BCMA 結合域包含如本文所述之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段。因此，如本文所述之 BCMA 結合 CAR 識別並特異性結合 BCMA 抗原。

**【0026】** 在一些實施例中，本發明提供了編碼嵌合抗原受體(CAR)之多核苷酸，該 CAR 包含 BCMA 抗原結合域、CD28 鉸鏈區、跨膜域及一或多個細胞內細胞信號傳導域。在一些實施例中，多核苷酸可包含至少一種修飾。

**【0027】** 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼 BCMA 抗原結合域之序列，

該 BCMA 抗原結合域包含：(a)重鏈可變區互補決定區(HCDR) 1，該 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 2；(b) HCDR2，該 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 3；及(c) HCDR3，該 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 4。

【0028】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼 BCMA 抗原結合域之序列，該 BCMA 抗原結合域包含：(a)輕鏈可變區互補決定區(LCDR) 1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 6；(b) LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 7；及(c) LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 8。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼 BCMA 抗原結合域之序列，該 BCMA 抗原結合域包含：(a) LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 11；(b) LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 7；及(c) LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 12。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼 BCMA 抗原結合域之序列，該 BCMA 抗原結合域包含：(a) LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 11；(b) LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 7；及(c) LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 14。

【0029】 在一些實施例中，多核苷酸編碼 BCMA 抗原結合域，該 BCMA 抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 1 或 9 至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，多核苷酸編碼 BCMA 抗原結合域，該 BCMA 抗原結合域包含與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 中之任一者至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【0030】 在一些實施例中，抗原結合片段選自由以下組成之群：Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、Fv 片段或單鏈可變片段(scFv)。在一些實施例中，抗原結合域包含 scFv。在一些實施例中，scFv 之 VH 及 VL 藉由連接子連接。在一些實施例中，

連接子包含約 50 個胺基酸至約 2 個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含與 SEQ ID NO: 15-18 至少 75%、至少 85%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0031】 在一些實施例中，多核苷酸編碼 BCMA 結合 CAR，其以小於約  $1 \times 10^{-6} \text{M}$ 、小於約  $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 、小於約  $1 \times 10^{-8} \text{M}$  或小於約  $1 \times 10^{-9} \text{M}$  之  $K_D$  結合 BCMA。

【0032】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼跨膜域之序列。本發明之 BCMA 結合 CAR 之跨膜域係 CD28、CD3 $\zeta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD3  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD 16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD 134、CD137、CD154、ICOS/CD278、GITR/CD357、NKG2D 或其任何組合。在一些實施例中，跨膜域係 CD28 跨膜域。

【0033】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼鉸鏈區之序列。本發明之 BCMA 結合 CAR 之鉸鏈結構域係 CD28 鉸鏈區。作為非限制性實例，鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 36 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【0034】 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼共刺激區之序列。在一些實施例中，共刺激區係以下之信號傳導區：CD28、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、程式化死亡-1(PD-1)、可誘導 T 細胞共刺激因子 (ICOS)、CD8  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276 (B7-H3)、LIGHT (腫瘤壞死因子超家族成員 14；TNFSF1.4)、NKG2C、I $\alpha$ (CD79a)、Fc $\gamma$  受體、MHC I 類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM 蛋白)、活化 NK 細胞受體、BTLA、Toll 配體受體、ICAM-1、

B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD 19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、11.2  $\beta$ 、IL2R  $\gamma$ 、IL7R  $\alpha$ 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、LFA-1、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD 162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD 19a、特異性結合 CD83 之配體或其任何組合。在一些實施例中，共刺激區包含與 SEQ ID NO: 28 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

**【0035】** 在一些實施例中，多核苷酸包含編碼活化域之序列。作為非限制性實例，活化域係 CD3 $\zeta$  域。在一些實施例中，活化域包含與 SEQ ID NO: 30 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 7、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

**【0036】** 在一些實施例中，多核苷酸進一步包含編碼自殺基因之序列。在一些實施例中，多核苷酸包含選自以下之自殺基因：利妥昔單抗、iCaspase 9、單純疱疹病毒-胸苷激酶(HSV-tk)及更昔洛韋、阿昔洛韋或 FIAU；氧化還原酶及放線菌酮；胞嘧啶去胺酶及 5-氟胞嘧啶；胸苷激酶胸苷酸激酶(Tdk::Tmk)。在一些實施例中，其中自殺基因係 iCaspase9。

**【0037】** 在一些實施例中，多核苷酸進一步包含編碼細胞介素之序列。在

一些實施例中，細胞介素選自 IL-7、IL-12、IL-15、IL-18 或 IL-21。在一些實施例中，細胞介素係 IL-15。在一些實施例中，IL-15 之胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 23。

【0038】 在一些實施例中，如本文所述之 BCMA 結合 CAR 包含與 SEQ ID NO: 19-21 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【0039】 在一些實施例中，本揭示案包含載體，該載體包含如先前實施例中任一項之多核苷酸。

【0040】 在一些實施例中，載體係反轉錄病毒載體、DNA 載體、質體、RNA 載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體或其任何組合。

【0041】 在一些實施例中，本揭示案提供了表現如本文所述之 BCMA 結合 CAR 之細胞。在一些實施例中，CAR 表現細胞包含編碼如本文所述之 BCMA 結合 CAR 之多核苷酸。在其他實施例中，CAR 表現細胞包含如本文所述之載體。

【0042】 在一些實施例中，細胞係免疫細胞。在一些實施例中，免疫細胞係 NK 細胞、T 細胞或腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、iNKT 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突細胞或其混合物。在一些實施例中，本揭示案係關於免疫細胞群體，其包含如上述實施例中之任一項之免疫細胞。

【0043】 在一些實施例中，本揭示案係關於組合物，其包含如上述實施例中之任一項之多核苷酸、如上述實施例中之任一項之載體、如上述實施例中之任一項之 CAR 或如上述實施例中之任一項之細胞。

【0044】 作為非限制性實例，本揭示案係關於 NK 細胞，其包含編碼 CAR 之多核苷酸，該 CAR 包含：(a)特異性結合 BCMA 之抗原結合分子，其包含重鏈

可變區(VH)，該 VH 與 SEQ ID NO: 1 或 9 至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致；及輕鏈可變區(VL)，該 VL 與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致；(b) CD28 鉸鏈區；(c) 跨膜域；及(d)一或多個細胞內細胞信號傳導域。

【0045】 在一些態樣中，本揭示案涵蓋編碼 BCMA 結合 CAR 之多核苷酸，其包含：(a) CD28 鉸鏈，(b)跨膜域，(c)共刺激域，及(d) IL-15 細胞介素。

【0046】 在一個態樣中，本揭示案涵蓋免疫細胞，其具有編碼嵌合抗原受體(CAR)之多核苷酸，其中 CAR 包含：(a)抗原結合域；(b) CD28 鉸鏈；及(c) CD28 跨膜域。在一些實施例中，免疫細胞包含與腫瘤細胞上表現之 BCMA 結合之 CAR。

【0047】 在本發明之另一個態樣中，所提供的包括使用如本文所述之抗 BCMA 抗體、其抗原結合片段、BCMA 結合 CAR、載體、細胞及組合物之方法。

【0048】 在一些實施例中，本揭示案提供了使用抗 BCMA 抗體、其抗原結合片段、BCMA 結合 CAR、多核苷酸、載體及/或表現 BCMA 結合 CAR 之細胞治療個體癌症之方法；該方法包括向個體投予治療有效量之本揭示案中討論的抗體、CAR、多核苷酸、載體、細胞及組合物中之任一者之步驟。

【0049】 在一些實施例中，本方法進一步包含向個體提供有效量之額外療法之步驟。

【0050】 在一些實施例中，額外療法包含手術、輻射、基因療法、免疫療法或激素療法。

【0051】 在一些實施例中，藉由輸注、注射、靜脈內、動脈內、腹膜內、

氣管內、瘤內、肌內、內視鏡下、病灶內、顱內、經皮、皮下、局部、藉由灌注、在腫瘤微環境中或其組合向個體投予含有多核苷酸之細胞或含有載體之細胞。

【0052】 在一些實施例中，癌症係免疫細胞惡性腫瘤，例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。在一些實施例中，癌症選自多發性骨髓瘤、淋巴瘤及/或白血病。

#### 【圖式簡單說明】

【0053】 應當注意，此等及其他圖中所示之各種組件僅用於說明目的，並且除非在其中明確列舉，否則不應將其讀入申請專利範圍中。

【0054】 圖 1 係具有 IL-15 細胞介素(例如，可溶性 IL-15)及來自 CD28 之鉸鏈區的例示性 BCMA-CAR 構築體之示意圖。

【0055】 圖 2 係用具有 IgG 鉸鏈及 CD28 鉸鏈之 BCMA CAR 轉導的 NK 細胞與未轉導的(NT)細胞相比的活體外細胞毒性分析圖。

【0056】 圖 3 係表現具有 IgG 鉸鏈或 CD28 鉸鏈結構域之 BCMA-CAR 之共同給藥的 NK 細胞中腫瘤進展的圖示。

【0057】 圖 4 係在表現具有 CD28 鉸鏈結構域之 BCMA-CAR (1M 或 3M) 之不同的共同給藥的 NK 細胞之情況下腫瘤進展的圖示。

【0058】 圖 5 係表現具有 CD28 鉸鏈結構域之 BCMA-CAR (1M)之不同的共同給藥的 NK 細胞的圖示。

【0059】 圖 6 係在 MM1S 腫瘤細胞接種後一天(「1 天延遲給藥」)以 1M 或 3M 濃度投予之表現 BCMA-CAR 之 NK 細胞；未轉導的 NK 細胞作為對照(NT-NK)的圖示。

【0060】 圖 7 係在 MM1s 腫瘤細胞接種後一天(「1 天延遲給藥」)投予以

100 萬或 300 萬劑量投予的包含 BCMA CAR 之 NK 細胞的小鼠的 Kaplan Meier 存活曲線。

【0061】圖 8 係在用包含 BCMA-CAR 之 1000 萬個 NK 細胞進行活體內處理後收集的小鼠之肺組織病理學分析的幻燈片描述。

【0062】圖 9A 係示出在 1 天延遲劑量下小鼠血漿中 IL-15 分泌之圖。圖 9B 係示出在 9 天延遲劑量下小鼠血漿中 IL-15 分泌之圖。圖 9C 係示出在 9 天延遲劑量下小鼠血液中 CAR-NK 細胞增殖之圖。圖 9D 係示出在 1 天延遲劑量下小鼠血液中 CAR-NK 細胞增殖之圖。

【0063】圖 10A 係示出與 C11D5.3VLVH-Fc 相比，用包含 CD28 鉸鏈或 IgG 鉸鏈之 BCMA-CART 細胞以不同的效應物:靶標(E:T)比率治療後，腫瘤細胞株殺傷之圖。圖 10B 係示出用包含 CD28 鉸鏈或 IgG 鉸鏈之 BCMA-CART 細胞以不同的 E:T 比率治療後，作為凋亡標誌物之%凋亡蛋白酶 + MM1s 靶細胞的圖。圖 10C 係示出用包含 CD28 鉸鏈或 IgG 鉸鏈之 BCMA-CART 細胞以不同的 E:T 比率治療後，表現 MM1s 腫瘤細胞之 BCMA 之%粒線體損傷的圖。

【0064】圖 11A 至圖 11B 係在存在或不存在 800 ng/mL 可溶性 BCMA 之情況下，分別含有 BCMA28-1 及 BCMA28-2 CAR 的 NK 細胞之活體外細胞毒性的圖示。圖 11C 係在存在或不存在 800 ng/mL 可溶性 BCMA 之情況下，C11D5.3Fc 陽性對照之活體外細胞毒性的圖示。

【0065】圖 12 係示出用 10M 劑量的 BCMA CAR NK，在腫瘤細胞接種後 9 天給藥(「9 天延遲劑量」)(圖 12A)及腫瘤細胞接種後 1 天給藥(「1 天延遲劑量」)(圖 12B)而治療的小鼠體重波動之圖。

【0066】圖 13 示出了用表現螢光素酶之 MM 腫瘤細胞接種，然後接受一

劑(10Mx1)或兩劑(10Mx2)表現 BCMA28-2 之 CAR-NK 細胞的小鼠存活之代表性圖像。

**【0067】** 圖 14 示出了在 4 個獨立臍帶血單位(CBU)供體中產生的含有 NK 細胞之 BCMA28-2CAR 構築體對多種腫瘤細胞株之活體外殺傷活性。圖 14A 示出了在 4 個獨立的 CBU 供體中含有 MM1s (BCMA<sup>低</sup>)細胞中之 CAR-NK 細胞之 BCMA28-2 構築體相比於等效的未轉導(UTD) NK 細胞的活體外殺傷活性。圖 14B 示出了在 4 個獨立的供體中含有 JJN3 (BCMA KO)細胞中之 CAR-NK 細胞之 BCMA28-2 構築體相比於等效的未轉導(UTD) NK 細胞的活體外殺傷活性。圖 14C 示出了在 4 個 CBU 獨立的供體中含有 RPMI-8226 (BCMA<sup>高</sup>)細胞中之 CAR-NK 細胞之 BCMA28-2 構築體相比於等效的未轉導(UTD) NK 細胞的活體外殺傷活性。圖 14D 示出了在 4 個 CBU 獨立的供體中含有 JIN 母(BCMA<sup>中</sup>)細胞中之 CAR-NK 細胞之 BCMA28-2 構築體相比於等效的未轉導(UTD) NK 細胞的活體外殺傷活性。

**【0068】** 圖 15A 及圖 15B 示出了在活體外 MM1S 腫瘤模型中，在多輪腫瘤細胞添加後，表現 BCMA28-2 之 CAR NK 細胞的重複殺傷抗腫瘤活性。

**【0069】** 圖 16 示出了 BCMA28-2 構築體對 RPMI-8226 腫瘤之活體內功效。

### **【實施方式】**

#### **定義**

**【0070】** 為了與長期存在的專利法慣例保持一致，當在本說明書中與包括申請專利範圍之詞語一起使用時，詞語「一個/種(a/an)」表示一個/種或多於一個

/種(即, 至少一個/種)文章的語法對象。舉例而言, 「一個元素」意指一個元素或多於一個元素。本揭示案之一些實施例可由或基本上由一或多個元素、方法步驟、及/或揭示案之方法組成。預期本文所述之任何方法或組合物可相對於本文所述之任何其他方法或組合物來實施, 並且可組合不同的實施例。

**【0071】** 在整個說明書中, 除非上下文另有要求, 否則詞語「包含(comprise)」、「包含(comprises)」及「包含(comprising)」將被理解為暗示包含所述步驟或元件或步驟或元件組, 但不排除任何其他步驟或元素或步驟或元素組。

「由.....組成」意指包括並限於片語「由.....組成」之後的任何內容。因此, 片語「由...組成」表示所列元素係必需的或強制性的, 並且可能不存在其他元素。

「基本上由.....組成」意指包括在該片語之後列出的任何元素, 並且限於不干擾或有助於在揭示案中為所列元素指定的活動或動作的其他元素。因此, 片語「基本上由.....組成」表示所列元素係必需的或強制性的, 但沒有其他要素係視情況選用的, 並且可能存在或可能不存在, 這端視它們是否影響所列元素之活動或作用而定。

**【0072】** 在整個說明書中對「一個實施例」、「一實施例」、「特定實施例」、「相關實施例」、「某個實施例」、「另外的實施例」或「進一步的實施例」或其組合之引用意指結合實施例描述的特定特徵、結構或特性包括在本發明的至少一個實施例中。因此, 在整個說明書中之各個地方出現的前述片語不一定都指同一實施例。此外, 特定特徵、結構或特性可在一或多個實施例中以任何適宜方式組合。

**【0073】** 如本文所用, 術語「或」及「及/或」用於描述多個組合或相互排斥之組分。例如, 「x、y 及/或 z」可指單獨的「x」、單獨的「y」、單獨的「z」、

「x、y及z」、「(x及y)或z」、「x或(y及z)」或「x或y或z」。特別考慮到，x、y或z可被特定而言排除在實施例之外。

**【0074】** 在整個本申請中，術語「約」根據其在細胞及分子生物學領域中之簡單及普通含義使用，以表示一個值包括用於確定該值之裝置或方法的誤差標準偏差。

**【0075】** 親和力：如本文所用，術語「親和力」係指結合部分(例如，抗原結合部分(例如，本文所述之可變域)及/或 Fc 受體結合部分(例如，本文所述之 FcRn 結合部分))與標靶(例如，抗原(例如，BCMA)及/或 FcR (例如，FcRn))之間的結合相互作用之特性並且指示結合相互作用之強度。在一些實施例中，親和力之量度表示為解離常數( $K_D$ )。在一些實施例中，結合部分對標靶具有高親和力(例如， $K_D$ 小於約  $10^{-7}$  M、小於約  $10^{-8}$  M 或小於約  $10^{-9}$  M、小於約  $10^{-10}$ 、小於約  $10^{-10}$ 、小於約  $10^{-11}$ 、小於約  $10^{-12}$ )。在一些實施例中，結合部分對標靶具有低親和力(例如， $K_D$ 高於約  $10^{-7}$  M、高於約  $10^{-6}$  M、高於約  $10^{-5}$  M 或高於約  $10^{-4}$  M)。在一些實施例中，結合部分在第一 pH 對標靶具有高親和力，在第二 pH 對標靶具有低親和力，並且在第一 pH 與第二 pH 之間的 pH 水準對標靶具有中等親和力。

**【0076】** 大約或約：如本文所用，術語「大約」或「約」在應用於一或多個所關注值時係指與所陳述之參考值類似之值。在某些實施例中，除非另外說明或自上下文另外顯而易見(除了此類數目超過可能值之 100%)，否則術語「大約」或「約」係指在任一方向上(大於或小於)在所陳述之參考值之 25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少內的值之範圍。

**【0077】** 抗體：如本文所用，術語「抗體」係指包括至少一個免疫球蛋白

可變區之多肽，例如提供免疫球蛋白可變域或免疫球蛋白可變域序列之胺基酸序列。例如，抗體可包括重(H)鏈可變區(本文縮寫為 VH)及輕(L)鏈可變區(本文縮寫為 VL)。在另一實例中，抗體包括兩個重(H)鏈可變區及兩個輕(L)鏈可變區。術語「抗體」涵蓋抗體之抗原結合片段(例如，單鏈抗體、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv及 dAb 片段)以及完整抗體，例如 IgA、IgG、IgE、IgD、IgM 型(及其亞型)之完整免疫球蛋白。免疫球蛋白之輕鏈可為 κ 型或 λ 型。

**【0078】** 抗原結合片段或其抗體片段係指完整抗體的一部分。抗原結合片段或其抗體片段係指完整抗體之與抗原(例如，BCMA)結合的一部分。抗原結合片段可含有完整抗體之抗原決定可變區。抗體片段之實例包括但不限於 Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub> 及 Fv 片段、線性抗體、抗體模擬物、scFv 及單鏈抗體。

**【0079】** 結合部分：如本文所用，「結合部分」係能夠特異性結合標靶的任何分子或分子的一部分，該標靶例如，感興趣之標靶(例如，抗原(例如，BCMA)及/或 FcR (例如，FcRn))。結合部分包括例如抗體、其抗原結合片段、Fc 區或其 Fc 片段、抗體模擬物、肽及適配體。

**【0080】** BCMA：如本文所用，術語「BCMA」係指 B 細胞成熟抗原。人類 BCMA 蛋白由 184 個胺基酸組成：1-54：細胞外結構域；55-77：跨膜域；78-184：細胞質域。BCMA 之胺基酸序列包含：

MLQMAGQCSONEYFDSLHLHACIPCQLRCSSNTPPLTCORYCNASVTNSVKGT  
NAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKISSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEK  
 SRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFCFPLPAMEEGATILVTTK  
 TNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR (SEQ ID NO: 22)，細胞外結構域序列以下劃線表示。

BCMA 缺乏信號傳導肽，並且類似於其他受體，諸如 BAFF 受體、跨膜活化劑、親環蛋白配體相互作用物及鈣調節劑(TACI)。此等受體在 B 細胞成熟及分化為漿細胞中起主要作用。它們的配體包括在 MM 患者中表現增加之 BAFF 及 APRIL。BCMA 係一種細胞表面受體，亦稱為 CD269 及腫瘤壞死因子受體超家族成員 17 (TNFRSF17)，由 TNFRSF17 基因編碼。該受體主要在成熟 B 淋巴球及大多數多發性骨髓瘤(MM)病例中表現。

【0081】 *互補決定區(CDR)*：可變域之「CDR」係可變區內之胺基酸殘基，其根據 Kabat、Chothia、Kabat 與 Chothia 之積累、AbM、接觸(contact)之定義及/或構象定義或此項技術中熟知的任何 CDR 確定方法進行鑑定。抗體 CDR 可被鑑定為最初由 Kabat 等人定義的高變區。參見，例如，Kabat 等人, 1992, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第 5 版, Public Health Service, NIH, Washington D.C。CDR 之位置亦可被鑑定為最初由 Chothia 及其他人描述的結構環結構。參見，例如，Chothia 等人, *Nature* 342:877-883, 1989。CDR 鑑定之其他方法包括「AbM 定義」，其為 Kabat 與 Chothia 之間的折衷，且使用 Oxford Molecular 的 AbM 抗體建模軟體(現為 Accelrys®)導出；或基於觀察到之抗原接觸之 CDR 的「接觸定義」，列出於 MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.*, 262:732-745, 1996。在本文稱為 CDR 之「構象定義」的另一種方法中，CDR 之位置可被鑑定為對抗原結合產生焓貢獻的殘基。參見，例如 Makabe 等人, *Journal of Biological Chemistry*, 283: 1156-1166, 2008。還有其他 CDR 邊界定義可能不嚴格遵循上述方法之一，但仍會與 Kabat CDR 之至少一部分重疊，儘管根據特定殘基或殘基組的預測或實驗結果可能會縮短或延長它們，或甚至整個 CDR 都不會顯著影響抗原結合。如本文所用，CDR 可指代由此項技術中已知之任何方法(包括方法之

組合)定義的 CDR。本文使用的方法可利用根據此等方法中之任一者定義的 CDR。對於含有多於一個 CDR 之任何給定實施例，CDR 可根據 Kabat、Chothia、擴展、AbM、接觸及/或構象定義中之任一者來定義。

**【0082】 嵌合抗原受體(CAR)：**一種嵌合分子，其包括抗原結合部分(諸如 BCMA 抗體)及信號傳導域，諸如來自 T 細胞受體之信號傳導域(例如，CD3 $\zeta$ )。通常，CAR 由抗原結合部分、跨膜域及胞內結構域組成。胞內結構域通常包括具有基於免疫受體酪胺酸之活化基序(ITAM)之信號傳導鏈，諸如 CD3 $\zeta$  或 FceRI $\gamma$ 。在一些情況下，胞內結構域進一步包括至少一個額外共刺激域諸如 CD28 及/或 CD137 之細胞內部分。

**【0083】 恆定區：**如本文所用，術語「恆定區」係指對應於或衍生自抗體之一或多個恆定區免疫球蛋白域的多肽。恆定區可包括以下任何或所有免疫球蛋白域：CH1 域、鉸鏈區、CH2 域、CH3 域(衍生自 IgA、IgD、IgG、IgE 或 IgM)、及 CH4 域(衍生自 IgE 或 IgM)。

**【0084】 經工程化之：**如本文所用，如本文所用之術語「經工程化之」係指由人工產生的實體，包括細胞、核酸、多肽、載體等。在至少一些情況下，經工程化之實體係合成的，並且包含不是天然存在的或以它在本揭示案中使用的方式組配的元素。

**【0085】 抗原決定基：**如本文所用，「抗原決定基」係此項技術中之術語，且係指抗體可特異性結合之抗原之局部區域。抗原決定基可為例如多肽之鄰接胺基酸(線性或鄰接抗原決定基)，或者抗原決定基可例如來自一或多種多肽的兩個或更多個非鄰接區域(構象、非線性、不連續或非鄰接抗原決定基)。在某些實施例中，抗體結合之抗原決定基可藉由例如 NMR 光譜、X 射線繞射結晶學研究、

ELISA 分析、氫/氘交換與質譜聯用(例如液相層析電噴霧質譜)、基於陣列之寡肽掃描分析及/或誘變作圖(例如, 定點誘變作圖)來確定。對於 X 射線結晶學, 可使用此項技術中已知之任何方法完成結晶(例如, Giege R 等人, (1994) *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 50(Pt 4): 339-350; McPherson A (1990) *Eur J Biochem* 189: 1-23; Chayen NE (1997) *Structure* 5: 1269-1274; McPherson A (1976) *J Biol Chem* 251: 6300-6303)。抗體: 抗原晶體可使用熟知之 X 射線繞射技術進行研究, 且可使用此項技術中已知之電腦軟體例如 Refmac 及 Phenix 進行精製。可使用熟習此項技術者已知之任何方法完成誘變作圖研究。參見, 例如, Champe M 等人, (1995) *J Biol Chem* 270: 1388-1394 及 Cunningham BC & Wells JA (1989) *Science* 244: 1081-1085 中對誘變技術之描述, 包括丙胺酸掃描誘變技術。

【0086】*Fc 區*: 如本文所用, 術語「Fc 區」係指兩個「Fc 多肽」之二聚體, 各「Fc 多肽」包含抗體之恆定區, 不包括第一恆定區免疫球蛋白域。在一些實施例中, 「Fc 區」包括藉由一或多個二硫鍵、化學連接子或肽連接子連接的兩個 Fc 多肽。「Fc 多肽」係指 IgA、IgD 及 IgG 之最後兩個恆定區免疫球蛋白域, 以及 IgE 及 IgM 之最後三個恆定區免疫球蛋白域, 且亦可包括此等域 N 端之部分或全部撓性鉸鏈。對於 IgG, 「Fc 多肽」包含免疫球蛋白域 Cgamma2 (C $\gamma$ 2) 及 Cgamma3 (C $\gamma$ 3) 以及 Cgamma1 (C $\gamma$ 1) 與 C $\gamma$ 2 之間的鉸鏈下部。儘管 Fc 多肽之邊界可能不同, 但人類 IgG 重鏈 Fc 多肽通常定義為包含自 T223 或 C226 或 P230 開始至其羧基末端之殘基, 其中編號係根據 Kabat 等人(1991, NIH Publication 91-3242, National Technical Information Services, Springfield, VA)中之 EU 索引。對於 IgA, Fc 多肽包含免疫球蛋白域 Calpha2 (C $\alpha$ 2) 及 Calpha3 (C $\alpha$ 3) 以及 Calpha1 (C $\alpha$ 1) 與 C $\alpha$ 2 之間的鉸鏈下部。Fc 區可為合成的、重組的或自天然來源諸如 IVIG 產生

99732 第 21 頁, 共 153 頁(發明說明書)

的。

【0087】 *經分離之*：如本文所用，術語「*經分離之*」係指實質上不含其他材料之分子或生物製品或細胞材料。在一個態樣中，術語「*經分離之*」係指分別與諸如存在於天然來源中的其他 DNA 或 RNA，或蛋白質或多肽，或細胞或細胞器，或組織或器官分離之核酸諸如 DNA 或 RNA，或蛋白質或多肽，或細胞或細胞器，或組織或器官。術語「*經分離之*」亦指藉由重組 DNA 技術產生時實質上不含細胞材料、病毒材料或培養基之核酸或肽，或化學合成時實質上不含化學前驅物或其他化學品之核酸或肽。此外，「*經分離之核酸*」意在包括不作為片段天然存在並且不會在天然狀態下發現的核酸片段。術語「*經分離之*」在本文中亦用於指自其他細胞蛋白中分離的多肽，並且意在涵蓋純化的及重組的多肽。術語「*經分離之*」在本文中亦用於指自其他細胞或組織中分離出來的細胞或組織，並且意在涵蓋經培育及經工程化之細胞及組織。

【0088】  $K_a$ ：如本文所用，「 $K_a$ 」係指特定結合部分與標靶形成結合部分/靶標複合物之締合速率。

【0089】  $K_d$ ：如本文所用，「 $K_d$ 」係指特定結合部分/靶標複合物之解離速率。

【0090】  $K_D$ ：如本文所用，「 $K_D$ 」係指解離常數，由  $K_d$  與  $K_a$  之比(即  $K_d/K_a$ ) 獲得，並表示為莫耳濃度(M)。  $K_D$  值可使用此項技術中充分確立之方法來確定，例如，藉由使用表面電漿子共振，或使用諸如 Biacore® 系統之生物感測器系統。

【0091】 *天然殺手細胞*：天然殺手細胞或 NK 細胞係一種對先天免疫系統至關重要的細胞毒性淋巴球。NK 細胞所起的作用類似於脊椎動物適應性免疫反應中之細胞毒性 T 細胞所起的作用。NK 細胞對病毒感染之細胞提供快速反應，

在感染後約 3 天起作用，並對腫瘤形成作出反應。

【0092】 *一致性百分比*：如本文所用，「一致性百分比」及兩個序列之間的類似片語係序列共享的相同位置數量之函數(即， $\text{一致性}\% = \frac{\text{一致位置數}}{\text{位置總數}} \times 100$ ，考慮到間隙的數量及每個間隙之長度，需要引入該等以實現兩個序列之最佳比對。此外，在確定兩個胺基酸序列之間的序列一致性程度時，技術人員可考慮所謂的「保守」胺基酸取代，其通常可描述為一個胺基酸殘基經另一個具有相似化學結構並且對多肽之功能、活性或其他生物學特性幾乎沒有影響或基本沒有影響的胺基酸殘基取代的胺基酸取代。此類保守的胺基酸取代係本領域熟知的，例如來自 WO 04/037999、GB-A-2 357 768、WO 98/49185、WO 00/46383 及 WO 01/09300；並且此類取代之(較佳)類型及/或組合可基於來自 WO 04/037999 以及 WO 98/49185 及來自其中引用的進一步參考文獻之相關教示選擇。

【0093】 *預防*：如本文所用，「預防(prevent)」及類似詞語諸如「預防(prevented)」、「預防(preventing)」等表示用於預防、抑制疾病或疾患例如癌症或降低該疾病或疾患發生或複發之可能性的方法。預防亦指延遲疾病或疾患之發作或複發或延遲疾病或疾患之症狀的發生或複發。如本文所用，「預防」及類似詞語亦包括在疾病或疾患發作或複發之前降低疾病或疾患之強度、效果、症狀及/或負擔。

【0094】 *樣品*：如本文所用，術語「樣品」通常係指生物樣品。樣品可取自個體之組織或細胞。在一些實例中，樣品可包含或來源於組織生檢、血液(例如，全血)、血漿、細胞外液、乾血斑、培育細胞、丟棄的組織。樣品可能在收集之前已自來源中分離出來。非限制性實例包括血液、腦脊液、胸膜液、羊水、淋巴液、唾液、尿液、糞便、眼淚、汗液或黏膜排泄物，以及在收集之前自主要

來源分離的其他體液。在一些實例中，在樣品製備過程中將樣品自其主要來源(細胞、組織、體液諸如血液、環境樣品等)分離。樣品可以或可以不自其主要來源純化或以其他方式富集。在一些情況下，將主要來源在進一步加工之前均質化。可過濾或離心樣品以去除血沉棕黃層、脂質或顆粒物質。樣品亦可經純化或富集核酸，或者可用 RNA 酶處理。樣品可能含有完整、碎片或部分降解的組織或細胞。

**【0095】 單鏈可變片段(scFv)：**如本文所用，術語「單鏈可變片段」或「scFv」係指經共價連接以形成  $V_H::V_L$  異二聚體的免疫球蛋白(例如，小鼠或人類)之重鏈( $V_H$ )及輕鏈( $V_L$ )之可變區的融合蛋白。重鏈( $V_H$ )及輕鏈( $V_L$ )係直接連接或藉由肽編碼連接子(例如 10、15、20、25 個胺基酸)連接，該連接子連接  $V_H$  之 N 端與  $V_L$  之 C 端，或  $V_H$  之 C 端與  $V_L$  之 N 端。連接子通常富含甘胺酸以提高可撓性，以及富含絲胺酸或蘇胺酸以提高溶解度。連接子可連接細胞外抗原結合域之重鏈可變區及輕鏈可變區。連接子之非限制性實例揭示於 Shen 等人，Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)及 WO 2014/087010，其內容以引用之形式整體併入本文。

**【0096】 個體：**如本文所用，術語「個體」通常係指具有正在經受加工或分析之生物樣品並且在特定情況下患有或懷疑患有癌症之個體。個體可為作為方法或材料之對象的任何生物體或動物個體，包括哺乳動物，例如人類、實驗動物(例如，靈長類動物(諸如猿、猴、猩猩或黑猩猩)、大鼠、小鼠、兔)、家畜(例如，牛、綿羊、山羊、豬、火雞及雞)、家庭寵物(例如，狗、貓及嚙齒動物)、馬及轉殖基因非人類動物。個體可為患者，例如患有或懷疑患有疾病(可稱為醫學疾患)，諸如良性或惡性瘤形成或癌症。個體可能正在經受或已經經受治療。個體可能係無症狀的。個體可為健康個體，但希望預防癌症。至少在一些情況下，

術語「個體」可互換使用。如本文所用，「個體(subject)」或「個體(individual)」可能或可能不被安置在醫療機構中，並且可被視為醫療機構之門診患者。個體可能正在經由互聯網接收一或多種醫學組合物。個體可包含任何年齡的人類或非人類動物，並且因此包括成人及青少年(即兒童)及嬰兒，並且包括子宮內之個體。該術語並不意味著需要醫療，因此，個體可能自願或非自願地參與臨床實驗或支持基礎科學研究。

**【0097】 標靶：**如本文所用，「標靶」係由抗體或其抗原結合片段之結合部分特異性結合的任何分子。在一些實施例中，標靶係本文所述之抗原(例如，BCMA)。在一些實施例中，標靶係 FcR (例如，FcRn)。如本文所用，術語「第一標靶」及「第二標靶」係指兩種不同分子種類之分子，而非相同分子種類之兩種分子。例如，在一些實施例中，第一標靶係血清蛋白且第二標靶係 FcRn。

**【0098】 治療有效量：**如本文所用，術語「治療有效量」係指以適用於任何醫學治療的合理益處/風險比賦予受治療個體治療效果之治療分子(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)的量。治療效果可為客觀的(即，可藉由一些測試或標誌物來量測)或主觀的(即，個體給出效果之指示或感覺到效果)。特定而言，「治療有效量」係指有效治療、改善或預防特定疾病或疾患，或表現出可偵測之治療或預防效果的治療分子或組合物之量，諸如藉由改善與疾病相關之症狀，預防或延緩疾病之發作，及/或還有減輕疾病症狀之嚴重程度或頻率。可在可能包含多個單位劑量的給藥方案中投予治療有效量。對於任何特定的治療分子，治療有效量(及/或有效給藥方案內的適當單位劑量)可變化，例如，視投予途徑而定、視與其他藥劑之組合而定。此外，對於任何特定個體之特定治療有效量(及/或單位劑量)可視多種因素而定，包括所治療的病症及病症之嚴重程度；所採用的特定藥劑之

活性；所採用的特定組合物；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；所採用的特定治療分子之投予時間、投予途徑及/或排泄或代謝速率；治療之持續時間；以及醫學技術中熟知之類似因素。

**【0099】 治療：**如本文所用，術語「治療(treatment)」或「治療(treating)」包括對疾病或病理疾患之症狀或病理學的任何有益或期望的效果，並且可包括對正在治療的疾病或疾患(例如，癌症)之一或多種可量測標誌物的甚至最小程度的減少。治療可視情況包括減少或改善疾病或疾患之症狀，或延遲疾病或疾患之進展。「治療」不一定表示完全根除或治癒疾病或疾患或其相關症狀。作為非限制性實例，治療可知部分或完全減輕、改善、緩解、抑制特定疾病、病症及/或疾患(例如，BCMA 陽性癌症)、延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其一或多種症狀或特徵之發生率的治療分子(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體及 BCMA 結合 CAR)的任何投予。在一些情況下，治療可針對不表現出相關疾病、病症及/或疾患之跡象的個體及/或僅表現出疾病、病症及/或疾患之早期跡象的個體。替代地或另外地，此類治療可針對表現出相關疾病、病症及/或疾患之一或多種確定跡象的個體。

**【0100】 腫瘤抗原：**如本文所用，「腫瘤抗原」意指具有抗原性之生物分子，其表現會導致癌症。

**【0101】** 在治療、診斷或生理目的或效果之背景下的任何方法亦可用「使用」申請專利範圍語言來描述，諸如「使用」本文討論之任何化合物、組合物或劑以達成或實施所描述的治療、診斷，或生理目的或效果。

## I. 抗體

**【0102】** 本揭示案係部分基於表現出與 BCMA (例如，人類 BCMA)結合的

工程化抗體及其抗原結合片段之發現。BCMA 係一種具有單個跨膜域、細胞質 C 末端及細胞外 N 末端之蛋白質。BCMA 優先由成熟 B 淋巴球表現，並且其過表現及活化與對生存、生長、黏附、破骨細胞活化、血管生成、轉移及免疫抑制至關重要的基因表現增強有關。有證據表明 BCMA 在各種血液系統惡性腫瘤中表現，表明 BCMA 可能在此等疾病中作為生物標誌物或治療靶點發揮重要作用。

**【0103】** 本文所述之抗 BCMA 抗體經設計為與 BCMA 結合。在某些實施例中，本發明揭示之抗 BCMA 抗體及其片段與人類 BCMA 結合。在某些實施例中，人類 BCMA 包含具有 Uniprot 參考號：Q02223 (SEQ ID NO: 22) 之胺基酸序列或其片段或由其組成。SEQ ID NO: 22 提供如下：

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGT  
NAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEK  
SRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDSDFPLPAMEEGATILVTTK  
TNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR (SEQ ID NO: 22)

**【0104】** 在某些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體及其抗原結合片段與 BCMA 之細胞外結構域結合。在某些實施例中，抗 BCMA 抗體及其抗原結合片段與人類 BCMA 之細胞外結構域結合。在某些實施例中，人類 BCMA 之細胞外結構域包含 SEQ ID NO: 22 之胺基酸 1 至 54 或由其組成。

**【0105】** 在某些實施例中，BCMA 蛋白包含與 SEQ ID NO: 22 或其片段中所列之胺基酸序列至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99% 或至少約 100% 一致之胺基酸序列或由其組成。

**【0106】** 本文所述之抗 BCMA 抗體可為免疫球蛋白、重鏈抗體、輕鏈抗

體、基於 LRR 之抗體或具有抗體樣特性之其他蛋白質支架，以及此項技術中已知之其他免疫結合部分，包括例如 Fab、Fab'、Fab'2、Fab<sub>2</sub>、Fab<sub>3</sub>、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微小抗體(minibody)、最大抗體(maxibody)、tandab、DVD、BiTe、TandAb 或類似物，或其任何組合。不同類別抗體之次單元結構及三維組態係此項技術中已知的。

**【0107】** 抗體可為具有四條多肽鏈之免疫球蛋白分子，例如兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。重鏈可包括重鏈可變域及重鏈恆定域。重鏈恆定域可包括 CH1、鉸鏈、CH2、CH3 及(在一些情況下)CH4 區。合適的重鏈恆定區可衍生自任何免疫球蛋白(例如，IgA、IgG 或 IgE)。在一些實施例中，合適的重鏈恆定區可衍生自 IgG1、IgG2 或 IgG4。在特定實施例中，合適的重鏈恆定區衍生自 IgG1。輕鏈可包括輕鏈可變域及輕鏈恆定域。輕鏈恆定域可包括 κ 輕鏈或 λ 輕鏈。重鏈之重鏈可變域及輕鏈之輕鏈可變域通常可進一步細分為具有可變性的區，稱為互補決定區(CDR)，其間散佈著更保守的區，稱為框架區(FR)。此類重鏈及輕鏈可變域可各自包括三個 CDR 及四個框架區，自胺基末端至羧基末端按以下次序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4，其中之一或多者可如本文所述進行工程化。各域之胺基酸分配係根據以下中之定義：Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 及 1991))，或 Chothia & Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987)；Chothia 等人 *Nature* 342:878-883 (1989)。如本文所用，CDR 係針對重鏈(HCDR1、HCDR2、HCDR3)及輕鏈(LCDR1、LCDR2、LCDR3)中的各者而提及。

**【0108】** 本發明之實施例包括包含在本文所述之 vH 及 vL 域中發現之 CDR 的抗體，該等 CDR 使用習知編號系統如 IMGT、Kabat 及 Chothia 編號系統

來識別。此類編號系統係此項技術中熟知的。

### 重鏈可變區

【0109】 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段包含共同的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)序列：

vHCDR1：SYAIH (SEQ ID NO: 2)

vHCDR2：VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)

vHCDR3：AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)

【0110】 在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

【0111】 在一些實施例中，重鏈可變區(VH)包含胺基酸序列

QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
GEPQYFQHWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 1)。

【0112】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與以下具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之重鏈胺基酸序列：

QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
GEPQYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN  
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL

TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM  
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL  
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 54)。

【0113】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 54 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之重鏈胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vH CDR1、vHCDR2 及/或 vHCDR3 序列中之一或多者。

【0114】 在一些實施例中，工程化抗體包含具有與 SEQ ID NO: 1 一致之胺基酸序列的重鏈可變區。在某些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 中所列之胺基酸序列至少約 70%、75%、80% (例如，至少約 85%、至少約 90% 或至少約 95%) 一致或同源之胺基酸序列。例如，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 中所列之胺基酸序列約 80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99% 或約 100% 一致或同源之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 1 之胺基酸取代。

【0115】 在一些實施例中，抗 BCMA 可變重鏈區由包含以下之核酸序列的多核苷酸編碼：

cagatcactttaagggagagcggaggcgatgtggtgcagcccggtcgttcttaagactgagctgtgccccagcggctt  
caccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaagggttagagtgggtggctgtgacttggcacg  
acggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgtttaccatctctcgtgacaacagcaagaacactttatattta

cacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagttcggcgagccccagtactcca  
gcactggggccaaggtactgtgaccgtgtccagc (SEQ ID NO: 55)

【0116】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體重鏈由包含核酸序列的多核苷酸  
編碼，該核酸序列與 SEQ ID NO: 56 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、  
91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性：

cagatcactttaagggagagcggaggcgtgtggtgcagcccggtcgttcttaagactgagctgtgccgacggcgtt  
caccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaagtttagagtgggtggctgtgacttggcacg  
acggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttcaccatctctcgtgacaacagcaagaacactttatatta  
cacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagttcggcgagccccagtactcca  
gcactggggccaaggtactgtgaccgtgtccagcgttagcaccaagggcccatcggcttccccctggcacccctct  
ccaagagcacctctgggggcacagcggcctgggctgctgtcaaggactactccccgaaccggtgacgggtgctg  
ggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgtctacagtctcaggactctactccctcagcagc  
gtggtgaccgtgcctccagcagcttgggacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaagg  
tgacaagagagttgagccaaatctgtgacaaaactcacatgcccaccgtgccagcactgaactcctgggggg  
accgtcagtcttcttcccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggt  
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaa  
gccgaggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatgg  
caaggagtacaagtgcaaggtctccaacaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcaaagccaaagggca  
gccccgagaaccacaggtgtataccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac  
gcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctcctgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtccccgggt  
(SEQ ID NO: 56)

【0117】 在一些實施例中，工程化抗體包含由具有與 SEQ ID NO: 56 一致之核酸序列之多核苷酸編碼的重鏈。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含編碼抗體之核酸序列，該抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 54 之胺基酸取代。

【0118】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體由包含核酸序列之多核苷酸編碼，該核酸序列編碼與 SEQ ID NO: 9 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之重鏈胺基酸序列；同時亦包括本文所述之 vHCDR1、vHCDR2 及/或 vHCDR3 序列中之一或多者。

【0119】 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段包含共同的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR)序列：

vHCDR1 : SYAIH (SEQ ID NO: 2)

vHCDR2 : VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)

vHCDR3 : AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)

【0120】 在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

【0121】 在一些實施例中，重鏈之可變區包含胺基酸序列

EVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
GEPQYFQHWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 9)。

【0122】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含重鏈，該重鏈包含與以下具

有至少 70%、75%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之胺基酸序列：

EVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
 WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
 GEPQYFQHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  
 PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN  
 HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT  
 PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL  
 TVLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM  
 TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL  
 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 57)。

【0123】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 57 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%序列一致性之重鏈胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vHCDR1、vHCDR2 及/或 vHCDR3 序列中之一或多者。

【0124】 在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 57 一致之重鏈胺基酸序列。在某些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 中所列之胺基酸序列至少約 70% (例如，至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%或至少約 95%)一致或同源之胺基酸序列。例如，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 中所列之胺基酸序列約 70%、75%、80%、約 81%、約 82%、約 83%、約 84%、約 85%、約 86%、約 87%、約 88%、約 89%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或約 100%一致或同源之胺基

酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 9 之胺基酸取代。

**【0125】** 在一些實施例中，抗 BCMA 可變重鏈由包含以下之核酸序列的多核苷酸編碼：

gaggtgcagttagtgagagcggaggcgatgtggtgcagcccggcgttctttaagactgagctgtgccgccagcggctt  
caccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggtttagagtgggtggctgtgacttggcacg  
acggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttccaccatctctcgtgacaacagcaagaacactttatatta  
cacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagttcggcgagccccagctactcca  
gcactggggccaaggtacaaccgtgaccgtgtccagc (SEQ ID NO: 58)

**【0126】** 在一些實施例中，編碼抗 BCMA 抗體之多核苷酸包含與以下具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之重鏈核酸序列：

gaggtgcagttagtgagagcggaggcgatgtggtgcagcccggcgttctttaagactgagctgtgccgccagcggctt  
caccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggtttagagtgggtggctgtgacttggcacg  
acggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttccaccatctctcgtgacaacagcaagaacactttatatta  
cacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagttcggcgagccccagctactcca  
gcactggggccaaggtacaaccgtgaccgtgtccagcgttagcaccaagggccatcggcttccccctggcacccctcc  
tccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcttggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctgt  
ggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagc  
gtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaactgaatcacaagcccagcaacaccaagg  
tggacaagagagttgagcccaaatcttggacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggg  
accgtcagctcttcttcccccaaaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggt

ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaa  
gccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatgg  
caaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggga  
gccccgagaaccacaggtgtataccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct  
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccac  
gcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga  
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcctgtccccgggt

**(SEQ ID NO: 59)**

【0127】 在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 59 一致之重鏈核酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含編碼抗體之核酸序列，該抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 9 之胺基酸取代。

【0128】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體由包含核酸序列之多核苷酸編碼，該核酸序列編碼與 SEQ ID NO: 59 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之重鏈胺基酸序列；同時亦包括本文所述之 vHCDR1、vHCDR2 及/或 vHCDR3 序列中之一或多者。

表 1. 抗 BCMA 重鏈可變 CDR 及 V<sub>H</sub>

Ab 編號	VH	SEQ ID NO:	HCDR1	SEQ ID NO:	HCDR2	SEQ ID NO:	HCDR3	SEQ ID NO:
1	QITLRESGGDVVQGRSLRLSAAASG FTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN KNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARA KFGEPQYFQHWGGTILVTVSS	1	SYAIH	2	VTWHDGSNKYYAES VMG	3	AKFGEPQYFQH	4
核酸序列								
1	cagatcactttaaggaggagcggagcggatgtgtgca gcccgtcgttcttaagactgagctgtgcccagcggg cttcacctcagcagctacgccatccactgggtgagaca agctccggtaaaaggttagagtggtgctgtgacttgg cagcagcggctccaacaagctatgcccagagcgtgat gggtcgtttaccatctctcgtgacaacagcaagaacat ttaatftacacatgaactctttaaaggccgaggacaccg gcgtgactactgcccagagccaagcttgcggcagccc cagctactccagcactggggcccaaggtacacitggtgacc gtgtccagc	55	agctacgcc atccac	60	gtgacttggcagcagcggctcca acaagctatgcccagagcgt gatgggt	61	gccaagctcggcggcc ccaagctatccagcac	62
2	QITLRESGGDVVQGRSLRLSAAASG FTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN KNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARA KFGEPQYFQHWGGTILVTVSS	1	SYAIH	2	VTWHDGSNKYYAES VMG	3	AKFGEPQYFQH	4
核酸序列								
2	cagatcactttaaggaggagcggagcggatgtgtgca gcccgtcgttcttaagactgagctgtgcccagcggg cttcacctcagcagctacgccatccactgggtgagaca agctccggtaaaaggttagagtggtgctgtgacttgg cagcagcggctccaacaagctatgcccagagcgtgat gggtcgtttaccatctctcgtgacaacagcaagaacat ttaatftacacatgaactctttaaaggccgaggacaccg	55	agctacgcc atccac	60	gtgacttggcagcagcggctcca acaagctatgcccagagcgt gatgggt	61	gccaagctcggcggcc ccaagctatccagcac	62

	gcgigfacctgcccagccagccaaagttcggcggagccc cagttaccagcactggggcccaagggtacactgggtgacc gtgtccagc	9	SYAIH	2	VTWHDGSNKYYAES VMG	3	AKFGEPQYFQH	4	
3	EVQLVESGGDVVQPGRSRLRSLCAAS GFTFSSYAIHWVRRQAPGKGLLEWVA VTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDR NSKNTLYLHMNSLR AEDTGVYYCA RAKFGEPQYFQHWGQGTTIVTSS								
核酸序列									
3	gagggtgcagftagtgagagagcggagggcgatgtgtgcca ggccggctgtcttaagactgagctgtgccggccagcggg cttcacctcagcagctacggccatccactgggtgagaca agctccggtaaaaggittagagtggtggctgtgacttgg cacgacggctcccaacaagttactatgcccagagcctgat gggtcgtttccaccatctctgtgacaacaagcaagaacact ttattttacacatgaactctttaaaggccggagacaccg gctgtactactggccagagcccaagttcggcggagccc cagtacttccagcactggggggcccaagggtacaaccgtgac cgtgtccagc	58	Agctacgccc atccac	60	gtgacttggcacgacggctcca acaagtactatgccgagagcgt gatgggt	61	gccaagtggcggagcc ccaagtacttccagcac	62	

【0129】如熟習此項技術者將理解的，任何此類重鏈 CDR 序列可例如藉由分子生物學技術，容易地與本文提供的或此項技術中以其他方式已知的任何其他抗體序列或域組合，該等任何其他抗體序列或域包括任何框架區、CDR 或恆定域、或其如本文中所揭示之或此項技術中以其他方式已知的部分，如可存在於本文揭示的或此項技術中以其他方式已知的任何形式的抗體或其抗原結合片段中。

【0130】在本文所述之各種工程化抗體中，重鏈恆定域可為任何類別(或亞類)。在本文所述之各種工程化抗體中，重鏈恆定域可包括 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 中的任何一或多者之胺基酸序列，包括亞類，諸如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2。在各種實施例中，本文所述之工程化抗體之恆定域可包括免疫球蛋白重鏈恆定域之兩個或更多個類別(或亞類)之混合物。例如，抗 BCMA 抗體可包括具有選自 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第一部分及具有與第一不同的且選自 IgG、IgM、IgA、IgD 或 IgE 類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第二部分。在一些情況下，本文所述之抗 BCMA 抗體之恆定域可包括特定類別恆定域之兩個或更多個亞類之混合物，例如具有選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第一部分及具有與第一不同的且選自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞類恆定域之免疫球蛋白恆定域序列之恆定域的第二部分。在一些特定實施例中，恆定域包括全部或部分 IgG2 恆定域及全部或部分 IgG4 恆定域。

【0131】在一些情況下，抗 BCMA 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其表現出與一或多種 Fc 受體(例如，FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcγRIV 或 FcRn 受體)之改變結合(與參考恆定區相比)。在一些實施例

中，抗 BCMA 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其表現出與一或多種 Fc $\gamma$  受體(例如，Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA、Fc $\gamma$ RIIB、Fc $\gamma$ RIIIA、Fc $\gamma$ RIIIB 或 Fc $\gamma$ RIV)之減少結合(與參考恆定區相比)。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其在血清 pH 及/或細胞內 pH 下表現出與 FcRn 受體之增加結合(與參考恆定區相比)。

**【0132】** 例如，抗 BCMA 抗體可包括 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其經工程化為包括胺基酸殘基 251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436(Kabat 編號(Kabat 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH))中之一或多者的胺基酸添加、缺失或取代。不希望受理論束縛，據信此等恆定區、Fc 區或 Fc 片段胺基酸中之一或多者介導與 Fc 受體例如 FcRn 之相互作用。在一些實施例中，此等揭示的胺基酸中之一或多者經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。在一些實施例中，非組胺酸殘基經組胺酸殘基取代。在一些實施例中，組胺酸殘基經非組胺酸殘基取代。

**【0133】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括具有在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處之胺基酸修飾的 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處之取代分別係經蘇胺酸、脯胺酸、絲胺酸、天冬胺酸及白胺酸取代。在一些實施例中，在位置 308、309 及 311 中之一或多者處之殘基分別經異白胺酸、脯胺酸及麩胺酸取代。在又其他實施例中，在位置 308、309、311、312 及 314 中之一或多者處之殘基分別經蘇胺酸、脯胺酸、絲胺酸、天冬胺酸及白胺酸取代。

**【0134】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括具有在位置 251、252、254、

255 及 256 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸或精胺酸取代，殘基 252 經白胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸、色胺酸或蘇胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，殘基 255 經白胺酸、甘胺酸、異白胺酸或精胺酸取代，及/或殘基 256 經絲胺酸、苯丙胺酸、精胺酸、麩醯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、丙胺酸、天冬醯胺或蘇胺酸取代。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸取代，殘基 252 經酪胺酸或白胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，及/或殘基 255 經精胺酸取代。在又其他實施例中，殘基 252 經苯丙胺酸取代及/或殘基 256 經天冬胺酸取代。在一些實施例中，殘基 251 經白胺酸取代，殘基 252 經酪胺酸取代，殘基 254 經蘇胺酸或絲胺酸取代，及/或殘基 255 經精胺酸取代。

**【0135】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括具有在位置 428、433、434、435 及 436 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 428 經甲硫胺酸、蘇胺酸、白胺酸、苯丙胺酸或絲胺酸取代，殘基 433 經離胺酸、精胺酸、絲胺酸、異白胺酸、脯胺酸、麩醯胺酸或組胺酸取代，殘基 434 經苯丙胺酸、酪胺酸或組胺酸取代，殘基 435 經酪胺酸取代，及/或殘基 436 經組胺酸、天冬醯胺、精胺酸、蘇胺酸、離胺酸、甲硫胺酸或蘇胺酸取代。在一些實施例中，在一或多個位置 433、434、435 及 436 處之殘基分別經離胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及組胺酸取代。在一些實施例中，殘基 428 經甲硫胺酸取代及/或殘基 434 經酪胺酸取代。

**【0136】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括具有在位置 385、386、387

及 389 中之一或多者處之胺基酸修飾，更具體地，具有在此等位置中的一或多者處之取代的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段。在一些實施例中，殘基 385 經精胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、組胺酸、離胺酸或丙胺酸取代，殘基 386 經蘇胺酸、脯胺酸、天冬胺酸、絲胺酸、離胺酸、精胺酸、異白胺酸或甲硫胺酸取代，殘基 387 經精胺酸、組胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、丙胺酸或脯胺酸取代，及/或殘基 389 經脯胺酸或絲胺酸取代。在一些實施例中，在位置 385、386、387 及 389 中之一或多者處的殘基分別經精胺酸、蘇胺酸、精胺酸及脯胺酸取代。在一些實施例中，在位置 385、386 及 389 中之一或多者處的殘基分別經天冬胺酸、脯胺酸及絲胺酸取代。

**【0137】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包括具有以下取代中之一或多者的 IgG 抗體的恆定區、Fc 區或 Fc 片段：殘基 251 處之白胺酸、殘基 252 處之酪胺酸或白胺酸、殘基 254 處之蘇胺酸或絲胺酸、殘基 255 處之精胺酸、殘基 308 處之蘇胺酸、殘基 309 處之脯胺酸、殘基 311 處之絲胺酸、殘基 312 處之天冬胺酸、殘基 314 處之白胺酸、殘基 385 處之精胺酸、殘基 386 處之蘇胺酸、殘基 387 處之精胺酸、殘基 389 處之脯胺酸、殘基 428 處之甲硫胺酸、殘基 433 處之離胺酸、殘基 434 處之苯丙胺酸或酪胺酸、位置 435 處之酪胺酸及/或位置 436 處之酪胺酸。可包括在恆定區、Fc 區或 Fc 片段中之額外胺基酸取代包括在例如美國專利第 6,277,375 號；第 8,012,476 號；及第 8,163,881 號中描述之彼等。

**【0138】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體包括重鏈恆定域，其包括例如 PCT 公開案第 WO 94/28027 號及第 WO 98/47531 號；及 Xu 等人 (2000) Cell Immunol 200:16-26 中描述的 Ala-Ala 突變。因此，在一些實施例中，在包括 Ala-Ala 突變之重鏈恆定區內具有一或多個突變的抗 BCMA 抗體具有降低的效

應子功能或沒有效應子功能。根據此等實施例，本文所述之抗 BCMA 抗體之恆定區可包含在位置 234 處對丙胺酸之取代及/或在位置 235 處對丙胺酸之突變(EU 編號)。

**【0139】** 如熟習此項技術者將理解的，任何此類重鏈恆定區序列可例如藉由分子生物學技術，容易地與本文提供的或此項技術中以其他方式已知的任何其他抗體序列或域組合，該等任何其他抗體序列或域包括任何框架區、CDR 或恆定域、或其如本文中所揭示之或此項技術中以其他方式已知的部分，如可存在於本文揭示的或此項技術中以其他方式已知的任何形式的抗體或其抗原結合片段中。

#### 輕鏈可變區

**【0140】** 亦提供了 BCMA 抗體或其片段，其包含在一或多個輕鏈可變區中之各種特定序列，包括在輕鏈互補決定區 LCDR1-3 中。在各種實施例中，具有特定輕鏈可變區之分子提供有如上所述的重鏈序列。在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

**【0141】** 因此，在一些態樣中，本發明提供了抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其包含具有 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7) (LCDR2)及 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14) (LCDR3)之互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

**【0142】** 在一些實施例中，本發明提供了抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其包含具有 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7) (LCDR2)及 QQLKSYPT (SEQ ID NO: 8) (LCDR3)之互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

【0143】 在一些實施例中，本發明提供了抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其包含具有 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7) (LCDR2)及 QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12) (LCDR3)之互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

【0144】 在一些實施例中，本發明提供了包含輕鏈可變區(VL)之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，該 VL 包含 SEQ ID NO: 5、10 或 13 之胺基酸序列。

【0145】 在一些實例中，本發明提供了 BCMA 抗體或其片段，其包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2) (HCDR1)、VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3) (HCDR2)及 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4) (HCDR3)之重鏈可變互補決定區(CDR)序列；及具有 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7) (LCDR2)及 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14) (LCDR3)的互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

【0146】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2) (HCDR1)、VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3) (HCDR2) 及 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4) (HCDR3)之重鏈可變互補決定區(CDR)序列；及具有 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7) (LCDR2)及 QQLKSYFPT (SEQ ID NO: 8) (LCDR3)的互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

【0147】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2) (HCDR1)、VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3) (HCDR2) 及 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4) (HCDR3)之重鏈可變互補決定區(CDR)序列；及具有 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11) (LCDR1)、AASTLQS (SEQ ID NO: 7)

(LCDR2)及 QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12) (LCDR3)的互補決定區(CDR)序列之輕鏈可變區。

【0148】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 5 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之胺基酸序列；及免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，該免疫球蛋白重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 1 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之胺基酸序列。

【0149】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 10 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之核酸序列；及免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，該免疫球蛋白重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 9 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之核酸序列。

【0150】 在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白輕鏈可變(VL)區，該免疫球蛋白輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 13 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之胺基酸序列；及免疫球蛋白重鏈可變(VH)區，該免疫球蛋白重鏈可變區包含與 SEQ ID NO: 1 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%一致之胺基酸序列。

【0151】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段包含具有表 2 中所示的胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)及/或 LCDR。

表 2. 抗 BCMA 輕鏈可變 CDR 及 VL

Ab 編號	VL	SEQ ID NO:	LCDR1	SEQ ID NO:	LCDR2	SEQ ID NO:	LCDR3	SEQ ID NO:
1	DIVMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQGI SSYLAWYQQKPKAPKLLIYAASLTQS GVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCQQLNSYPWTFGGTKVDIK	13	RASQGISSYLA	11	AASTLQS	7	QQLNSTPWT	14
核酸序列								
1	gacatcgtgatgaccagagcccagctttctgagcgccagcgt ggcgatcgtgacaccatcctgctgccaagccaaaggatca gcagctatttagctggtaaccagcagaaagcccggcaagcccc caagctgctgaictacgcccgaagcactttacagagcggcgtgc cttctgttttctggcagcggctctggcaccgagttcactttaacc atcagcttttacagcccggaggacttcgccacctattactgcccagc agctgaactcctacccttggaccttggccaaggtaccgaaggtg gacatcaag	63	cgtggcagccaaaggatc agcagctatttagc	64	ggccgacagcact ttacagagc	65	cagcagctgaactcc ttaccctfggacc	66
2	DIVMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQGI NNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAASLTQS VPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY YCQQLKSYPTTFGPKVEIK	5	RASQGNNYLA	6	AASTLQS	7	QQLKSYPTT	8
核酸序列								
2	gacatcgtgatgaccagagcccagctttttaaagcgccagcgtg ggcgacagagtgacaccatcctgctgccaagccaaaggatca caactatttagctggtaaccagcagaaagcccggtaagccccca gctgctgatctacgcccgaagcacttgcagagagcggcgtgct agcagatttggcagcggctctggcaccagagttcactttaacc atcagcttttacagcccggaggacttcgccaccttactgcccag cactgaaagagctacccttacccttggccaaggtaccgaaggt ggagatcaag	67	cgtggcagccaaaggatc aacaactatttagc	68	ggccgacagcaca ctgcaagagc	69	cagcagctgaagag ctaccctfcaacc	70
3	DIVMTQSPFSLASVGDRTVITCRASQGI SSYLAWYQQKPKAPKLLIYAASLTQS GVPSRFGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATY	10	RASQGISSYLA	11	AASTLQS	7	QQLNSTPPT	12

YCQQLNSYPFTFGPGTKVDIK		核酸序列						
3	gacatcgtgatgaccaccagagccctagcctttttatagcggccagcgtg ggccgacagagtgaccatcactgtcgttggccagcccaaggtttatcag cagctattttatgcttggtaaccagcagaagccggcgaaggccccca agctgctgatctacggccgcaagccactttacagagcggggtgctt agcagattcagcggcagcggctccggccaccgggttctactttaac catcagctctttacagccccgagagacttggccacctactactggcca gcaagcttgaacagctaaccccttcaacctcggccccggcaccagaag gtggacatcaag	71	cgtggccaggccaaagtatc agcagctattttagc	64	gcccggccaggcact ttacaggagc	65	caggcagctgaaacag ctaccccccttacc	72

**【0152】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之可變輕鏈胺基酸序列。

**【0153】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%或 99%序列一致性之可變輕鏈胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vLCDR1、vLCDR2 及/或 vLCDR3 序列中之一或多者。

**【0154】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 73、74 或 75 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈胺基酸序列。

**【0155】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 73 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈胺基酸序列：

DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS  
LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGQGTKVDI  
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN  
RGEC (SEQ ID NO: 73)。

**【0156】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 74 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈胺基酸序列：

DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAAS

LQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVEIK  
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
 QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR  
 GEC (SEQ ID NO: 74)。

【0157】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 75 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之輕鏈胺基酸序列：

DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS  
 T LQSGVPSRFGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPPTFGPGTKVDIK  
 RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS  
 QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR  
 GEC (SEQ ID NO: 75)

【0158】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 73、74 或 75 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之輕鏈胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vL CDR1、vLCDR2 及/或 vLCDR3 序列中之一或多者。

【0159】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段包含與 SEQ ID NO: 5、10 及 13 一致之可變輕鏈(VL)胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 5、10 及 13 之胺基酸取代。

【0160】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 76-78 具有

至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈核酸序列。在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 76-78 一致之輕鏈核酸序列。

**【0161】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 76 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈核酸序列：

gacatcgtgatgaccagagccccagctttctgagcgccagcgtgggcgatcgtgtgaccatcacttgcgtgccagcca  
aggtatcagcagctatttagcttggtagcagcagaagccccggcaaggcccccaagctgctgatctacgccgccagcacttt  
acagagcggcgtgccttctcgttttctggcagcggctctggcaccgagttcactttaacctcagctctttacagcccagg  
acttcgccacctattactgccagcagctgaactcctacccttgaccttcggccaaggtaccaaggtggacatcaagcgtg  
cggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctga  
ataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgc  
acagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaaca  
caaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcctcacaagagcttcaacaggggagagtgt

**(SEQ ID NO: 76)**

**【0162】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 77 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之輕鏈核酸序列，

gacatcgtgatgaccagagccctagcttttaagcggccagcgtgggcgacagagtgaccatcacttgcgtgccagcca  
aggtatcaacaactatttagcttggtagcagcagaagccccggatcgcctcacaagctgctgatctacgccgccagcact  
gcagagcggcgtgccttagcagatttggtagcagcggctctggcacagagttcactttaacctcagctctttacagcccga  
ggacttcgccacctactactgccagcagctgaagagctacccttcaccttcggccccggcaccaaggtggagatcaagc  
gtacgggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgc

tgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagt  
gtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgagaa  
acacaaagtctacgcctgcaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt  
(SEQ ID NO: 77)

【0163】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 78 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列一致性之輕鏈核酸序列：

gacatcgtgatgaccagagccctagcttttaagcgccagcgtgggacagagtgaccatcacttgcgtgccagcca  
aggtatcagcagctatttagcttggtaccagcagaagcccggcaaggccccaagctgctgatctacgccgaccagcttt  
acagagcggagtgcttagcagattcagcggcagcggctccggcaccgagttcactttaaccatcagctctttacagcccg  
aggacttcgccactactactgccagcagctgaacagctacccttcaccttcggccccggcaccaaggtggacatcaag  
cgtacggtggctgcaccatctgtcttcattccccccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtgtgtgctg  
ctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagag  
tgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgctgagcaaagcagactacgaga  
aacacaaagtctacgcctgcaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaagagcttcaacaggggagagtgt  
t (SEQ ID NO: 78)

【0164】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含編碼抗體之核酸序列，該抗體包含不多於 30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3 或 2 個相對於 SEQ ID NO: 5、10 及 13 之胺基酸取代。

【0165】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段之輕鏈包含：三個 LCDR，其中，

LCDR1 包含 RASQGIX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>YLA (SEQ ID NO: 79)，

LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7), 且/或

LCDR3 包含 QQLX<sub>3</sub>SYPX<sub>4</sub>T (SEQ ID NO: 80);

其中, X<sub>1</sub> 選自 S 或 N;

X<sub>2</sub> 選自 S 或 N;

X<sub>3</sub> 係選自 N 或 K 之帶電胺基酸; 且/或

X<sub>4</sub> 係選自 F 或 W 之疏水性胺基酸。

**【0166】** 如熟習此項技術者將理解的, 任何此類輕鏈 CDR 序列可例如藉由分子生物學技術, 容易地與本文提供的或此項技術中以其他方式已知的任何其他抗體序列或域組合, 該等任何其他抗體序列或域包括任何框架區、CDR 或恆定域、或其如本文中所揭示之或此項技術中以其他方式已知的部分, 如可存在於本文揭示的或此項技術中以其他方式已知的任何形式的抗體或其抗原結合片段中。

**【0167】** 在一些實施例中, 本文所述之抗 BCMA 抗體包括輕鏈, 該輕鏈包括任何輕鏈恆定域序列, 例如熟習此項技術者已知的輕鏈恆定序列。如熟習此項技術者將意識到的, 輕鏈恆定域可為  $\kappa$  輕鏈恆定域或  $\lambda$  輕鏈恆定域。在某些實施例中, 如本文中所揭示之輕鏈恆定域係  $\kappa$  輕鏈恆定域。在各種實施例中, 本文所述之抗 BCMA 抗體包括輕鏈恆定域。

#### 例示性抗體

**【0168】** 工程化抗體可包括本文所述之各種重鏈及輕鏈。在一些實施例中, 抗 BCMA 抗體可包括兩條重鏈及輕鏈。在各種實施例中, 本揭示案涵蓋包括至少一個如本文中所揭示之重鏈及/或輕鏈、至少一個如本文中所揭示之重鏈及/或輕鏈框架域、至少一個如本文中所揭示之重鏈及/或輕鏈 CDR 域, 及/或如

本文中所揭示之任何重鏈及/或輕鏈恆定域的抗體。

**【0169】** 在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 1 一致之免疫球蛋白 VH 胺基酸序列及與 SEQ ID NO: 13 一致之免疫球蛋白 VL 胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白 VL 區，其包含與 SEQ ID NO: 13 至少 90%一致之胺基酸序列；及免疫球蛋白 VH 區，其包含與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 1 及/或 SEQ ID NO: 13 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之 VH 及/或 VL 胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vH CDR1、vHCDR2、vHCDR3、vLCDR1、vLCDR2 及/或 vLCDR3 中之一或多者。

**【0170】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段包含共同的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含 vHCDR 及 vLCDR 序列：

vHCDR1 : SYAIH (SEQ ID NO: 2)

vHCDR2 : VTWHDGGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)

vHCDR3 : AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)

vLCDR1 : RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)

vLCDR2 : AASTLQS (SEQ ID NO: 7)

vLCDR3 : QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14)

**【0171】** 在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

**【0172】** 在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 1 一致之免疫球蛋白 VH 胺基酸序列及與 SEQ ID NO: 5 一致之免疫球蛋白 VL 胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白 VL 區，其包含與 SEQ ID

NO: 5 至少 90%一致之胺基酸序列；及免疫球蛋白 VH 區，其包含與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 5 及/或 SEQ ID NO: 1 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之 VH 及/或 VL 胺基酸序列，同時亦包括本文所述之 vH CDR1、vHCDR2、vHCDR3、vLCDR1、vLCDR2 及/或 vLCDR3 中之一或多者。

**【0173】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段包含共同的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含 vHCDR 及 vLCDR 序列：

vHCDR1 : SYAIH (SEQ ID NO: 2)

vHCDR2 : VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)

vHCDR3 : AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)

vLCDR1 : RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6)

vLCDR2 : AASTLQS (SEQ ID NO: 7)

vLCDR3 : QQLKSYPT (SEQ ID NO: 8)

**【0174】** 在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

**【0175】** 在一些實施例中，工程化抗體包含與 SEQ ID NO: 9 一致之免疫球蛋白 VH 胺基酸序列及與 SEQ ID NO: 10 一致之免疫球蛋白 VL 胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA 抗體或其片段包含免疫球蛋白 VL 區，其包含與 SEQ ID NO: 10 至少 90%一致之胺基酸序列；及免疫球蛋白 VH 區，其包含與 SEQ ID NO: 9 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含與 SEQ ID NO: 9 及/或 SEQ ID NO: 10 具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之 VH 及/或 VL 胺

基酸序列，同時亦包括本文所述之 vH CDR1、vHCDR2、vHCDR3、vLCDR1、vLCDR2 及/或 vLCDR3 中之一或多者。

【0176】 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段包含共同的重鏈可變區。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體包含 vHCDR 及 vLCDR 序列：

vHCDR1 : SYAIH (SEQ ID NO: 2)

vHCDR2 : VTWHDGSKNYAESVMG (SEQ ID NO: 3)

vHCDR3 : AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)

vLCDR1 : RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)

vLCDR2 : AASTLQS (SEQ ID NO: 7)

vLCDR3 : QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12)

【0177】 在某些實施例中，根據 Kabat 編號系統鑑定 CDR。

#### 例示性單鏈可變片段

【0178】 在一些實施例中，本揭示案提供了單鏈可變片段。在一些實施例中，scFv 係人類 scFv。「單鏈可變片段」或「scFv」係指經共價連接以形成 V<sub>H</sub>::V<sub>L</sub> 異二聚體的免疫球蛋白(例如，小鼠或人類)之重鏈(V<sub>H</sub>)及輕鏈(V<sub>L</sub>)之可變區的融合蛋白。重鏈(V<sub>H</sub>)及輕鏈(V<sub>L</sub>)係直接連接或藉由肽編碼連接子(例如 10、15、20、25 個胺基酸)連接，該連接子連接 V<sub>H</sub> 之 N 端與 V<sub>L</sub> 之 C 端，或 V<sub>H</sub> 之 C 端與 V<sub>L</sub> 之 N 端。連接子通常富含甘胺酸以提高可撓性，以及富含絲胺酸或蘇胺酸以提高溶解度。連接子可連接細胞外抗原結合域之重鏈可變區及輕鏈可變區。連接子之非限制性實例揭示於 Shen 等人，Anal. Chem. 80(6):1910-1917 (2008)及 WO 2014/087010，其內容以引用之形式整體併入本文。在某些實施例中，連接子係 G4S 連接子。

【0179】 替代地或另外地，scFv 可源自 Fab'(而非源自抗體，例如獲自 Fab 文庫)。在某些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段係 Fab。在某些實施例中，Fab 係經交聯的。在某些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段係 F(ab)<sub>2</sub>。任何前述分子可包含在具有異源序列之融合蛋白中以形成抗 BCMA 抗原抗體或其抗原結合片段。

【0180】 在某些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段以至少約  $1 \times 10^{-12}$  M、至少約  $1 \times 10^{-7}$  M、至少約  $1 \times 10^{-8}$  M、至少約  $1 \times 10^{-9}$  M、或至少約  $1 \times 10^{-10}$  M 之解離常數(K<sub>d</sub>)結合至 BCMA (例如，人類 BCMA)。在某些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段以至少約  $2 \times 10^{-8}$  M 之解離常數(K<sub>D</sub>)結合至 BCMA(例如，人類 BCMA)。在某些實施例中，抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段以約  $2 \times 10^{-8}$  M 與約  $8 \times 10^{-9}$  M 之間的解離常數(K<sub>D</sub>)結合至 BCMA (例如，人類 BCMA)。

【0181】 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段以約 1 nM 至 50 nM、約 5 nM 至 30 nM、約 5 nM 至 25 nM、或約 8 nM 至 20 nM 之解離常數(K<sub>D</sub>)結合至 BCMA (例如，人類 BCMA)。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體或其片段以至少約 50 nM、至少約 40 nM、至少約 35 nM、至少約 30 nM、至少約 25 nM、至少約 20 nM、至少約 19 nM、至少約 18 nM、至少約 17 nM、至少約 16 nM、至少約 15 nM、至少約 14 nM、至少約 13 nM、至少約 12 nM、至少約 11 nM、至少約 10 nM、至少約 9 nM、至少約 8 nM、至少約 7 nM、至少約 6 nM、至少約 5 nM 之解離常數(K<sub>D</sub>)結合至 BCMA (例如，人類 BCMA)。

【0182】 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含可變重鏈，該可變重鏈包含 SEQ ID No: 1-4。在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含可變重鏈，該可變重鏈包含表 1 中提供的一或多種 CDR 序列。在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包

含可變輕鏈，其包含表 2 中提供的一或多種輕鏈序列。

**【0183】** 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含連接子，該連接子包含以下提供的 SEQ ID NO: 15 中所列之胺基酸序列或由其組成：

GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 15)。在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含連接子，該連接子包含以下提供的 SEQ ID NO: 81 中所列之核酸序列或由其組成：

**ggagggggcggttagcggagggggaggatctgggggtgggggctcc (SEQ ID NO: 81)**

**【0184】** 在一些實施例中，連接子包含以下所列之胺基酸序列或由其組成：

**GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 16)**

**【0185】** 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含連接子，該連接子包含以下提供的 SEQ ID NO: 82 中所列之核酸序列或由其組成：

**ggggggggggggagcggagggggggggagtgggtggggggtcaggagggggaggaagt (SEQ ID NO: 82)**

**【0186】** 在一些實施例中，連接子包含以下所列之胺基酸序列或由其組成：

**GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 17)**

**【0187】** 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含連接子，該連接子包含以下提供的 SEQ ID NO: 83 中所列之核酸序列或由其組成：

**gggggaggggggatcaggagggcgggtgggagcgggggaggtggatccggtggaggggtcaggaggtggaggggtcc (SEQ ID NO: 83)。**

**【0188】** 在一些實施例中，連接子包含以下所列之胺基酸序列或由其組成：



於兩個、不多於三個、不多於四個、不多於五個殘基經改變。

【0191】 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含胺基酸序列：

EVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
 WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
 GEPQYFQHWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSFLSASVGD  
 RVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTE  
 FTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 85)

【0192】 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含以下胺基酸序列：

QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
 WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
 GEPQYFQHWGQGLTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSFLSASVGD  
 RVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAASLQSGVPSRFFGGSGSGTE  
 FTLTISSLQPEDFATYYCQQLKSYPFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 86)

【0193】 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含以下胺基酸序列：

QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
 WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
 GEPQYFQHWGQGLTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVMTQSPSFLSASVGD  
 RVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTE  
 FTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 87)

【0194】 在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含與 SEQ ID NO: 51-53 中之任一者具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含與 SEQ ID NO: 51-53 中之任一者具有至少 70%、75%、80%、85%、

90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之胺基酸序列，同時包含相應可變區。在一些實施例中，抗 BCMA scFv 包含與 SEQ ID NO: 51-53 中之任一者具有至少 70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性之胺基酸序列，同時包含相應 CDR 區。

### 核苷酸序列

**【0195】** 本揭示案包括編碼一或多個重鏈、重鏈可變域、重鏈框架區、重鏈 CDR、重鏈恆定域、輕鏈、輕鏈可變域、輕鏈框架區、輕鏈 CDR、輕鏈恆定域、或其他免疫球蛋白樣序列、或本文中所揭示之抗體的核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列係針對哺乳動物表現進行密碼子優化。在各種實施例中，此類核苷酸序列可存在於載體中。在各種實施例中，此類核苷酸可存在於細胞之基因體中，例如需要治療之個體之細胞或用於產生抗體之細胞，例如用於產生抗體之哺乳動物細胞。

### 工程化抗體及融合蛋白

**【0196】** 在一些實施例中，本揭示案提供了融合蛋白，其包含(i)一或多個本文所述之抗原結合區(例如，免疫球蛋白之抗原結合區、重鏈抗體、輕鏈抗體、基於 LRR 之抗體或其他具有抗體樣特性之蛋白質支架，以及此項技術中已知之其他抗原結合部分，包括例如 Fab、Fab'、Fab'2、Fab<sub>2</sub>、Fab<sub>3</sub>、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、Fv、Feb、scFv、SMIP、抗體、雙價抗體、三價抗體、四價抗體、微小抗體、最大抗體、tandab、DVD、BiTe、TandAb 或類似物)，例如一或多個本文所述之可變域，或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)，及(ii)一或多種額外多肽。例如，白蛋白係一種豐富的血清蛋白，可藉由與 FcRn 相互作用介導的 pH 依賴性循環

來保護其免於降解。在一些實施例中，如本文所述之一或多個可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與白蛋白、其一部分(諸如結合至 FcRn 之白蛋白部分)及/或以提高之親和力結合至 FcRn 之白蛋白工程化變異體融合。在其他情況下，一或多個如本文所述之可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與結合至白蛋白之多肽 融合以形成融合蛋白-白蛋白複合物，其又可與 FcRn 結合。在一些實施例中，結合至白蛋白之多肽係單鏈可變片段(scFv)。白蛋白或其部分可包括一或多個胺基酸之突變，該突變可改變其與 FcRn 之結合。此類突變係此項技術中已知的(參見，例如，Andersen 等人, *Nature Communications* 3:610 doi: 10.1038/nocmms1607 (2012))。在其他情況下，一或多個本文所述之可變域或工程化抗體或其部分(例如，一或多個本文所述之 CDR)與轉鐵蛋白融合。轉鐵蛋白藉由與轉鐵蛋白受體結合而被循環(參見，例如，Widera 等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 55:1439-66 (2003))。

#### 嵌合抗原受體(CAR)

【0197】 在一些實例中，BCMA 抗體亦可與抗原特異性諸如腫瘤抗原特異性 CAR (亦稱為嵌合抗原受體、人工 T 細胞受體或嵌合免疫受體)及/或經工程化為表現 CAR 之細胞毒性 T 淋巴球(CTL)組合使用。通常，CAR 包括結合部分、細胞外鉸鏈及間隔元件、跨膜區及執行信號傳導功能之胞內結構域(Cartellieri 等人, *Biomed Biotechnol* 2010:956304, 2010)。在許多情況下，結合部分係單株抗體之抗原結合片段，諸如 scFv，或係單結構域抗體。幾種不同的胞內結構域已用於生成 CAR。例如，胞內結構域可由具有 IT AM 諸如 CD3 $\zeta$  或 FcRI $\gamma$  之信號傳導鏈組成。在一些情況下，胞內結構域進一步包括至少一個額外共刺激域諸如 CD28 及/或 CD137 之細胞內部分。

【0198】根據本揭示案之 BCMA 抗體及其片段經工程化為包括特異性結合一或多種感興趣之標靶的一或多種結合部分。細胞外抗原結合區諸如 scFv 或 Fab 可為決定抗原特異性之 CAR 的一部分。細胞外抗原結合區可結合至任何互補靶標，諸如 BCMA。在本文中所揭示之任何實施例之某些態樣中，細胞外抗原結合區諸如 scFv 可包含對抗原具有特異性的輕鏈 CDR。輕鏈 CDR 可為抗原結合單元諸如 CAR 之 scFv 輕鏈的互補決定區。BCMA 抗體及其片段涵蓋核酸(例如，RNA 及 DNA)、蛋白質(例如，抗體)及其組合。

【0199】表現 CAR 之 CTL 可用於靶向特定細胞類型，諸如腫瘤細胞。因此，腫瘤抗原特異性單株抗體可用於工程化 CTL，該 CTL 表現含有抗原特異性抗體之抗原結合片段的 CAR，從而將經工程化之 CTL 靶向表現腫瘤抗原之腫瘤細胞。經工程化之 T 細胞先前已用於一些類型的癌症之過繼療法(參見，例如，Park 等人, *Mol Ther* 15(4):825-833, 2007)。使用表現 CAR 之 T 細胞比基於標準 CTL 之免疫療法更普遍，因為表現 CAR 之 CTL 不受 HLA 限制，並因此可用於任何患有表現靶抗原的腫瘤的患者。

#### 作為結合部分之抗體或其片段

【0200】在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段係抗 BCMA 抗體。在一些情況下，本文所述之一或多種結合部分係或包括抗體、其抗原結合片段及/或其 Fc 區(或 Fc 片段)。IgG 抗體之基本結構由藉由二硫鍵連接在一起的兩條相同的多肽輕鏈及兩條相同的多肽重鏈組成。位於每條鏈之胺基末端的第一個域在胺基酸序列中係可變的，提供了在各單獨抗體中發現的抗體結合特異性。此等被稱可變為重鏈(VH)區及可變輕鏈(VL)區。每條鏈之其他域的胺基酸序列相對不變，並且稱為恆定重鏈(CH)區及恆定輕鏈(CL)區。對於 IgG 抗體，輕鏈包括一

個可變區(VL)及一個恆定區(CL)。IgG 重鏈包括可變區(VH)、第一恆定區(CH1)、鉸鏈區、第二恆定區(CH2)及第三恆定區(CH3)。在 IgE 及 IgM 抗體中，重鏈包括額外的恆定區(CH4)。

【0201】 抗體可包括例如單株抗體、重組產生之抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、工程化抗體、人類化抗體、嵌合抗體、免疫球蛋白、合成抗體、包含兩個重鏈分子及兩個重鏈分子之四聚物抗體、抗體輕鏈單體、抗體重鏈單體、抗體輕鏈二聚體、抗體重鏈二聚體、抗體輕鏈-抗體重鏈對、抗體內體、抗體融合體(有時在本文中稱為「抗體偶聯物」)、異源共軛抗體、單結構域抗體、單價抗體、單鏈抗體或單鏈 Fv (scFv)、駱駝化抗體、affybody、Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、二硫鍵連接之 Fv (sdFv)、抗獨特型(anti-Id)抗體(包括，例如，抗-抗獨特型(anti-anti-Id)抗體)、微小抗體、域抗體、合成抗體(有時稱為「抗體模擬物」)，以及上述任一者之抗原結合片段。在某些實施例中，本文所述之抗體係指多株抗體群。

【0202】 如本文所用，術語「Fc 片段」係指 Fc 區之一或多個片段，其保留本文所述之 Fc 功能及/或活性，諸如與 Fc 受體之結合。如本文所用，術語抗體之「抗原結合片段」係指保留特異性結合抗原之能力的抗體之一或多個片段。涵蓋在術語抗體之「抗原結合片段」中的結合片段之實例包括 Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、Fd 片段、Fv 片段、scFv 片段、dAb 片段(Ward 等人, (1989) *Nature* 341:544-546)，以及分離的互補決定區(CDR)。此等抗體片段可使用熟習此項技術者已知之習知技術獲得，並且可以與完整抗體相同的方式篩選片段的用途。

【0203】 在一些態樣中，本發明提供了結合人類 BCMA 之抗體或其片段，其包含人類重鏈恆定區及/或輕鏈恆定區，其中人類重鏈恆定區包含同種型變異

體，其包含人類 IgG1、人類 IgG2、人類 IgG3 或人類 IgG4 之 Fc 區。

【0204】在另一態樣中，本發明提供了與人類 BCMA 結合之人類化抗體或其片段，其中該抗體包含變異體人類 IgG Fc 區，其包含胺基酸取代 S324N，用天冬醯胺替換母抗體之胺基酸位置 324 處的絲胺酸，而包含變異體人類 IgGFc 區之抗體與母抗體相比表現出改善的補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0205】抗體或片段可藉由此項技術中已知的用於合成抗體之任何方法產生(參見，例如，Harlow 等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第 2 版. 1988)；Brinkman 等人, 1995, *J. Immunol. Methods* 182:41-50；WO 92/22324；WO 98/46645)。嵌合抗體可使用例如 Morrison, 1985, *Science* 229:1202 中描述之方法產生，並且人類化抗體可藉由例如美國專利第 6,180,370 號中描述的方法產生。

【0206】本文所述之額外的組合物及方法係雙特異性抗體及多價抗體，如 Segal 等人, *J. Immunol. Methods* 248:1-6 (2001)；及 Tutt 等人, *J. Immunol.* 147: 60 (1991)中所描述。

#### 工程化抗原結合區

【0207】在一些實施例中，結合部分係或包括抗體(例如，IgG 抗體，例如，IgG1、IgG2 或 IgG3 抗體)，或抗原結合片段，其經工程化為與一或多個標靶(亦即，抗原)結合，即具有不同的親和力。例如，可藉由修飾(例如，藉由添加、缺失或取代)一或多個抗體 CDR 內及/或涉及抗體 CDR 結構的位置處之胺基酸來工程化抗體。可修飾的抗體之例示性非限制性位點包括以下(胺基酸位置基於 Kabat 編號指示(Kabat 等人, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, NIH))。

**【0208】** 在一些實施例中，此等揭示的胺基酸中之一或多者可經組胺酸、精胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。不希望受理論束縛，據信用組胺酸取代此等位置中之一或多者處的胺基酸可產生具有 pH 依賴性抗原結合特性的抗體。在一些實施例中，非組胺酸殘基經組胺酸殘基取代。在一些實施例中，組胺酸殘基經非組胺酸殘基取代。額外的工程化抗原結合區包括在例如美國公開案第 20110229489 號中描述之彼等。

#### *工程化恆定區*

**【0209】** 在一些情況下，結合部分係或包括結合一或多種 Fc 受體(例如，FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIV 或 FcRn 受體)之抗體恆定區、Fc 區或 Fc 片段。

**【0210】** 在一些情況下，結合部分可為或包括 IgG 抗體之恆定區、Fc 區或 Fc 片段，其經工程化為包括本文所述之胺基酸殘基(例如，251-256、285-290、308-314、385-389 及 428-436 (Kabat 編號(Kabat 等人, (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, NIH)))中之一或多者的胺基酸添加、缺失或取代。

#### *生成及產生 BCMA 抗體及其片段*

**【0211】** 在一些實施例中，本文所述之 BCMA 抗體係藉由用人類 BCMA 免疫人類化小鼠生成的。在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段經進一步工程化為包括一或多種結合部分。例如，可獲得參考多肽(例如，治療性抗體或治療性融合蛋白)之序列，並且可添加、缺失或取代一或多個胺基酸殘基。在一些實施例中，一或多個胺基酸殘基經甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸、半胱胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、酪胺酸、脯胺酸、組胺酸、甲硫胺酸、白胺酸、異白胺酸、精胺酸、纈胺酸、離胺酸、天冬胺酸、麩胺酸、蘇胺酸、天冬醯胺或麩醯胺酸取代。在一

些實施例中，包含一或多個胺基酸之抗體的取代增強了抗體與 BCMA 之結合。

【0212】可藉由首先自宿主動物中分離抗體及產生抗體的細胞，獲得基因序列，並使用基因序列在宿主細胞(例如，CHO 細胞)中重組表現抗體來重組製備抗體。可採用的另一種方法係在植物(例如，菸草)或轉殖基因乳中表現抗體序列。已揭示了在植物或乳中重組表現抗體之方法。參見，例如，Peeters 等人 *Vaccine* 19:2756, 2001；Lonberg, N.及 D. Huszar *Int. Rev. Immunol* 13:65, 1995；及 Pollock 等人, *J Immunol Methods* 231 :147, 1999。製備抗體衍生物例如人類化、單鏈等的方法係本領域已知的。

#### 量測結合部分與靶標之相互作用

【0213】本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)與標靶(例如，BCMA 及/或 FcRn)的結合特性可藉由此項技術中已知之方法，例如以下方法之一來量測：BIACORE 分析、酶聯免疫吸附分析(ELISA)、X 射線結晶學、序列分析及掃描誘變。可使用表面電漿子共振(SPR)來分析抗體與 BCMA 及/或 FcRn 之結合相互作用。SPR 或生物分子相互作用分析(BIA)實時偵測生物特异性相互作用，無需標記任何相互作用物。BIA 晶片之結合表面處質量的變化(指示結合事件)會導致表面附近光的折射率發生變化。折射率之變化會產生可偵測的信號，該信號被量測為生物分子之間實時反應的指示。使用 SPR 之方法描述於，例如，美國專利第 5,641,640 號；Raether (1988) *Surface Plasmons* Springer Verlag；Sjolander 及 Urbaniczky (1991) *Anal. Chem.* 63:2338-2345；Szabo 等人 (1995) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 5:699-705，及 BIAcore International AB (Uppsala, Sweden)提供的在線資源。此外，亦可使用自 Sapidyne Instruments (Boise, Id.)獲得的 KinExA® (動力學排除分析)分析。

【0214】來自 SPR 的資訊可用於提供關於結合部分與標靶(例如,抗 BCMA 抗體與 BCMA 及/或 FcRn)之結合之平衡解離常數( $K_D$ )及動力學參數(包括  $K_{on}$  及  $K_{off}$ )的準確及定量量測。此類數據可用於比較不同的分子。來自 SPR 的資訊亦可用於開發結構-活性關係(SAR)。例如,可評估特定結合部分在各種 pH 水準下與標靶之動力學及平衡結合參數。可鑑定給定位置處的變異胺基酸,該等胺基酸與在特定 pH 水準下的特定結合參數(例如,高親和力、低親和力及慢  $K_{off}$ )相關。

## II. CAR 實施例

【0215】此外,本揭示案涉及其中 BCMA CAR 構築體更適合用於 NK 細胞之方法及組合物,因為它們具有一或多種與 NK 細胞更相關的組分,而不是適合於其他免疫細胞(包括 T 細胞)之生物學。

【0216】在一些實施例中,本發明係關於嵌合抗原受體(CAR)融合蛋白,其自 N 末端至 C 末端包含:(i)針對 BCMA 之單鏈可變片段(scFv)(亦即「BCMA 結合物」);(ii)鉸鏈區;(iii)跨膜域;及(iv)一或多個細胞內信號傳導域,諸如至少一個共刺激域及活化域。

【0217】在特定實施例中,本揭示案涉及將 NK 細胞(例如,臍帶血(CB)衍生的 NK 細胞)重編程以靶向表現 BCMA 之癌細胞。本揭示案提供了許多新穎的 CAR 構築體,其併入了融合至鉸鏈區(特別是 CD28 或 IgG1 鉸鏈區)之不同 BCMA scFv、跨膜域及包含 CD247(亦稱為 CD3ζ)及 CD28 之細胞質部分的信號傳導域。在替代實施例中,使用除 CD28 之外的其他共刺激域。

### BCMA 結合物

【0218】根據本發明之適宜 BCMA 結合物可為特異性結合 BCMA 之 scFv。通常,scFv 可為 VH-連接子-VL 或 VL-連接子-VH 之形式。

【0219】可使用連接 VH 及 VL 鏈之特定連接子。連接子胺基酸序列之一個實例如下：

GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 15)、或 GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS  
(SEQ ID NO: 16)、或 GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO:  
17)、或 GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS (SEQ ID NO: 18)、或

GGTGGTGGTGGTTCTGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGG  
TGGTGGATCC (SEQ ID NO: 24)。在一些實施例中，連接子包含與 SEQ ID  
NO: 15-18 及 24 至少 75%、至少 85%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少  
96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【0220】在一些實施例中，連接子包含 GGGGS GGGGS GGGGS GGGGS  
(SEQ ID NO: 16)之胺基酸序列。

【0221】在一些實施例中，BCMA-CAR 之 BCMA 結合區包含可變重鏈區  
(VH)及可變輕鏈區(VL)。在一些實施例中，BCMA 結合物在 VH 及 VL 區中分別  
含有三個重鏈互補決定區(HCDR)，即 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3，以及三個輕  
鏈互補決定區(LCDR)，即 LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。

【0222】在一些實施例中，HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)之胺基酸  
序列，HCDR2 包含 VTWHDGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)之胺基酸序列，  
並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)之胺基酸序列。

【0223】在一些實施例中，LCDR1 包含 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6)  
之胺基酸序列，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列，並且  
LCDR3 包含 QQLKSYPT (SEQ ID NO: 8)之胺基酸序列。

【0224】在一些實施例中，LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)

之胺基酸序列，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列，並且 LCDR3 包含 QQLNSYPFT (SEQ ID NO: 12)之胺基酸序列。

【0225】 在一些實施例中，LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列，LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)之胺基酸序列，並且 LCDR3 包含 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14)之胺基酸序列。

【0226】 在一些實施例中，BCMA 結合物之重鏈可變區(VH)包含以下胺基酸序列：

QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF  
GEPQYFQHWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 1)。

【0227】 設想除 CDR 序列以外的任何位置處之任何胺基酸取代可改變為另一種胺基酸，例如保守胺基酸取代(如本文所定義)。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 70%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 75%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 80%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 85%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 90%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 95%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 1 99%一致之序列。

【0228】 在一些實施例中，BCMA 結合物之重鏈可變區(VH)包含以下胺基酸序列：

EVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVT  
WHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKF

**GEPQYFQHWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 9)。**

**【0229】** 設想除 CDR 序列以外的任何位置處之任何胺基酸取代可改變為另一種胺基酸，例如保守胺基酸取代(如本文所定義)。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 70%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 75%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 80%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 85%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 90%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 95%一致之序列。在一些實施例中，VH 包含與 SEQ ID NO: 9 99%一致之序列。

**【0230】** 在一些實施例中，BCMA 結合物包含輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，VL 包含以下胺基酸序列：

**DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAAS  
LQSGVPSRFGGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVEIK  
(SEQ ID NO: 5)。**

**【0231】** 設想除 CDR 序列以外的任何位置處之任何胺基酸取代可改變為另一種胺基酸，例如保守胺基酸取代(如本文所定義)。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 70%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 75%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 80%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 85%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 90%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 95%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 5 99%一致之序列。

【0232】 在一些實施例中，CAR 之 BCMA 結合區包含輕鏈可變區(VL)。  
在一些實施例中，VL 包含以下胺基酸序列：

DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS  
LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIK  
(SEQ ID NO: 10)。

【0233】 設想除 CDR 序列以外的任何位置處之任何胺基酸取代可改變為另一種胺基酸，例如保守胺基酸取代(如本文所定義)。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 70%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 75%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 80%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 85%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 90%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 95%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 10 99%一致之序列。

【0234】 在一些實施例中，CAR 之 BCMA 結合區包含輕鏈可變區(VL)。  
在一些實施例中，VL 包含以下胺基酸序列：

DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS  
LQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGQGTKVDI  
K (SEQ ID NO: 13)。

【0235】 設想除 CDR 序列以外的任何位置處之任何胺基酸取代可改變為另一種胺基酸，例如保守胺基酸取代(如本文所定義)。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 70%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 75%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 80%一致之序

列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 85%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 90%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 95%一致之序列。在一些實施例中，VL 包含與 SEQ ID NO: 13 99%一致之序列。

**【0236】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含 SEQ ID NO: 1 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL。

**【0237】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 70%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 70%一致之 VL。

**【0238】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 75%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 75%一致之 VL。

**【0239】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 80%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 80%一致之 VL。

**【0240】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 90%一致之 VL。

**【0241】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 95%一致之 VL。

**【0242】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 97%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 5 至少 97%一致之 VL。

**【0243】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 70%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 70%一致之 VL。

**【0244】** 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 75%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 75%一致之 VL。

【0245】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 80%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 80%一致之 VL。

【0246】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 90%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 90%一致之 VL。

【0247】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 95%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 95%一致之 VL。

【0248】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 9 至少 97%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 10 至少 97%一致之 VL。

【0249】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含 SEQ ID NO: 1 之 VH 及 SEQ ID NO: 13 之 VL。

【0250】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 70%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 70%一致之 VL。

【0251】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 75%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 75%一致之 VL。

【0252】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 80%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 80%一致之 VL。

【0253】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 90%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 90%一致之 VL。

【0254】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 95%一致之 VL。

【0255】 在一些實施例中，嵌合抗原受體中之 BCMA-結合物包含與 SEQ ID NO: 1 至少 97%一致之 VH 及與 SEQ ID NO: 13 至少 97%一致之 VL。

**【0256】** 在一些實施例、一個實施例、特定實施例中，特異性結合抗原之分子以約  $1 \times 10^{-7} \text{ M}$  的解離常數( $K_d$ )結合。在一些實施例中，抗原結合分子在  $K_d$  為約  $1 \times 10^{-9} \text{ M}$  至約  $5 \times 10^{-9} \text{ M}$  時以「高親和力」特異性結合抗原。在一些實施例中，抗原結合分子在  $K_d$  為  $1 \times 10^{-10} \text{ M}$  至約  $5 \times 10^{-10} \text{ M}$  時以「非常高的親和力」特異性結合抗原。在一個實施例中，抗原結合分子具有  $10^{-9} \text{ M}$  的  $K_d$ 。在一個實施例中，解離率小於約  $1 \times 10^{-5}$ 。在其他實施例中，抗原結合分子以約  $1 \times 10^{-7} \text{ M}$  與約  $1 \times 10^{-13} \text{ M}$  之間的  $K_d$  結合人類 BCMA。在另一個實施例中，抗原結合分子以約  $1 \times 10^{-10} \text{ M}$  至約  $5 \times 10^{-10} \text{ M}$  的  $K_d$  結合人類 BCMA。

**【0257】** 在另一個特定實施例中，特異性結合抗原之分子在相似的結合條件下不與其他蛋白質發生交叉反應。在另一個特定實施例中，特異性結合抗原之分子不與其他非 BCMA 蛋白發生交叉反應。在一個特定實施例中，本文提供了抗體或其片段，其結合 BCMA 之親和力高於結合另一種不相關抗原之親和力。在某些實施例中，本文提供了抗體或其片段，其結合 BCMA (例如，人類 BCMA) 之親和力高於結合另一種不相關抗原 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95% 或更高，如藉由例如放射免疫分析、表面電漿子共振或動力學排除分析量測的。在一個特定實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段與不相關非 BCMA 蛋白之結合程度小於抗體與 BCMA 蛋白結合的 10%、15% 或 20%，如藉由例如放射免疫分析量測的。

**【0258】** 在一個特定實施例中，本文提供了抗體或其片段，其結合人類 BCMA 之親和力高於結合另一種類的 BCMA 之親和力。在某些實施例中，本文提供了抗體或其片段，其結合人類 BCMA 之親和力高於結合另一種類的 BCMA

5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%或更高，如藉由例如放射免疫分析、表面電漿子共振或動力學排除分析量測的。在一個特定實施例中，如藉由例如放射免疫分析、表面電漿子共振或動力學排除分析量測的，本文所述之結合人類 BCMA 的抗體或其片段將以低於抗體或其片段與人類 BCMA 蛋白之結合的 10%、15%或 20%結合另一種類的 BCMA 蛋白。

### 鉸鏈區

**【0259】** 在特定實施例中，CAR 多肽包含連接抗原結合域及與跨膜域之細胞外間隔域(亦可稱為鉸鏈)。鉸鏈結構域係提供 scFv 與細胞膜及介導 NK 細胞活化或 T 細胞活化之細胞內信號傳導模塊分離之間隔物。細胞外間隔域可包括但不限於來自人類蛋白質之鉸鏈。例如，在一個實施例中，鉸鏈可為人類 Ig (免疫球蛋白)鉸鏈，例如 IgG4 鉸鏈，或 CD8a 鉸鏈；由多肽製成的人工間隔物，諸如 Gly3；或 IgG (例如，人類 IgG1 或 IgG4)之 CH1、CH2 及/或 CH3 域。

**【0260】** 在特定情況下，細胞外間隔域可包含(i) IgG4 之鉸鏈區、CH2 及 CH3 區，(ii) IgG4 之鉸鏈區，(iii) IgG4 之鉸鏈區及 CH2，(iv) CD8- $\alpha$  之鉸鏈區，(v) CD28 之鉸鏈區，(vi) IgG1 之鉸鏈區、CH2 及 CH3 區，(vii) IgG1 之鉸鏈區。

**【0261】** 根據本發明，特別有用的鉸鏈源自 CD28。在某些實施例中，CAR 多肽包含特定 CD28 鉸鏈胺基酸序列或由特定 CD28 鉸鏈核酸序列編碼。實例如下：

**【0262】** 例示性合適的 CD28 鉸鏈含有以下胺基酸序列：

RAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPLEPGPSKPKDPK (SEQ ID

NO: 36)

【0263】 例示性合適的 CD28 鉸鏈由以下核酸序列編碼：

cgggcgccgcaattgaagtatgtatcctcctctctacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaag  
ggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccaaagatcccaaa (SEQ ID NO: 35)

【0264】 例示性合適的 IgG 鉸鏈含有以下胺基酸序列：

RTVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV  
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV  
DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPK (SEQ ID NO: 37)

【0265】 例示性合適的 IgG 鉸鏈含有以下核酸序列：

cgtacggtcactgtctcttcacaggatcccgccgagcccaaatctcctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagca  
cctgaactcctggggggaccgtcagtcttctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgag  
gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc  
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcacca  
ggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc  
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggt  
cagcctgacctgctgtgtaaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcaaccggagaa  
caactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagca  
ggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcc  
ctgtctccgggtaaaaaagatcccaaa (SEQ ID NO: 38)

跨膜域

【0266】 跨膜將細胞內信號傳導域連接到 CAR 之鉸鏈區。在一些實施例中，CAR 包含跨膜域。在一些實施例中，根據本發明之合適的跨膜域係以下之

跨膜域：CD28、4-1BB/CD137、CD8 (例如，CD8  $\alpha$ )、CD4、CD19、CD3  $\epsilon$ 、CD45、CD5、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CTLA4、PD-1 或 CD154。例示性跨膜域在整體併入本文之 WO2020227446 中揭示。

【0267】 在一些實施例中，跨膜係 CD28 跨膜域。在一些實施例中，跨膜域係包含以下胺基酸序列之 CD28 跨膜域：

FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV (SEQ ID NO: 26)

【0268】 在一些實施例中，跨膜由以下核酸序列編碼：

ttttgggtgctggtggtggtggtggtgagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtg

(SEQ ID NO: 27)

共刺激域

【0269】 CAR 可包含一或多個共刺激域。需要共刺激信號來達成穩健的嵌合抗原受體(CAR)，其包含細胞擴增、功能、持久性及抗腫瘤活性。在一些實施例中，根據本發明之共刺激區係以下之信號傳導區：CD28、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、程式化死亡-1 (PD-1)、可誘導 T 細胞共刺激因子(ICOS)、淋巴球功能相關抗原-1 (LFA-1 (CD11a/CD18)、CD3  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276 (B7-H3)、LIGHT (腫瘤壞死因子超家族成員 14；TNFSF14)、NKG2C、Ig  $\alpha$  (CD79a)、Fc $\gamma$  受體、MHC I 類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整合素、信號傳導淋巴球性活化分子 (SLAM 蛋白)、活化 NK 細胞受體、BTLA、Toll 配體受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRP1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、IL2R

$\beta$ 、IL2R $\gamma$ 、IL7R $\alpha$ 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、CD11b、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Ly108)、SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD19a、特異性結合 CD83 之配體或其任何組合。

【0270】 在一些實施例中，共刺激域包含：

RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS (SEQ ID NO: 28)

【0271】 在一些實施例中，共刺激域由以下編碼：

aggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggccccaccgcaagcat  
taccagccctatgccccaccacgagcttcgcagcctatcgctca (SEQ ID NO: 29)

活化域

【0272】 根據本發明，CAR 構築體亦可包括活化域。在特定實施例中，CAR 多肽包含免疫細胞活化部分。活化部分與共刺激部分共同作用以活化下游信號傳導級聯，從而導致 NK 細胞活化、增殖、獲得效應功能以及分泌炎性細胞介素及趨化介素。在一些實施例中，活化部分係 CD3 $\zeta$ 。

【0273】 CD3 $\zeta$  胺基酸序列之一個實例如下：

RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPPEMGGKPR  
RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT

**YDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 30)**

**【0274】** CD3 $\zeta$  核酸序列之一個實例如下：

cgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatcta  
ggacgaagagaggagtacgatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaagga  
agaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaag  
gcgagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcc  
cttcacatgcaggccctgccccctcgc (SEQ ID NO: 31)

**信號肽**

**【0275】** 在特定實施例中，CAR 多肽包含信號肽。信號肽係 CAR 多肽胞外結構域之一部分。在一些實施例中，胞外結構域係 CAR 蛋白的位於細胞質外並暴露於細胞外間隙的部分。信號肽之功能係將識別之蛋白質信號轉移至細胞內質網。在一些實施例中，信號肽可選自重鏈信號肽、IL-15 信號肽、CD8a 信號肽、GMCSF-R 信號肽。

**【0276】** 信號肽胺基酸序列之一個實例如下：

**MEFGLSWLFLVAILKGVQC (SEQ ID NO: 51)**

**【0277】** 信號肽核酸序列之一個實例如下：

atggaattcggattgtcatggtgttctcctcgtcgcgaattctcaaggcgtgcagtgc (SEQ ID NO: 52)。

**【0278】** 信號肽胺基酸序列之一個實例如下：

**MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEA (SEQ ID NO: 32)**

**【0279】** 信號肽核酸序列之一個實例如下：

Atgcgattagcaagccccacctgaggagcatcagcatccagtgtctacctgtgcctgctgtgtaacagccaacttctgac  
cgaggcc (SEQ ID NO: 33)。

【0280】 在一些實施例中，CAR 包含裂解位點。裂解位點之一個實例係：  
GPQCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 39)。

【0281】 在一些實施例中，裂解位點係由以下編碼：

ggaccgcagtgactaattatgctctcttgaaattggctggagatgtgagagcaatcccgggccc (SEQ ID NO: 40)。

### 細胞介素

【0282】 在一些實施例中，CAR 表現細胞中細胞介素之表現提高了它們的抗腫瘤功效。在一個實施例中，細胞介素作為 CAR 之一部分表現。在另一個實施例中，細胞介素在單獨的表現系統中表現。在一些實施例中，細胞介素可選自 IL-15、IL-12、IL-2、IL-18、IL-21 或其組合。在一個實施例中，細胞介素選自生長激素，諸如人類生長激素、N-甲硫胺醯人類生長激素及牛生長激素；甲狀旁腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原；糖蛋白激素，諸如促卵泡激素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體激素(LH)；肝生長因子(HGF)；成纖維細胞生長因子(FGF)；催乳素；胎盤催乳素；抑制苗勒氏管的物質；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子(NGF)，諸如 NGF- $\beta$ ；血小板生長因子；轉化生長因子(TGFs)，諸如 TGF- $\alpha$  及 TGF- $\beta$ ；胰島素樣生長因子-I 及-II；促紅細胞生成素(EPO)；骨誘導因子；干擾素，諸如干擾素- $\alpha$ 、- $\beta$  及- $\gamma$ ；集落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF (M-CSF)；粒細胞-巨噬細胞-CSF (GM-CSF)；及粒細胞-CSF (G-CSF)；介白素(IL)，諸如 IL-1、IL-1 $\alpha$ 、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-15；腫瘤壞死因子，諸如 TNF $\alpha$  或 TNF- $\beta$ ；及其他多肽因子，包括 LIF 及套組配體(KL)。

【0283】 在一個實施例中，細胞介素係 IL-15。在一個實施例中，細胞介素 IL-15 區包含如下胺基酸序列：

GIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSC  
KVTAMKCF LLELQVISLES GDASIHDTVENLILANNSLSSNGNVTESGCKECE  
ELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO: 23)。

【0284】 IL-15 核酸序列之一個實例如下：

ggcatccacgtgttcacacctgggctgcttcagcgccggactgcccaagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcg  
acctgaagaagatcgaggacctgatccagagcatgcacatcgacgccaccctgtacaccgagagcgacgtgcacccca  
gctgcaaggtgaccgccatgaagtgctttctgctggaactgcaggtgatcagcctggaaagcggcgacgccagcatcca  
cgacaccgtggagaacctgatcatcctggccaacaacagcctgagcagcaacggcaacgtgaccgagagcggctgca  
aagagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaagagtttctgcagagcttcgtgcacatcgtgcagatgttcacaa  
accagc (SEQ ID NO: 34)

【0285】 在一些實施例中，本揭示案涵蓋之 IL-15 多肽可包含 SEQ ID NO: 23 或與 SEQ ID NO: 23 至少 70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多%一致之序列。

## 自殺基因

【0286】 在特定實施例中，自殺基因與任何種類的細胞療法結合使用以控制其使用並允許在所需事件及/或時間時終止細胞療法。自殺基因用於轉導細胞中，目的是在需要時引發轉導細胞死亡。已經修飾以含有本揭示案所涵蓋的載體的本揭示案之抗原靶向細胞可包含一或多種自殺基因。在一些實施例中，如本文所用，術語「自殺基因」被定義為在投予前藥或其他劑後實現基因產物轉變為殺死其宿主細胞之化合物的基因。在其他實施例中，自殺基因編碼基因產物，當需

要時，該基因產物由靶向自殺基因產物之劑(諸如抗體)靶向。「自殺基因產物」描述了由自殺基因編碼之蛋白質或多肽。

【0287】 可使用的自殺基因/前藥組合之實例係單純疱疹病毒胸苷激酶(HSV-tk)及更昔洛韋、阿昔洛韋或 FIAU；氧化還原酶及放線菌酮；胞嘧啶去胺酶及 5-氟胞嘧啶；胸苷激酶胸苷酸激酶(Tdk::Tmk)及 AZT；及去氧胞苷激酶及阿糖胞苷。可使用大腸桿菌(*E.coli*)嘌呤核苷磷酸化酶，一種所謂的自殺基因，可將前藥 6-甲基嘌呤脫氧核苷轉化為有毒的嘌呤 6-甲基嘌呤。與前藥療法一起使用的自殺基因之其他實例係大腸桿菌胞嘧啶去胺酶基因及 HSV 胸苷激酶基因。

【0288】 例示性自殺基因亦包括 CD20、CD52、EGFRv3 或誘導型半胱天冬酶 9。在一個實施例中，EGFR 變異體 III (EGFRv3)之截短形式可用作可由西妥昔單抗消融的自殺抗原。此項技術中已知的可用於本揭示案之其他自殺基因包括嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)、細胞色素 p450 酶(CYP)、羧肽酶(CP)、羧基酯酶(CE)、硝基還原酶(NTR)、鳥嘌呤核糖基轉移酶(XGRTP)、糖苷酶、甲硫胺酸- $\alpha,\gamma$ -裂解酶(MET)及胸苷磷酸化酶(TP)。

【0289】 在一些實施例中，誘導型半胱天冬酶 9 (iC9)用作例示性自殺基因。一個實例 iC9 描述於例如 Yagyu S 等人 Mol Ther. 2015 年 9 月;23(9):1475-85，其以引用之方式整體併入本文。在一些實施例中，iCaspase9 包含以下胺基酸序列：  
MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFG  
VIGPQREEFPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAHVVANPQAEGQLQWLNR  
RANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKGGQCPSTHVLLTHTISRIA  
VSYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEPIYLGGVFQLEKGDRLSAEIN  
RPDYLDFAESGQVYFGIIAL (SEQ ID NO: 25)。

【0290】 在一些實施例中，本揭示案涉及提供使用 26 kd TNF $\alpha$  之不可裂解突變體終止細胞療法之方法及組合物。TNF $\alpha$  突變體係不可裂解的，這使它們與膜結合且不可分泌。可靶向表現不可裂解的 TNF $\alpha$  突變體之細胞進行選擇性缺失，包括例如使用目前臨床上 FDA 批准的 TNF $\alpha$  抗體，諸如依那西普、英利昔單抗或阿達利單抗。突變的 TNF $\alpha$  多肽可與一或多種治療性轉殖基因，諸如編碼 CAR 之基因共表現。此外，表現 TNF- $\alpha$  突變體之細胞對腫瘤靶標具有優異的活性，這是由膜結合 TNF $\alpha$  蛋白之生物活性介導的。

【0291】 在特定實施例中，自殺基因係腫瘤壞死因子(TNF) $\alpha$  突變體，其不能被天然裂解 TNF 之標準酶諸如 TNF $\alpha$  轉化酶(亦稱為 TACE)裂解。因此，在特定實施例中，TNF $\alpha$  突變體係膜結合的且不可分泌的。本揭示案中使用的 TNF $\alpha$  突變體可被一或多種結合該突變體之劑(包括至少一種抗體)靶向，使得在劑與細胞表面上之 TNF $\alpha$  突變體結合後，細胞死亡。本揭示案之實施例允許將 TNF $\alpha$  突變體用作表現它的細胞之標誌物。

【0292】 可靶向表現不可裂解的 TNF $\alpha$  突變體之細胞進行選擇性缺失，包括例如使用目前臨床上 FDA 批准的 TNF $\alpha$  抗體，諸如依那西普、英利昔單抗或阿達利單抗。突變的 TNF $\alpha$  多肽可與細胞中之一或多種治療性轉殖基因，諸如編碼 CAR (包括靶向 BCMA 之 CAR)之基因共表現。此外，表現 TNF- $\alpha$  突變體之細胞對腫瘤靶標具有優異的活性，這是由膜結合 TNF $\alpha$  蛋白之生物活性介導的。

【0293】 野生型 TNF $\alpha$  具有 26 kD 跨膜形式及 17 kD 分泌組分。在一些實施例中，Perez 等人 (1990) 中描述的 TNF $\alpha$  突變體可用於本揭示案。在特定實施例中，TNF $\alpha$  突變體包含在位置-3、-2、-1、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或其組合處之相應胺基酸的缺失。特定組合包括在以下位置處之缺

失：-3 至且包括 13；-3 至且包括 12；-3 至且包括 11；-3 至且包括 10；-3 至且包括 9；-3 至且包括 8；-3 至且包括 7；-3 至且包括 6；-3 至且包括 5；-3 至且包括 4；-3 至且包括 3；-3 至且包括 2；-3 至且包括 1；-3 至且包括 -1；-3 至且包括 -2；-2 至且包括 13；-2 至且包括 12；-2 至且包括 11；-2 至且包括 10；-2 至且包括 9；-2 至且包括 8；-2 至且包括 7；-2 至且包括 6；-2 至且包括 5；-2 至且包括 4；-2 至且包括 3；-2 至且包括 2；-2 至且包括 1；-2 至且包括 -1；-1 至且包括 13；-1 至且包括 12；-1 至且包括 11；-1 至且包括 10；-1 至且包括 9；-1 至且包括 8；-1 至且包括 7；-1 至且包括 6；-1 至且包括 5；-1 至且包括 4；-1 至且包括 3；-1 至且包括 2；-1 至且包括 1；1 至且包括 13；1 至且包括 12；1 至且包括 11；1 至且包括 10；1 至且包括 9；1 至且包括 8；1 至且包括 7；1 至且包括 6；1 至且包括 5；1 至且包括 4；1 至且包括 3；1 至且包括 2；等等。在特定實施例中，本揭示案之 TNF- $\alpha$  突變體之實例至少包括關於 17 kD TNF 之以下缺失：(1) Val1 缺失及 Pro12 缺失；(2) Val13 缺失；(3) Val1 缺失及 Val13 缺失；(4) Val1 至且包括 Pro12 缺失及 Val13 缺失(缺失 13aa)；(5) Ala-3 至且包括 Val 13 缺失(缺失 16 aa)。

【0294】 TNF $\alpha$  突變體可藉由任何合適的方法產生，但在特定實施例中，它們藉由定點誘變產生。在一些情況下，TNF $\alpha$  突變體可具有除了使蛋白質不可裂解之彼等突變以外的突變。在特定情況下，TNF $\alpha$  突變體可具有除了 Val、Pro12、及/或 Val13 或介於兩者之間的區域處之缺失以外的 1、2、3 或更多個突變。除了使突變體不可分泌的彼等突變之外的突變可為胺基酸取代、缺失、添加、倒位等中之一或多種。例如，在另外的突變係胺基酸取代之情況下，取代可以是或可以不是保守胺基酸。在一些情況下，蛋白質之 N 末端及/或 C 末端可能存在

1、2、3、4、5 或更多個額外的胺基酸。在一些情況下，TNF $\alpha$  突變體具有(1)一或多個使突變體不可分泌之突變；(2)一或多個阻止突變體的外向內信號傳導之突變；及/或(3)一或多個干擾突變體與 TNF 受體 1 及/或 TNF 受體 2 結合之突變。

【0295】在特定實施例中，TNF $\alpha$  突變多肽包含以下關於 SEQ ID NO: 25 之缺失：胺基酸殘基 1 及胺基酸殘基 12；胺基酸殘基 1 及胺基酸殘基 13；胺基酸殘基 1-12；胺基酸殘基 1-13；或胺基酸殘基-1 至 13。

【0296】例示性 TNF $\alpha$  突變多肽序列、突變體及變異體在 WO2020106619 及 WO2021055349 中揭示，它們以引用之方式整體併入本文。

#### 例示性全長 BCMA-CAR 序列

【0297】在一些實施例中，BCMA-CAR 包含胺基酸序列，該胺基酸序列包含：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA  
IHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDN SKNTLYLHM  
NSLRAEDTG VYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  
GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAA  
STLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDI  
KRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPKDPKFWVLV  
VGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPY  
APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRG  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
QGLSTATKDTYDALHMQUALPPR (SEQ ID NO: 19)。

【0298】在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 70%

一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 75%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 80%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 85%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 95%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 97%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 19 至少 99%一致之胺基酸序列。

**【0299】** 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含核酸序列，其包含：

atggaatttgactgtcatggcttttctgtcgcacatcctgaaaggggtacagtgtgaagtgcaactggcgaatctggggg  
agacgttgccagcccgggaggtctttgcggttgcatgcgcagcttcaggtttactttctcttcatacgccatccattgggtt  
cggcaagcgcctgglaggactcgaatgggtgacgtgacctggcatgacggatcaaacaagtattatgcagaatcagt  
aatgggcaggtttaccatttcacgcgacaatagcaaaaatacactttattgacatgaattcactcagagccgaagataccg  
gcgtctattattgccagagcaaaattggggagccacagtacttccaacattggggacaaggcactaccgtcacctga  
gttcaggcgggggggatcaggcggaggaggttcaggcggcggcggcagtgacatagtgatgactcagagtccttcat  
ttttgagcgaagtgttgggatagggtcactataacgtgtagagcatctcaaggcatttctcatattggcctggtatcaac  
agaaacctggaaaggcccaagctccttattacgctgcatcaacctgcaatctggcgtccaagccgattctctgggtc  
tggaagcggcacagaattaccctgactatcatctctccaacctgaagatttggcacctattattgtcagcaattgaattcat  
accgttcacattcggccctggaactaaagtgcacatcaagcggcggccgaattgaagtatgtatcctcctccttacct  
agacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttct  
aagcccaagatcccaattttgggtgctggtggtggtggaggctcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctt  
tattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgcccggggcc  
caccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagc

gcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgat  
 gtttggacaaaagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgta  
 caatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaag  
 gggcacgatggcctttaccaggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccc  
 ctcgctga (SEQ ID NO: 42)。

【0300】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 70% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 75% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 80% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 85% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 90% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 95% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 97% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 42 至少 99% 一致之核酸序列。

【0301】 在一些實施例中，BCMA-CAR 經由連接子及裂解肽與 IL-15 連接，該 IL-15 包含 SEQ ID NO: 45：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCEVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA  
 IHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHM  
 NSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  
 GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYAA  
 STLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDI  
 KRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPKDPKFWVLV

VVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSLRHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPY  
APPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRG  
RDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLY  
QGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPH  
LRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIED  
LIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLII  
LANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID  
NO: 45)

【0302】與由 SEQ ID NO: 45 表示的 IL-15 連接的 BCMA-CAR 在本說明書中有時稱為 BCMA28-1。另一種與 IL-15 連接的 BCMA-CAR，其中 CD28 鉸鏈由 IgG1 鉸鏈替換，在本說明書中有時稱為 BCMAIg1。

【0303】在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 70%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 75%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 80%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 85%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 95%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 97%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 45 至少 99%一致之胺基酸序列。

【0304】在一些實施例中，BCMA-CAR-IL-15 包含：

atggaatttgactgtcatggcttttctgtcgccatcctgaaaggggtacagtgtgaagtgcaactggcgaatctggggg  
agacgtgtccagcccgggaggtctttgcggtgtcatgcgcagcttcaggtttactttctctcatacgccatccattgggtt  
cggcaagcgcctggtaagggactcgaatgggttcagtgacctggcatgacggatcaaacaagtattatgcagaatcagt  
aatgggcaggtttaccatttcacgcgacaatagcaaaaatacactttattgacatgaattcactcagagccgaagataccg  
gctctattattgcccagagcaaaattggggagccacagtactccaacattggggacaaggcactaccgtcaccgtga  
gttcaggcggggggggatcaggcggaggaggttcaggcggcggcggcagtgacatagtgatgactcagagtcctcat  
tttgagcgaagtgttggggatagggtcactataacgtgtagagcatctcaaggcatttctcatattggcctggtatcaac  
agaaacctggaaaggcccaaagctccttattacgtgcatcaacctgcaatctggcgtccaagccgattctctgggtc  
tggaagcggcacagaatttaccctgactatatcatctccaacctgaagatttggcacctattattgtcagcaattgaattcat  
accgttcacattcggccctggaactaaagtcgacatcaagcggggcggcgaattgaagtattgtatcctcctccttacct  
agacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaaacaccttggccaagtcccctatttcccggaccttct  
aagcccaaagatcccaaatttgggtgctggtggtggtggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctt  
tattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcc  
caccgcgaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagc  
gcagacgccccgcgtaccagcaggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtagcat  
gtttggacaaaagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgta  
caatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaag  
gggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcccc  
ctcgcggaccgcagtgactaattatgctctcttgaattggctggagatgttgagagcaatcccgggccccatgvcattag  
caagccccacctgvcgagcatcagcatccagtgctacctgtgctgctgctgaacagccacttctgaccgaggccggc  
atccacgtgttcacctgggctgctcagcggcggactgccaagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcgacct  
gaagaagatcaggacctgatccagagcatgcacatcgacgccacctgtacaccgagagcgacgtgcacccagctg  
caaggtgaccgcatgaagtgtttctgctggaactgcaggtgatcagcctggaaagcggcgacgccagcatccacgac  
accgtggagaacctgatcatcctggccaacaacagcctgagcagcaacggcaacgtgaccgagagcggctgcaaaga

gtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaagagtttctgcagagcttcgtgcacatcgtgcagatgttcatcaacacca  
gctga (SEQ ID NO: 46)。

【0305】 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 70%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 75%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 80%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 85%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 90%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 95%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 97%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 46 至少 99%一致之核酸序列。

【0306】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含胺基酸序列，該胺基酸序列包含：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAI  
HWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHM  
NSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSGGG  
GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAA  
STLQSGVPSRFGGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVE  
IKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSPFLPGPSKPKDPKFWVL  
VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQP  
YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR  
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL

## YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 20)

【0307】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 70% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 75% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 80% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 85% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 90% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 95% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 97% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 20 至少 99% 一致之胺基酸序列。

【0308】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含核酸序列，其包含：

atggaattcgggctgtcctggcttttcttggtcgcaattcttaagggcgtccaatgtcagataactctgcgcgagtcaggagg  
agacgtggtgcaaccgggcagatctctcaggctttcatgtgccccagtggttcacatttagctcttatgcaatacattggg  
tcaggcaggctcctggcaaggccttggatggtagcggttacctggcatgatggatctaacaatactacgccgagtct  
gttatgggtcgattcacaatttctcgagacaattcaaaaaacacactctacctgcatatgaactcacttagagcagaggacac  
tggtgtctattactgcgccagagcaaaattcggcgagccacagtatttccagcactggggacaaggaaccctcgtaacagt  
atctagtggggcgagggtctggaggaggggggagcgggggaggcggctctgatattgttatgaccaatcaccatct  
ttctgagcgtagtgtcggcgacagggttacaatcacatgccgagcaagccaaggaatcaacaattatctcgcatggatc  
aacaaaaaccaggtatcgccccgaaacttctatttacgcagcatcaaccctgcaaagcggagttccttctagatttggtggc  
agcggctccgggactgaattcactcttactatttctccctcaacccgaagatttcgccacatattactgccagcagcttaag  
tcataccccttacttttggcccaggaactaaagtgaatcaaacgggcggccgaattgaagttatgtatcctcctccttac  
ctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaacaccttgcctcaagtcccctatttcccggacctt  
ctaagcccaaagatcccaaatttgggtgctggtggtggtggtggtgagtcctggcttctatagcttctagtaacagtggcc  
99732

tttatttttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccggg  
 cccaccgccaaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcagga  
 gcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtac  
 gatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctgagatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcct  
 gtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggca  
 aggggcacgatggcctttaccaggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcc  
 ccctcgctga (SEQ ID NO: 43)

【0309】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 70% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 75% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 80% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 85% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 90% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 95% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 97% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 43 至少 99% 一致之核酸序列。

【0310】 在一些實施例中，BCMA-CAR 經由連接子及裂解肽與 IL-15 連接，該 IL-15 包含 SEQ ID NO: 47：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAI  
 HWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHM  
 NSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGGSGGG  
 GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAA  
 STLQSGVPSRFGGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVE

IKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTIIHVKGKHLCPSP LFPGPSKPKDPKFWVL  
VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVR SKRSRL LHSDYMNMTPRRPGPTRKH YQP  
YAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRR  
GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGL  
YQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKP  
HLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHV FILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIE  
DLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLES GDASIHDTVENLI  
ILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID  
NO: 47)

【0311】與由 SEQ ID NO: 47 表示的 IL-15 連接的 BCMA-CAR 在本說明書中有時稱為 BCMA28-2。另一種與 IL-15 連接的 BCMA-CAR，其中 CD28 鉸鏈由 IgG1 鉸鏈替換，在本說明書中有時稱為 BCMAIg2。

【0312】在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 70%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 75%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 80%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 85%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 95%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 97%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 47 至少 99%一致之胺基酸序列。

【0313】 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL-15 包含：

atggaattcgggctgtcctggcttttcttggtcgcgaattcttaagggcgtccaatgtcagataactctgcgcgagtcaggagg  
agacgtggtgcaaccgggcagatctctcaggcttcatgtgccccagtggttcacatttagctcttatgcaatacattggg  
tcaggcaggctcctggcaagggttggaaatgggtagcggftacctggcatgatggatctaacaatactacgccgagctt  
gttatgggtcgattcacaatttctcgagacaattcaaaaaacacactctacctgcatatgaactcacttagagcagaggacac  
tggtgtctattactgcgccagagcaaaattcggcgagccacagtatttccagcactggggacaaggaaccctcgtaacagt  
atctagtggggcgagggtctggaggaggggggagcgggggagggcggctctgatattgtatgaccaatcacatct  
ttctgagcgtagtgtcggcgacagggttacaatcacatgccgagcaagccaaggaatcaacaattatctcgcattggtatc  
aacaaaaaccaggtatcgccccgaaacttctatttacgcagcatcaaccctgcaaagcggagttccttctagatttgggtggc  
agcggctccgggactgaattcactcttactatttctcctcaaccgaagatttcgccacatattactgccagcagcttaag  
tcataccccttacttttggcccaggaactaaagtgaatcaaacggcgccgcaattgaagtatgtatcctcctccttac  
ctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtgaaagggaacaccttgcctcaagtccctatttcccggacctt  
ctaagcccaaagatcccaaatttgggtgctgggtggtggtggagtcctggcttgcctatagcttgcctagtaacagtggcc  
ttattatttctgggtgaggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccggggg  
cccaccgcaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcagga  
gcgagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtac  
gatgttttggacaaaagacgtggccgggacctgagatgggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcct  
gtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggca  
aggggcacgatggccttaccagggtctcagtacagccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgcc  
ccctcgcggaccgagtgactaattatgctctcttgaattggctggagatgttgagagcaatcccgggcccattgcgcatt  
agcaagccccacctgaggagcatcagcatccagtgtacctgtgctgctgaacagccacttctgaccgaggccg  
gcatccacgtgttcctctgggtgcttcagcggcggactgcccaagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcga  
cctgaagaagatcgaggacctgatccagagcatgcacatcgacgccacctgtacaccgagagcgacgtgcacccag

ctgcaaggtgaccgccatgaagtgctttctgctggaactgcaggtgatcagcctggaaagcggcgacgccagcatccac  
gacaccgtggagaacctgatcatcctggccaacaacagcctgagcagcaacggcaacgtgaccgagagcggctgcaa  
agagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaagagtttctgcagagcttcgtgcacatcgtgcagatgttcatcaaca  
ccagctga (SEQ ID NO: 48)

【0314】 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 70%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 75%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 80%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 85%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 90%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 95%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 97%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 48 至少 99%一致之核酸序列。

【0315】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含胺基酸序列，其包含：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAI  
HWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHM  
NSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGG  
GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAA  
STLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGQGTKV  
DIKRTVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE  
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSK

LTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPKFWVLVVVG  
 GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPP  
 RDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP  
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL  
 STATKDTYDALHMQALPPR (SEQ ID NO: 21)

【0316】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 70% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 75% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 80% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 85% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 90% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 95% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 97% 一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 21 至少 99% 一致之胺基酸序列。

【0317】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含核酸序列，其包含：

atggaattcggattgtcatggtgttctcctcgtcgcaattctcaagggcgtgcagtgccaaattactcttcgagagtccggcgg  
 agatgtggtacagccagggagaagcctgagactctcctgtgcagcaagcggatttaccttttcttcttacgctatccactgg  
 gttagacaggctcccggtaagggactggaatgggtcgcagtaacatggcacgacggttcaaataagtactacgcagagtc  
 agtcatgggaaggtttactatttcacgggacaattctaagaacacactctacctgcatatgaactccctcagagctgaagaca  
 ccggcgtatattattgtgctagagctaaatttgagaaccacagatatttcaacactggggccaaggcacactgtaacggtt  
 tcaagcgggtggtggggggtctggcggaggaggtagtggaggtggaggctccgatacgttatgacacaatcaccagct  
 tctgtcagcttctgttggtgatcgggtaacaattactgtcgcgcactcagggtatcagttcatatctggcatggtatcagca  
 aaagcctggaaaagcccctaaacttctgatttacccgcgagcacactgcaaagtggagttccgtcaagattctctggctct  
 99732

gggtccggtaccgaatttactttgactatcagctcactccaacctgaggatttcgccacgtactattgccaacagcttaactcc  
tatccttgacatttgggtcagggcactaaagttgatattaacgtacggctactgtctcttcacaggatcccgccgagcccaa  
atctcctgacaaaaactcacacatgcccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttcttcccccc  
aaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacct  
gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggagcagtagacaac  
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctc  
caacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac  
cctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgaca  
tcgccgtggagtgggagagcaatgggcaaccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct  
ccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatg  
aggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaaaagatcccaaattttgggtgctggtgg  
tggttggtggagtctggtgctatagcttgctagtaacagtggcctttattttctgggtgaggagtaagaggagcagg  
ctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggccaccgcccaagcattaccagccctatgccccac  
cacgcgacttcgcagcctatcgtcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccaga  
accagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctga  
gatgggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggag  
gcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcggcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggctctcagtaca  
gccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgtga (SEQ ID NO: 44)

【0318】 在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 70% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 75% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 80% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 85% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 90% 一致之核酸序列。

一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 95% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 97% 一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 44 至少 99% 一致之核酸序列。

**【0319】** 在一些實施例中，BCMA-CAR 經由連接子及裂解肽與 IL-15 連接，該 IL-15 包含 SEQ ID NO: 49：

MEFGLSWLFLVAILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAI  
 HWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHM  
 NSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGG  
 GSDIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAA  
 STLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGQGTKV  
 DIKRTVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR  
 TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV  
 LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDE  
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSK  
 LTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPKFWVLVVVG  
 GVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPP  
 RDFAAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP  
 EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGL  
 STATKDTYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSI  
 SIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQS  
 MHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHTVENLIILAN  
 NSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS (SEQ ID NO:

49)

【0320】 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 70%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 75%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 80%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 85%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 90%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 95%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 97%一致之胺基酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 49 至少 99%一致之胺基酸序列。

【0321】 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL-15 包含：

```
atggaattcggattgtcatggtgttctcctcgtcgaattctcaagggcgtgcagtgccaaactcttcgagagtccggcgg
agatgtggtacagccagggagaagcctgagactctcctgtgcagcaagcggatttacctttcttcttacgctatccactgg
gtagacaggctcccggtaagggactggaatgggtcgcagtaacatggcacgacggttcaataagtactacgcagagtc
agtcattgggaaggttactatttcacgggacaattctaagaacacactctacctgcatatgaactccctcagagctgaagaca
ccggcgtatattattgtgctagagctaaattggagaaccacagtattttcaacactggggccaaggcacacttgaacggtt
tcaagcgggtggtggggggtctggcggaggaggtagtgagggtggaggctccgatatcgttatgacacaatcaccagct
tctgtcagcttctgttggtgatcgggtaacaataacttctcgcgcacatctcagggtatcagttcatatctggcatggtatcagca
aaagcctggaaaagcccctaaacttctgatttacgccgcgagcacactgcaaagtggagttccgtcaagattctctggtctt
gggtccggtaccgaatttactttgactatcagctcactccaacctgaggattcgccacgtactattgccaacagcttaactcc
tatccttgacatttggtcagggcactaaagttgatattaacgtacggctactgtctcttcacaggatcccggcagcccaa
atctcctgacaaaactcacacatgccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttcccccc
```

aaaaccaaggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggacgtgagccacgaagaccct  
 gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac  
 agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctc  
 caacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacac  
 cctgccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgaca  
 tcgccgtggagtgggagagcaatgggcaaccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggct  
 ccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgatg  
 aggtctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaaaaagatcccaaatttgggtgctggtgg  
 tggttggtggagtccctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattttctgggtgaggagtaagaggagcagg  
 ctctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggccaccgcaagcattaccagccctatgccccac  
 cacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccaga  
 accagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctga  
 gatggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggag  
 gcctacagtgagattgggatgaaaggcgagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggctcagtaca  
 gccaccaaggacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgggaccgcagtgactaattatgctctcttg  
 aaattggctggagatgttgagagcaatcccgggccatgcgcattagcaagccccacctgcggagcatcagcatccagt  
 gctacctgtgctgctgctgaacagccacttctgaccgaggccggcatccacgtgttcatcctgggctgcttcagcggcg  
 gactgccaagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcagcctgaagaagatcgaggacctgatccagagcatgc  
 acatcgacgccaccctgtacaccgagagcagcgtgcacccagctgcaaggtgaccgccatgaagtgcttctgctgga  
 actgcaggtgatcagcctggaaagcggcgacgccagcatccacgacaccgtggagaacctgatcatcctggccaacia  
 cagcctgagcagcaacggcaacgtgaccgagagcggctgcaaagagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaa  
 gagtttctgcagagctcgtgcacatcgtgcagatgttcatcaacaccagctga (SEQ ID NO: 50)

**【0322】** 在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少  
 70%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO:  
 99732

50 至少 75%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 80%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 85%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 90%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 95%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 97%一致之核酸序列。在一些實施例中，BCMA-CAR-IL15 包含與 SEQ ID NO: 50 至少 99%一致之核酸序列。

**【0323】** 本揭示案之實施例涵蓋表現如本文涵蓋一或多種 CAR 及一或多種自殺基因之細胞。在特定實施例中，NK 細胞包含編碼一或多種 CAR 及一或多種工程化非分泌的、膜結合的 TNF- $\alpha$  突變體多肽之重組核酸。在特定實施例中，除了表現一或多種 CAR 及 TNF- $\alpha$  突變體多肽外，細胞亦包含編碼一或多種治療基因產物之核酸。

## 載體

**【0324】** 在某些態樣中，本文提供了包含本發明之多核苷酸的載體。在一些實施例中，載體選自 DNA 載體、RNA 載體、質體、慢病毒載體、腺病毒載體、AAV 載體或反轉錄病毒載體。在一些實施例中，載體可為病毒載體。病毒載體之實例至少包括反轉錄病毒、慢病毒、腺病毒或腺相關病毒載體。非病毒載體之實例至少包括質體、轉位子、脂質、奈米粒子等。

**【0325】** 在免疫細胞係用編碼基因工程受體之載體轉導，且亦需要將另一或多種基因轉導到細胞諸如自殺基因及/或細胞介素及/或視情況選用之治療基因產物中的情況下，抗原靶向受體、自殺基因、細胞介素及視情況選用之治療基因可包含或可不包含在同一載體上或同一載體中。在一些情況下，CAR、自殺基

因、細胞介素及視情況選用之治療基因由相同的載體分子諸如相同的病毒載體分子表現。在此類情況下，CAR、自殺基因、細胞介素及視情況選用之治療基因的表現可能受到或可能不受到相同的調節元件之調控。當 CAR、自殺基因、細胞介素及視情況選用之治療基因位於同一載體上時，它們可能表現為或可能不表現為單獨的多肽。例如，在它們作為單獨的多肽表現之情況下，它們可在載體上由 2A 元件或 IRES 元件(或者兩種類型可在同一載體上使用一次或多於一次)隔開。

【0326】 在一些實施例中，細胞介素及自殺基因由相同的多肽表現，其中它們由 2A 元件隔開。在一些實施例中，2A 元件可在細胞中蛋白質之轉譯過程中誘導核糖體跳躍。

【0327】 在一些實施例中，2A 元件包含以下胺基酸序列：

**QCTNYALLKLAGDVESNPGP (SEQ ID NO: 53)。**

## 細胞

【0328】 本揭示案涵蓋任何種類的免疫細胞或幹細胞，其具有至少一種編碼基因工程受體之載體，該基因工程受體包含 BCMA CAR，該 BCMA CAR 包含 CD28 鉸鏈結構域。在一些情況下，不同的載體編碼 CAR 與編碼自殺基因及/或細胞介素。包括 NK 細胞之免疫細胞可來源於臍帶血(包括來自多種來源的混合臍帶血)、外周血、誘導多能幹細胞(iPSC)、造血幹細胞(HSC)、骨髓或其混合物。例如，NK 細胞可來源於細胞株，諸如但不限於 NK-92 細胞。NK 細胞可為臍帶血單核細胞，諸如 CD56<sup>+</sup> NK 細胞。

【0329】 本揭示案涵蓋任何種類的免疫細胞或其他細胞，包括習知 T 細胞、 $\gamma$ - $\delta$  T 細胞、NKT 及不變 NK T 細胞、調節性 T 細胞、巨噬細胞、B 細胞、樹突

細胞、間充質基質細胞(MSC)，或其混合物。

**【0330】** NK 細胞係先天免疫反應之關鍵組分及抵禦惡性細胞之第一道防線的重要參與者。與 T 細胞不同，NK 細胞無需事先致敏即可殺死惡性細胞之能力有助於其快速發揮作用，T 細胞需要識別 HLA 分子背景中呈遞的腫瘤抗原。

**【0331】** 在一些情況下，NK 細胞已經在存在有效量之通用抗原呈遞細胞(UAPC)，包括以任何合適的比例的情況下擴增。細胞可與 UAPC 一起培育，例如比例為 10:1 至 1:10；9:1 至 1:9；8:1 至 1:8；7:1 至 1:7；6:1 至 1:6；5:1 至 1:5；4:1 至 1:4；3:1 至 1:3；2:1 至 1:2；或 1:1，包括比例為 1:2。在一些情況下，NK 細胞在 IL-2 存在下擴增，諸如濃度為 10-500 U/mL、10-400 U/mL、10-300 U/mL、10-200 U/mL、10-100 U/mL、10-50 U/mL、100-500 U/mL、100-400 U/mL、100-300 U/mL、100-200 U/mL、200-500 U/mL、200-400 U/mL、200-300 U/mL、300-500 U/mL、300-400 U/mL 或 400-500 U/mL。

**【0332】** 在用載體進行基因修飾後，可立即輸註或儲存 NK 細胞。在某些態樣中，在基因修飾後，細胞可在基因轉移到細胞後之約 1、2、3、4、5 天或更長時間內作為大量群體離體繁殖數天、數週或數月。在另一態樣中，選殖轉染子並且選殖證明存在單個整合或附加體維持的表現盒或質體，並且離體擴增 CAR 之表現。

**【0333】** 本揭示案之實施例涵蓋表現如本文涵蓋一或多種 CAR 及一或多種自殺基因之細胞。在特定實施例中，NK 細胞包含編碼一或多種 CAR 及一或多種工程化非分泌的、膜結合的 TNF- $\alpha$  突變體多肽之重組核酸。在特定實施例中，除了表現一或多種 CAR 及 TNF- $\alpha$  突變體多肽外，細胞亦包含編碼一或多種治療基因產物之核酸。

**【0334】** 細胞可直接自個體獲得，或者可自存放處或其他儲存設施獲得。作為療法之細胞對於被提供細胞作為療法之個體而言可為自體的或同種異體的。

**【0335】** 細胞可來自需要治療醫學疾患之個體，並在對其進行操縱以表現 CAR、視情況選用之自殺基因、視情況選用之細胞介素及視情況選用之治療基因產物(例如，使用標準轉導技術及過繼細胞療法的擴展)，它們可能會被提供給最初來源的個體。在一些情況下，儲存細胞以供個體或另一個體以後使用。

**【0336】** 免疫細胞可包含在細胞群中，並且該群可具有用一或多個受體及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素轉導的大多數細胞。細胞群可包含用一或多個 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素轉導的 51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%的免疫細胞。一或多個 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素可為單獨的多肽。

**【0337】** 免疫細胞可用一或多個 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素產生，以用於關於特定目的之模塊化。例如，可生成細胞，包括用於商業分佈，表現 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素(或與編碼突變體之核酸一起分佈以用於隨後的轉導)，並且使用者可端視其預期目的對其進行修飾以表現一或多種其他感興趣的基因(包括治療基因)。例如，對治療抗原陽性細胞(包括抗原陽性癌症或感染因子感染的細胞)感興趣的個體可獲得或產生自殺基因表現細胞(或異源細胞介素表現細胞)並對其進行修飾以表現包含抗

原特異性 scFv 之受體，或反之亦然。

**【0338】** 在特定實施例中，使用 NK 細胞，並且可修飾表現一或多個 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素的轉導的 NK 細胞之基因體。可以任何方式修飾基因體，但在特定實施例中，例如藉由 CRISPR 基因編輯來修飾基因體。可對細胞之基因體進行修飾以增強細胞對任何目的之有效性。

**【0339】** 作為非限制性實例，NK 細胞可表現結合 BCMA 之 CAR，其包含選自由 SEQ ID NO: 19-21、45、47 及 49 組成之群的胺基酸序列。在一些實例中，NK 細胞可包含多核苷酸，該多核苷酸包含選自由 SEQ ID NO: 42-44、46、48 及 50 組成之群的核酸序列。

### III. 治療方法

**【0340】** 在各種實施例中，為了改良患有醫學疾患之個體的醫學疾患或為了降低個體中醫學疾患之風險或延遲其嚴重程度及/或發作，靶向在其表面上表現所需靶標的患病細胞或其他細胞。在特定情況下，為了殺死癌細胞，靶向表現內源性抗原之癌細胞。在其他情況下，為了殺死受感染的細胞，靶向感染因子感染的細胞。

**【0341】** 在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段(例如，如本文所述之抗 BCMA 抗體)用於治療一或多種 BCMA 相關疾患的方法中。在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段(例如，如本文所述之抗 BCMA 抗體)用作藥物。BCMA 相關疾患可包括但不限於由以下原因引起的疾患，包括，包括全部或部分由 BCMA 表現引起的症狀，或已知與 BCMA 表現一起發生的症狀。

**【0342】** 根據本揭示案，本文所述之抗體、其片段以及 CAR 及組合物可用於治療與 BCMA 相關的癌症。癌症係一組廣泛的各種疾病，其特徵為體內異常

細胞之不受控制生長。不受調控的細胞分裂及生長導致形成惡性腫瘤，該等惡性腫瘤侵襲鄰近組織，並且亦可經由淋巴系統或血流轉移至身體的遠處部位。在一些實施例中，「癌症」或「癌組織」包含實質瘤。可藉由本發明之方法治療的癌症之實例包括但不限於免疫系統之癌症，包括淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及其他白細胞惡性腫瘤。

**【0343】** 在一些態樣中，本發明提供了用於治療癌症之方法，其包括投予結合 BCMA 之劑(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段)。

**【0344】** 在各種實施例中，投予本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段)導致如本文所述或此項技術中以其他方式已知的 BCMA 相關疾患之一或多種症狀或生物標誌物的發生率、頻率、水準及/或量降低，例如一或多種症狀或生物標誌物與個體中之先前量測值或與參考值相比降低至少 3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或 100%。

**【0345】** 在一些實施例中，向患有癌症之個體投予本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)導致癌症的一或多種症狀或生物標誌物比參考抗體(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)在可比條件下之更大減少或改良。

**【0346】** 在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)可與參考蛋白(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)相比以增加之劑量投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 BCMA 抗體以與參考(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)相同、等效或實質上等效的調配物及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體可與參考抗體(例如，交叉競爭 BCMA

結合之抗體)相比以增加之間隔投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 BCMA 抗體以與參考相同、等效或實質上等效的調配物及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體可與參考抗體相比以減少之單位劑量數目及/或減少之治療時段投予，同時實現相等、同等有效、可比地有效或實質上有效的結果，其中抗 BCMA 抗體以與參考(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)相同、等效或實質上等效的調配物及/或藉由與其相同、等效或實質上等效的投予途徑進行投予。

**【0347】** 根據一些此類實施例，與有效劑量的參考抗體(例如，例如交叉競爭 BCMA 結合之抗體)相比，所投予劑量的本文描述之抗 BCMA 抗體在經投予個體時更少可能引發不良反應，例如不良免疫反應。因此，在各種實施例中，如本文中所揭示之抗 BCMA 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體更少可能誘導不良反應或副作用。在各種實施例中，如本文中所揭示之抗 BCMA 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體更少可能誘導具有特定嚴重程度的不良反應或副作用。在各種實施例中，如本文中所揭示之抗 BCMA 抗體對於所投予之每活性單位比參考抗體在更低程度上或在更少的患者中誘導一或多種不良反應或副作用。可能與投予能夠結合 BCMA 之抗體相關的不良反應或副作用之實例可包括頭痛、鼻咽炎、背痛、惡心、腹瀉、高血壓、上呼吸道感染、腹痛、嘔吐、貧血、咳嗽、外周水腫及/或尿路感染。

**【0348】** 在一些實施例中，在向個體投予(例如，以單劑量)後，本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)在投予後的界定時間(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或更多天)處量測的血漿中之水

準相對於對照(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)在相同界定時間處之水準有所增加。例如，在投予單劑量後的界定時間處，本文所述之抗 BCMA 抗體的水準高於參考抗體的相應水準至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或 500%。

**【0349】** 在一些實施例中，本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)在投予(例如，以單劑量)後的界定時間(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或更多天)處量測的血漿中之水準相對於對照在相同界定時間處之水準有所增加。例如，在投予後的界定時間處，本文所述之抗 BCMA 抗體的水準高於參考抗體的相應水準至少 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、150%、200%、300%、400%或 500%。

**【0350】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體具有增加的半衰期(例如，相對於對照，例如參考抗體，例如交叉競爭 BCMA 結合之抗體)，並且因此抗 BCMA 抗體可以增加的劑量間隔向個體投予。例如，抗 BCMA 抗體可每週、每兩週、每三週、每四週、每 6 週、每 8 週或更長的持續時間投予一次。

**【0351】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段之治療有效量為參考治療蛋白(例如，交叉競爭 BCMA 結合之抗體)之有效量之約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或 5%。在一些實施例中，本文所述之單個劑量的抗 BCMA 抗體達成與兩個或更多個劑量的參考抗體相當的治療效果。

**【0352】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段係以約 90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或 5%個體中靶抗原(例如，BCMA)濃度的劑量投予。

**【0353】** 在一些實施例中，可使用熟習此項技術者已知的各種方法及遞送系統中之任一者將本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段物理地引入個體中。本文中所揭示之調配物的例示性投予途徑包括靜脈內、肌內、皮下、腹膜內、脊髓或其他非經腸投予途徑，例如藉由注射或輸注。如本文所用，短語「非經腸投予」係指除腸內及局部投予以外的投予模式，通常藉由注射，並且包括但不限於靜脈內、肌內、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、包膜下、蛛網膜下腔、脊髓內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。在一些實施例中，調配物經由非經腸途徑投予，包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。亦可例如一次、多次及/或在一或多個延長的時間段內進行投予。

**【0354】** 在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體或其片段可用於多種診斷及治療應用。例如，如本文所述之工程化抗體的可偵測標記型式可用於偵測樣品(例如，生物樣品)中 BCMA 的存在或量的分析中。本文所述之工程化抗體可用於活體外分析中以研究與 BCMA 之結合。在一些實施例中，本文所述之抗 BCMA 抗體可用作經設計為鑑定另外可用於治療 BCMA 相關病症的額外新穎化合物之分析中的陽性對照。例如，本文所述之抗 BCMA 抗體可用作鑑定與 BCMA 結合的額外化合物(例如，小分子、適配體或抗體)之分析中的陽性對照。

**【0355】** 本文所述之抗體或其抗原結合片段可用於監測個體，例如患有、懷疑患有、有發展風險或正在治療一或多種 BCMA 相關疾患的個體。監測可包括確定 BCMA 在個體中，例如在個體之血清中之量或活性。在一些實施例中，評估係在投予如本文所述之抗 BCMA 抗體後至少一(1)小時，例如至少 2、4、6、8、12、24 或 48 小時，或至少 1 天、2 天、4 天、10 天、13 天、20 天或更多天，

或至少 1 週、2 週、4 週、10 週、13 週、20 週或更長時間進行。個體可在以下一或多個時期進行評估：治療開始之前；治療期間；或在一或多種治療成分已被投予之後。評估可包括評估進一步治療的需要，例如評估是否應改變劑量、投予頻率或治療持續時間。評估亦可包括評估添加或刪除所選治療方式，例如添加或刪除對於本文所述之 BCMA 相關病症之任何治療的需要。在本發明之一個實施例中，揭示了包含 BCMA 結合域的嵌合抗原受體(CAR)，以用於治療包括多發性骨髓瘤之各種血液惡性腫瘤。BCMA 蛋白係在癌細胞上表現。CAR 之 BCMA 抗原結合部分與其 BCMA 片段之細胞外結構域內的抗原決定基相互作用。

**【0356】** 在特定實施例中，如本文所考慮的 CAR 構築體、核酸序列、載體、免疫細胞等，及/或包含其的醫藥組合物用於預防、治療或改善疾病，諸如癌性疾病。在特定實施例中，例如，本揭示案之醫藥組合物可特別用於預防、改善及/或治療癌症，包括表現特定抗原並且可能是或可能不是實質瘤之癌症。

**【0357】** 在特定實施例中，利用受體之免疫細胞可為 NK 細胞、T 細胞、 $\gamma\delta$  T 細胞、 $\alpha\beta$  T 細胞或 NKT 或不變 NKT (iNKT)，或經工程化以對哺乳動物進行細胞治療之不變 NKT 細胞。在細胞係 NK 細胞之此類情況下，NK 細胞療法可為任何種類並且 NK 細胞可為任何種類。在特定實施例中，細胞係經工程化以表現一或多個 CAR 及/或一或多個自殺基因及/或一或多種細胞介素之 NK 細胞。在特定實施例中，細胞係用 CAR 轉導的 NK 細胞。

**【0358】** 在特定實施例中，本揭示案部分考慮了可單獨或使用標準載體及/或基因遞送系統以任何組合，並且在至少一些態樣中，連同醫藥學上可接受之載劑或賦形劑投予的 CAR 表現細胞、CAR 構築體、CAR 核酸分子及 CAR 載體。在某些實施例中，在投予之後，核酸分子或載體可穩定地整合到個體之基因體

中。

**【0359】** 在特定實施例中，可使用對某些細胞或組織具有特異性並在 NK 細胞中持續存在之病毒載體。合適的醫藥載劑及賦形劑係此項技術中熟知的。根據本揭示案製備的組合物可用於預防或治療或延遲上述鑑定的疾病。

**【0360】** 此外，本揭示案係關於用於預防、治療或改善腫瘤性疾病之方法，該方法包括向有需要的個體投予有效量之表現 CAR、核酸序列、載體之細胞的步驟，如本文所考慮的及/或由如本文所考慮的方法產生的。

**【0361】** 投予例示性 CAR 細胞之組合物的可能適應症係癌性疾病，包括腫瘤性疾病，包括例如 B 細胞惡性腫瘤、多發性骨髓瘤、乳腺癌、成膠質細胞瘤、腎癌、胰腺癌或肺癌。投予靶向抗原之 CAR 細胞的組合物之例示性適應症係癌性疾病，包括表現抗原的任何惡性腫瘤。本揭示案之組合物的投予可用於所有階段(I、II、III 或 IV)及類型的癌症，包括例如最小殘留疾病、早期癌症、晚期癌症、及/或轉移性癌症及/或難治性癌症。

**【0362】** 本揭示案進一步涵蓋與經由免疫細胞起作用的其他化合物，例如雙特異性抗體構築體、靶向毒素或其他化合物的共同投予方案。本發明化合物共同投予之臨床方案可涵蓋在投予其他組分的同時、之前或之後共同投予。特定的組合療法包括化學療法、輻射、手術、激素療法或其他類型的免疫療法。

**【0363】** 在一個特定態樣中，本發明提供了抑制表現 BCMA 之癌細胞群的增殖或減少表現 BCMA 之癌細胞群的方法，該方法包括使表現 BCMA 之癌細胞群與結合 BCMA 表現細胞之本發明的抗 BCMA CAR 表現細胞(例如，BCMA CAR 表現 NK 細胞)接觸。在一個態樣中，本發明提供了用於抑制表現 BCMA 之癌細胞群的增殖或減少表現 BCMA 之癌細胞群的方法，該方法包括使表現

BCMA 之癌細胞群與結合 BCMA 表現細胞之本發明的抗 BCMA CAR 表現細胞(例如, BCMA CAR 表現 NK 細胞)接觸。在某些態樣中, 相對於陰性對照, 本發明之抗 BCMA CAR 表現細胞(例如, BCMA CAR 表現 NK 細胞)減少骨髓性白血病或與 BCMA 表現細胞相關的另一種癌症的個體或動物模型中的細胞及/或癌細胞之數量、量或百分比至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 65%、至少 75%、至少 85%、至少 95%或至少 99%。在一個態樣中, 個體係人。

**【0364】** 在一些實施例中, 本治療方法有用的癌症包括任何惡性細胞類型, 諸如在實質瘤或血液腫瘤中發現的彼等。例示性實質瘤可包括但不限於選自由以下組成之群的器官腫瘤: 胰腺、結腸、盲腸、胃、腦、頭、頸、卵巢、腎、喉、肉瘤、肺、膀胱、黑色素瘤、前列腺及乳腺。例示性血液腫瘤包括骨髓腫瘤、T 或 B 細胞惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤、母細胞瘤、骨髓瘤及諸如此類。可使用本文提供之方法治療的癌症之其他實例包括但不限於肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)、腹膜癌、胃癌(gastric/stomach cancer)(包括胃腸道癌及胃腸道間質癌)、胰腺癌、宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、結直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney/renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、各種類型的頭頸癌及黑色素瘤。

**【0365】** 癌症可特定地屬於以下組織學類型, 但不限於此等: 惡性腫瘤; 癌; 未分化癌; 巨細胞癌及梭形細胞癌; 小細胞癌; 乳頭狀癌; 鱗狀細胞癌; 淋巴上皮癌; 基底細胞癌; 毛母細胞癌; 移行細胞癌; 乳頭狀移行細胞癌; 腺癌; 惡性胃泌素瘤; 膽管癌; 肝細胞癌; 合併肝細胞癌及膽管癌; 小梁腺癌; 腺樣囊性癌; 腺瘤性息肉中的腺癌; 家族性結腸息肉病腺癌; 實質癌; 惡性類癌; 鱈-肺泡腺癌; 乳頭狀腺癌; 嫌色細胞癌; 嗜酸細胞癌; 嗜酸性腺癌; 嗜鹼性粒細胞

癌；透明細胞腺癌；顆粒細胞癌；濾泡性腺癌；乳頭狀及濾泡狀腺癌；非包膜硬化性癌；腎上腺皮質癌；子宮內膜癌；皮膚附件癌；大汗腺癌；皮脂腺癌；耵聍腺癌；黏液表皮樣癌；囊腺癌；乳頭狀囊腺癌；乳頭狀漿液性囊腺癌；黏液性囊腺癌；黏液性腺癌；印戒細胞癌；浸潤性導管癌；髓樣癌；小葉癌；炎性癌；乳腺佩吉特病；腺泡細胞癌；腺鱗癌；腺癌伴鱗狀化生；惡性胸腺瘤；惡性卵巢間質瘤；惡性昏迷；惡性顆粒細胞瘤；惡性成纖維細胞瘤；支持細胞癌；惡性間質細胞瘤；惡性脂質細胞瘤；惡性副神經節瘤；惡性乳腺外副神經節瘤；嗜鉻細胞瘤；血管肉瘤；惡性黑色素瘤；無色素性黑色素瘤；淺表擴散黑色素瘤；雀斑樣惡性黑色素瘤；肢端黑色素瘤；結節性黑色素瘤；巨大色素痣中的惡性黑色素瘤；上皮樣細胞黑色素瘤；惡性藍色痣；肉瘤；纖維肉瘤；惡性纖維性組織細胞瘤；黏液肉瘤；脂肪肉瘤；平滑肌肉瘤；橫紋肌肉瘤；胚胎性橫紋肌肉瘤；肺泡橫紋肌肉瘤；間質肉瘤；惡性混合瘤；苗勒管混合瘤；腎母細胞瘤；肝母細胞瘤；癌肉瘤；惡性間充質瘤；惡性布倫納腫瘤；惡性葉狀腫瘤；滑膜肉瘤；惡性間皮瘤；無性細胞瘤；胚胎癌；惡性畸胎瘤；惡性卵巢基質；絨毛膜癌；惡性中腎瘤；血管肉瘤；惡性血管內皮瘤；卡波西肉瘤；惡性血管外皮細胞瘤；淋巴管肉瘤；骨肉瘤；皮質旁骨肉瘤；軟骨肉瘤；惡性軟骨母細胞瘤；間充質軟骨肉瘤；骨巨細胞瘤；尤因氏肉瘤；惡性牙源性腫瘤；成釉細胞牙肉瘤；惡性成釉細胞瘤；成釉細胞纖維肉瘤；惡性松果體瘤；脊索瘤；惡性膠質瘤；室管膜瘤；星形細胞瘤；原生質星形細胞瘤；纖維星形細胞瘤；星形母細胞瘤；膠質母細胞瘤；少突膠質細胞瘤；少突膠質母細胞瘤；原始神經外胚層；小腦肉瘤；神經節神經母細胞瘤；成神經細胞瘤；視網膜母細胞瘤；嗅覺神經源性腫瘤；惡性腦膜瘤；神經纖維肉瘤；惡性神經鞘瘤；惡性顆粒細胞瘤；惡性淋巴瘤；霍奇金病；霍奇金的；副肉

芽腫；小淋巴球惡性淋巴瘤；大細胞瀰漫性惡性淋巴瘤；濾泡性惡性淋巴瘤；蕈樣肉芽腫；其他特定的非霍奇金淋巴瘤；B 細胞淋巴瘤；低級別/濾泡性非霍奇金淋巴瘤(NHL)；小淋巴球(SL) NHL；中級別/濾泡性非霍奇金淋巴瘤；中級別瀰漫性 NHL；高級別免疫母細胞 NHL；高級別淋巴母細胞 NHL；高級別小非裂解細胞 NHL；大塊疾病 NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS 相關淋巴瘤；華氏巨球蛋白血症；惡性組織細胞增多症；多發性骨髓瘤；肥大細胞肉瘤；免疫增殖性小腸疾病；白血病；淋巴白血病；漿細胞白血病；紅白血病；淋巴肉瘤細胞白血病；髓性白血病；嗜鹼性白血病；嗜酸性粒細胞白血病；單核細胞白血病；肥大細胞白血病；巨核細胞白血病；髓性肉瘤；毛細胞白血病；慢性淋巴球白血病(CLL)；急性淋巴球白血病(ALL)；急性髓性白血病(AML)；及慢性粒細胞白血病。

【0366】作為非限制性實例，本發明之抗 BCMA 抗體、CAR、細胞及組合物用於治療 B 細胞相關疾病。在一些實施例中，癌症係 B 細胞相關疾病。在一些實施例中，B 細胞相關疾病選自由以下組成之群：漿細胞瘤、霍奇金淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、小非裂解核細胞淋巴瘤、地方性伯基特淋巴瘤、散發性伯基特淋巴瘤、邊緣區淋巴瘤、結外黏膜淋巴瘤組織淋巴瘤、結節性單核細胞 B 細胞淋巴瘤、脾淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、大細胞淋巴瘤、瀰漫性混合細胞淋巴瘤、免疫母細胞淋巴瘤、縱隔原發性 B 細胞淋巴瘤、肺 B 細胞血管中心性淋巴瘤、小淋巴球淋巴瘤、未知惡性腫瘤 B 細胞、淋巴瘤樣肉芽腫、移植後淋巴組織增生性疾患、免疫調節疾病、類風濕性關節炎、重症肌無力、特發性血小板減少性紫癜、抗磷脂症候群、恰加斯病、格雷夫斯病、韋格納肉芽腫、結節性多動脈炎、乾燥綜合徵、尋常型天皰瘡、硬皮病、多發性硬化症、抗磷脂症候群、ANCA 相關血管炎、Goodpasture 病、川崎病、自身免疫性溶血性貧血、急進性腎小球腎炎、

重鏈病及原發性或免疫細胞澱粉樣變性。

### 醫藥組合物

【0367】本揭示案之醫藥組合物包含有效量之組合物，該等組合物包含分散在醫藥學上可接受之載劑中的 NK 細胞。在一些實施例中，組合物包含醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑及/或佐劑。在一些實施例中，組合物包含賦形劑。根據本揭示案，包含該等組合物之醫藥組合物之製備將是熟習此項技術者已知的，如 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 第 21 版 Lippincott Williams and Wilkins, 2005 所例示，其以引用之方式併入本文。此外，對於動物(例如，人類)投予，應理解製劑應符合 FDA 生物標準辦公室要求的無菌性、熱原性、一般安全性及純度標準。

【0368】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、界面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗菌劑、抗真菌劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、防腐劑、藥物、藥物穩定劑、凝膠、黏合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料等材料及其組合，如一般技藝人士已知的(參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版 Mack Printing Company, 1990, 第 1289-1329 頁，其以引用之方式併入本文)。除非任何習知載劑與活性成分不相容，否則考慮其在醫藥組合物中之用途。

【0369】醫藥組合物可包含不同類型的載劑，這端視它係以固體、液體還是氣霧劑形式給藥，以及對於此類投予途徑如注射是否需要無菌而定。本發明揭示之組合物可靜脈內、皮內、透皮、鞘內、動脈內、內視鏡下、腹膜內、鼻內、陰道內、直腸內、局部、肌內、經皮、皮下、黏膜、口服、局部(topically)、局部(locally)、吸入(例如，氣溶膠吸入)、注射、輸注、連續輸注、直接局部灌注沖洗

靶細胞、經由導管、經由灌洗、在乳膏中、在脂質組合物(例如，脂質體)中、藉由局部灌注、在腫瘤微環境中、或藉由如一般技藝人士已知的其他方法或前述的任何組合(參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 18 版 Mack Printing Company, 1990，其以引用之方式併入本文)。

### 調配物及投予

**【0370】** 在各種實施例中，本文所述之抗體或其抗原結合片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)可併入醫藥組合物中。此種醫藥組合物可用於例如預防及/或治療疾病，例如 BCMA 相關病症。醫藥組合物可藉由熟習此項技術者已知之方法來調配(例如在 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第 17 版, 編輯 Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985)中描述)。

**【0371】** 可根據個體之年齡及狀況選擇適宜投予方式。含有本文所述之抗體或其片段(例如，本文所述之抗 BCMA 抗體)的醫藥組合物之單劑量可選自 0.001 至 1000 mg/kg 體重的範圍。另一方面，可在 0.001 至 100000 mg/體重之範圍內選擇劑量，但本揭示案不限於此類範圍。投予劑量及投予方法端視患者之體重、年齡、狀況及諸如此類而變化，並且可由熟習此項技術者根據需要加以適當選擇。

**【0372】** 在各種實施例中，醫藥組合物可經調配為包括醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。醫藥學上可接受之載體之實例包括但不限於生理相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑及諸如此類。本發明之組合物可包括醫藥學上可接受之鹽，例如酸加成鹽或鹼加成鹽。

**【0373】** 在各種實施例中，包括如本文所述之抗體的組合物，例如注射用無菌調配物，可根據習知醫藥學實踐、使用注射用蒸餾水作為媒劑來調配。例如，

生理鹽水或含有葡萄糖的等滲溶液及其他補充劑如 D-山梨糖醇、D-甘露糖、D-甘露糖醇及氯化鈉可用作注射用水溶液，視情況與適宜增溶劑組合使用，該增溶劑例如，醇如乙醇及多元醇如丙二醇或聚乙二醇，以及非離子界面活性劑如聚山梨醇酯 80™、HCO-50 及諸如此類。

**【0374】** 如本文所揭示，醫藥組合物可為此項技術中已知的任何形式。此類形式包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、粉末、脂質體及栓劑。

**【0375】** 任何特定形式之選擇或使用均可能部分視預期之投予模式及治療應用而定。例如，含有用於全身或局部遞送之組合物的組合物可為可注射或可輸注溶液之形式。因此，可調配組合物以藉由非經腸模式(例如，靜脈內、皮下、腹膜內或肌內注射)投予。如本文所用，非經腸投予係指除腸內及局部投予以外的投予模式，通常藉由注射，且包括但不限於靜脈內、鼻內、眼內、肺內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、肺內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、包膜下、蛛網膜下腔、脊髓內、硬膜外、腦內、顱內、頸動脈內及胸骨內注射及輸注。

**【0376】** 投予途徑可為非經腸投予，例如藉由注射投予、經鼻投予、經肺投予或經皮投予。可藉由靜脈注射、肌肉注射、腹膜內注射、皮下注射進行全身或局部投予。

**【0377】** 在各種實施例中，本發明之醫藥組合物可調配成溶液、微乳液、分散液、脂質體或其他適於在高濃度下穩定儲存之有序結構。無菌可注射溶液可藉由將所需量之本文所述之組合物與上文所列舉之一種成分或成分之組合(視需要)一起併入適當溶劑中、然後過濾滅菌來製備。通常，分散液係藉由將本文所

述之組合物併入含有基本分散介質及來自上文所列舉成分之所需其他成分之無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌注射溶液之無菌粉末的情況下，製備方法包括真空乾燥及冷凍乾燥，其產生本文所述之組合物的粉末加上來自其先前無菌過濾之溶液的任何其他所需成分(見下文)。溶液之適當流動性可例如藉由使用包衣諸如卵磷脂、在分散液之情況下藉由保持所需粒度、及藉由使用界面活性劑來保持。可藉由在組合物中包括延遲吸收的試劑，例如單硬脂酸鹽及明膠來延長可注射組合物之吸收。

**【0378】** 醫藥組合物可以包含在水或另一種醫藥學上可接受之液體中之無菌溶液或懸浮液的可注射調配物之形式非經腸投予。例如，醫藥組合物可如下調配：藉由將治療分子與醫藥學上可接受之媒劑或介質適當組合，該等媒劑或介質諸如無菌水及生理鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、穩定劑、調味賦形劑、稀釋劑、媒劑、防腐劑、黏合劑，然後混合成普遍接受的製藥實踐所需的單位劑量形式。包含在醫藥製劑中之活性成分之量使得提供指定範圍內的合適劑量。油性液體之非限制性實例包括芝麻油及大豆油，並且可將其與苯甲酸苄酯或苯甲醇組合作為增溶劑。可包括的其他項目係緩衝液如磷酸鹽緩衝液或乙酸鈉緩衝液、安撫劑如鹽酸普魯卡因、穩定劑如苯甲醇或苯酚、及抗氧化劑。經調配之注射劑可包裝在合適的安瓿中。

**【0379】** 在一些實施例中，可冷凍調配組合物以在低於 0°C(例如，-20°C 或 -80°C)之溫度下儲存。將冷凍保存的細胞解凍並注射給個體。作為用於冷凍調配物之培養基，例示了以下冷凍保存介質；

冷凍保存 介質	組成
1	50% PLASMA-LYTE-HEPES + 35%聚葡萄糖/右旋糖 + 10% HSA + 5% DMSO
2	40% PLASMA-LYTE A+ 50% CS10 +10% HSA
3	50% MEM-HEPEs + 35%聚葡萄糖/右旋糖 + 10% HSA + 5% DMSO
4	40% MEM + 50% CS10 +10% HSA
5	38.6% PLASMA-LYTE A + 50% CS10 +10% HSA + 0.8% AA+ 維 生素(0.2%小瓶 1 及 0.4%小瓶 2) + 30 mM 海藻糖
6	40% MEM + 50% CS10 +10% HSA+ 1.5mM 麩胱甘肽
7	40% PLASMA-LYTE A + 50% CS10 +10% HSA+ 1.5mM 麩胱甘肽
8	38.6% PLASMA-LYTE A + 50% CS10 +10% HSA + 0.8% AA+ 0.6%維生素 + 1.5mM 麩胱甘肽
9	40% PLASMA-LYTE A + 50% CS10 +10% HSA + 30 mM 海藻糖

【0380】 用於冷凍調配物之各組分都可自任何市售來源獲得。作為非限制性實例，上述各組分都可自以下供應商獲得：

組分	供應商
PLASMA-LYTE A	Baxter
MEM	Thermo Fisher
25% HAS	Shire
麩胱甘肽	Sigma Aldrich
胺基酸溶液	Baxter
DMSO	Origen Biomedical
維生素溶液	Baxter
CryoStor® CS10	BioLife Solutions
海藻糖	J. T. Baker

【0381】 在一些實施例中，組合物可經調配用於在 2-8°C(例如，4°C)下儲存長達 2 年(例如，一個月、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月、七個月、八個月、九個月、10 個月、11 個月、1 年、1.5 年或 2 年)。因此，在一些實施例中，本文所述之組合物在 2-8°C(例如，4°C)下儲存至少 1 年係穩定的。

【0382】 在特定情況下，醫藥組合物可經調配成溶液。在一些實施例中，組合物可例如調配成適宜濃度且適合於 2-8°C(例如，4°C)下儲存的經緩衝溶液。

【0383】 包括一或多種如本文所述之工程化抗體的組合物可調配在免疫脂質體組合物中。此類調配物可藉由此項技術中已知之方法製備。具有延長循環時間之脂質體揭示於例如美國專利第 5,013,556 號中。

【0384】 在某些實施例中，組合物可與保護化合物免於快速釋放之載劑一起調配，諸如控釋調配物，包括植入物及微囊化遞送系統。可使用可生物降解的

生物相容性聚合物，諸如乙烯醋酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。製備此類調配物之許多方法係此項技術中已知的。參見，例如，J. R. Robinson (1978) "*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*," Marcel Dekker, Inc., New York。

**【0385】** 在一些實施例中，組合物可調配成適合肺內投予(例如，經由吸入器或噴霧器投予)給哺乳動物諸如人類之組合物。調配此類組合物之方法係此項技術中熟知的。乾粉吸入劑調配物及用於投予該等調配物之合適系統亦係此項技術中已知的。肺部投予可為口服及/或鼻腔投予。用於肺部輸送之藥物裝置之實例包括計量吸入器、乾粉吸入器(DPI)及霧化器。例如，本文所述之組合物可藉由乾粉吸入器投予至個體之肺部。此等吸入器係無推進劑之裝置，其可將可分散且穩定的乾粉調配物輸送到肺部。乾粉吸入器係醫學領域中熟知的，且包括但不限於：TURBOHALER® (AstraZeneca；London，England)、AIR®吸入器(ALKERMES®；Cambridge，Mass.)；ROTAHALER® (GlaxoSmithKline；London，England)；及 ECLIPSE™ (Sanofi-Aventis；Paris，France)。亦參見例如 PCT 公開案第 WO 04/026380 號、第 WO 04/024156 號及第 WO 01/78693 號。DPI 裝置已用於多肽如胰島素及生長激素之肺部投予。在一些實施例中，本文所述之組合物可藉由計量吸入器進行肺內投予。此等吸入器依靠推進劑將離散劑量之化合物遞送到肺部。其他裝置及肺內投予方法在例如美國專利申請公開案第 20050271660 號及第 20090110679 號中闡述，其中每一者之揭示內容以引用之方式整體併入本文。

**【0386】** 在一些實施例中，可調配組合物以例如以醫藥學上可接受之溶液、懸浮液或軟膏之形式遞送至眼睛。用於治療眼睛之製劑可為無菌水溶液之形

式，其含有例如額外成分，諸如但不限於防腐劑、緩衝液、張度劑、抗氧化劑及穩定劑、非離子潤濕劑或澄清劑，及增黏劑。如本文所述之製劑可藉由習知方法，例如以滴劑之形式或藉由將眼睛於含有一或多種組合物之治療溶液中浸洗，來局部投予於需要治療之個體(例如，患有 AMD 之個體)的眼睛。

**【0387】** 在某些實施例中，用於將藥物引入眼睛玻璃體腔之多種裝置可能適合於投予如本文所述之組合物。例如，美國公開案第 2002/0026176 號描述了一種含藥物之塞子，該塞子可通過鞏膜插入，使得其伸入玻璃體腔以將藥劑遞送至玻璃體腔中。在另一實例中，美國專利第 5,443,505 號描述了一種可植入裝置，用於引入脈絡膜上腔或無血管區域中以將藥物持續釋放到眼睛內部。美國專利第 5,773,019 號及第 6,001,386 號各自揭示了一種可附接到眼睛鞏膜表面的可植入藥物遞送裝置。用於向眼睛遞送治療劑的其他方法及裝置(例如，經鞏膜貼片及經由隱形眼鏡遞送)描述於例如 Ambati 及 Adamis (2002) *Prog Retin Eye Res* 21(2):145-151；Ranta 及 Urtti (2006) *Adv Drug Delivery Rev* 58(11):1164-1181；Barocas 及 Balachandran (2008) *Expert Opin Drug Delivery* 5(1):1-10(10)；Gulsen 及 Chauhan (2004) *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:2342-2347；Kim 等人(2007) *Ophthalmic Res* 39:244-254；及 PCT 公開案第 WO04/073551 號，其揭示內容以引用之方式整體併入本文。

**【0388】** 在某些實施例中，如本文所述之抗體的投予係藉由向個體投予編碼該抗體之核酸來達成的。可將編碼本文所述治療性抗體之核酸摻入基因構築體中以用作基因治療方案的一部分，以遞送可用於在細胞內表現及產生抗體之核酸。此類組分之表現構築體可在任何治療有效的載劑中投予，例如能夠有效地將組分基因遞送至活體內細胞的任何調配物或組合物。方法包括將受試基因插

入病毒載體，包括重組反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、慢病毒及單純疱疹病毒-1 (HSV-1)，或重組細菌或真核質體。病毒載體可直接轉染細胞；質體 DNA 可藉助例如陽離子脂質體(lipofectin)或衍生的多聚離胺酸偶聯物、短桿菌素 S、人工病毒套膜或其他此類細胞內載劑，以及直接注射基因構築體或 CaPO<sub>4</sub> 沉澱來遞送(參見，例如 WO04/060407)。合適的反轉錄病毒之實例包括熟習此項技術者已知的 pLJ、pZIP、pWE 及 pEM(參見，例如，Eglitis 等人(1985) *Science* 230:1395-1398；Danos 及 Mulligan (1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:6460-6464；Wilson 等人(1988) *Proc Natl Acad Sci USA* 85:3014-3018；Armentano 等人(1990) *Proc Natl Acad Sci USA* 87:6141-6145；Huber 等人 (1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8039-8043；Ferry 等人(1991) *Proc Natl Acad Sci USA* 88:8377-8381；Chowdhury 等人 (1991) *Science* 254:1802-1805；van Beusechem 等人(1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:7640-7644；Kay 等人(1992) *Human Gene Therapy* 3:641-647；Dai 等人(1992) *Proc Natl Acad Sci USA* 89:10892-10895；Hwu 等人(1993) *J Immunol* 150:4104-4115；美國專利第 4,868,116 號及第 4,980,286 號；及 PCT 公開案第 WO89/07136 號、第 WO89/02468 號、第 WO89/05345 號及第 WO92/07573 號)。另一種病毒基因遞送系統利用腺病毒衍生之載體(參見，例如，Berkner 等人(1988) *BioTechniques* 6:616；Rosenfeld 等人 (1991) *Science* 252:431-434；及 Rosenfeld 等人 (1992) *Cell* 68:143-155)。衍生自腺病毒 Ad 5 型 dl324 株或其他腺病毒株(例如，Ad2、Ad3、Ad7 等)之合適的腺病毒載體係熟習此項技術者已知的。另一個可用於遞送受試基因之病毒載體系統係腺相關病毒(AAV)。參見，例如，Flotte 等人 (1992) *Am J Respir Cell Mol Biol* 7:349-356；Samulski 等人 (1989) *J Virol* 63:3822-3828；及 McLaughlin 等人 (1989) *J Virol* 62:1963-1973。

【0389】 在各種實施例中，皮下投予可藉由諸如注射器、預充式注射器、自動注射器(例如，拋棄式或可再用)、筆型注射器、貼片注射器、可佩戴注射器、帶有皮下輸注組之移動式注射器輸液泵、或其他與進行皮下注射的抗體藥物結合之裝置來完成。

【0390】 本揭示案之注射系統可採用如美國專利第 5,308,341 號中所述的遞送筆。筆裝置，最常用於向糖尿病患者自我遞送胰島素，係此項技術中熟知的。此類裝置可包含至少一個注射針頭(例如，長約 5 mm 至 8 mm 之 31 號針頭)，通常預填充有一或多個治療單位劑量的治療溶液，且可用於儘可能少痛苦地向個體快速遞送溶液。一種藥物遞送筆包括小瓶支架，其中可接收治療藥物或其他藥物的小瓶。筆可為完全機械的裝置，或者其可與電子電路結合以準確地設置及/或指示注射到使用者體內之藥物劑量。參見，例如，美國專利第 6,192,891 號。在一些實施例中，筆裝置之針頭係拋棄式並且套組包括一或多根拋棄式替換針頭。適用於遞送任何一種本發明特徵組合物之筆裝置亦描述於例如美國專利第 6,277,099 號；第 6,200,296 號；及第 6,146,361 號，其中每一者之揭示內容已引用之方式整體併入本文。一種基於微針之筆裝置描述於例如美國專利第 7,556,615 號中，其揭示內容以引用之方式整體併入本文。亦參見由 Scandinavian Health Ltd 製造之精密筆型注射器(PPI)裝置 MOLLY™。

【0391】 在一些實施例中，本文所述之組合物可藉由局部投予治療性地遞送至個體。如本文所用，「局部投予」或「局部遞送」可指不依賴於將組合物或劑藉由血管系統運輸至其預期靶組織或部位的遞送。例如，可藉由注射或植入組合物或劑或藉由注射或植入含有組合物或劑之裝置來遞送組合物。在某些實施例中，在靶組織或部位附近局部投予後，組合物或劑或其一或多種組分可擴散到

非投予部位之預期靶組織或部位。

**【0392】** 在一些實施例中，本文提供之組合物以單位劑型存在，該單位劑型可適合自我投予。此種單位劑型可提供在容器內，通常例如小瓶、藥筒、預填充注射器或拋棄式筆。計量器，諸如在美國專利第 6,302,855 號中描述之計量器裝置，亦可例如與本文所述之注射系統一起使用。

**【0393】** 本文所述之組合物的合適劑量(該劑量能夠治療或預防個體之病症)可端視多種因素而定，包括例如待治療個體之年齡、性別及體重以及所使用之特定抑制劑化合物。例如，與如本文所述之抗體的不同調配物之劑量相比，治療患有 BCMA 相關病症之個體可能需要不同劑量的包括該抗體的一種組合物。影響投予至個體的劑量之其他因素包括例如病症之類型或嚴重程度。例如，患有一種 BCMA 相關病症之個體可能需要與患有另一種 BCMA 相關病症之個體投予不同的劑量。其他因素可包括，例如，同時或先前影響個體之其他醫學病症、個體之一般健康狀況、個體之遺傳傾向、飲食、投予時間、排泄速率、藥物組合及任何其他被投予至個體之治療劑。還應理解，任何特定個體的具體劑量及治療方案亦可基於治療醫師之判斷進行調整。

**【0394】** 在一些實施例中，本文所述之組合物以固定劑量或以毫克每千克 (mg/kg)劑量投予。在一些實施例中，選擇劑量以減少或避免產生對抗組合物中之一或多種抗體或其抗原結合片段的抗體或其他宿主免疫反應。儘管決不意在限制，諸如本文所述之組合物的抗體的例示性劑量包括例如 1-1000 mg/kg、1-100 mg/kg、0.5-50 mg/kg、0.1-100 mg/kg、0.5-25 mg/kg、1-20 mg/kg 及 1-10 mg/kg。本文所述之組合物的例示性劑量包括但不限於 0.1 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg 或 20 mg/kg。

【0395】 在一些實施例中，組合物以足以減輕或治療與異常 BCMA 表現相關的疾病之一或多種症狀的劑量及投予間隔投予。在一些實施例中，每天、每天兩次、每週一次、每週兩次、每週三次、每兩週一次、每月一次、每 2 個月一次、每 6 個月一次或每年一次投予組合物。在一些實施例中，治療包含單次投予抗體。

【0396】 在一些實施例中，組合物係包含一或多種賦形劑之醫藥組合物。

【0397】 醫藥溶液可包括治療有效量的本文所述之組合物。此類有效量可由一般熟習此項技術者部分地基於所投予之組合物的效果或組合物與一或多種額外的活性劑的組合效果容易地確定(若使用多於一種劑)。本文所述之組合物的治療有效量亦可根據個體之疾病狀態、年齡、性別及體重以及組合物(及一或多種額外的活性劑)引發個體之所需反應的能力等因素而變化，所需反應例如至少一種狀況參數之改善，例如 BCMA 相關病症之至少一種症狀之改善。例如，治療有效量之本文所述之組合物可抑制(減輕其嚴重程度或消除其發生)及/或預防特定病症及/或此項技術中已知的或本文描述的該特定病症之任何一種症狀。治療有效量亦係其中組合物之任何毒性或有害作用被治療有益作用超過的量。

【0398】 本文所述之任何組合物的合適人類劑量可在例如 I 期劑量遞增研究中進一步評估。參見，例如，vanGurp 等人 (2008) *Am J Transplantation* 8(8):1711-1718；Hanouska 等人 (2007) *Clin Cancer Res* 13(2, part 1):523-531；及 Hetherington 等人 (2006) *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 50(10): 3499-3500。

【0399】 組合物之毒性及治療功效可藉由細胞培養物或實驗動物(例如，任何 BCMA 相關病症之動物模型)中的已知醫藥學程序確定。此等程序可用於例如確定 LD<sub>50</sub>(50%人群致死劑量)及 ED<sub>50</sub>(50%人群治療有效劑量)。毒性作用與治療

作用之間的劑量比係治療指數，並且可將其表示為比值  $LD_{50}/ED_{50}$ 。本文所述之表現出高治療指數的組合物係較佳的。雖然可使用表現出毒性副作用之組合物，但應小心地設計一種將此類化合物靶向到受影響組織之部位的遞送系統，並最小化對正常細胞之潛在損害，從而減少副作用。

**【0400】** 熟習此項技術者將理解，自細胞培養分析及動物研究獲得的數據可用於調配用於人類的劑量範圍。本文所述之組合物的適當劑量通常在包括  $ED_{50}$  且毒性很小或沒有毒性的組合物的循環濃度範圍內。視所用劑型及所用投予途徑而定，劑量可在此範圍內變化。對於本文所述之組合物，治療有效劑量可最初自細胞培養分析中估計。可在動物模型中調配劑量以達成循環血漿濃度範圍，該範圍包括如在細胞培養物中確定的  $I_0$  (亦即，達成症狀之半數最大抑制的抗體濃度)。此類資訊可用於更準確地確定人類的有用劑量。例如，可藉由高效液相層析法量測血漿中之水準。在一些實施例中，例如，在需要局部投予(例如，對眼睛或關節)的情況下，細胞培養或動物建模可用於確定在局部部位內達到治療有效濃度所需之劑量。

## 組合療法

**【0401】** 根據本揭示案，抗體、抗原結合片段、CAR、表現 CAR 之載體及細胞以及本文所述之組合物可與其他療法組合用於癌症治療。

**【0402】** 在各種實施例中，如本文所述之抗 BCMA 抗體可包括在進一步包括向個體投予至少一種額外的劑的治療過程中。在各種實施例中，與如本文所述之抗 BCMA 抗體組合投予的額外的劑可為化學治療劑。

**【0403】** 在一些實施例中，抗 BCMA 抗體、其片段可經共軛至(例如，連接至)治療劑(例如，化學治療劑及放射性原子)用於結合至癌細胞，將治療劑遞送

至癌細胞，並殺死表現人類 BCMA 之癌細胞。在一些實施例中，抗 BCMA 抗體經連接至治療劑。在一些實施例中，治療劑係化學治療劑、細胞介素、放射性原子、siRNA 或毒素。在一些實施例中，治療劑係化學治療劑。在一些實施例中，劑係放射性原子。

**【0404】** 在一些實施例中，該等方法可與用於 BCMA 相關病症的其他療法結合進行。例如，該組合物可在化學療法的同時、之前或之後投予至個體。在一些實施例中，該組合物可在過繼治療方法的同時、之前或之後投予於個體。

**【0405】** 在各種實施例中，與如本文所述之抗 BCMA 抗體組合投予的額外的劑可與抗 BCMA 抗體同時投予，與抗 BCMA 抗體在同一天投予，或與抗 BCMA 抗體在同一週投予。在各種實施例中，與如本文所述之抗 BCMA 抗體組合投予的額外的劑可與抗 BCMA 抗體在單一調配物中投予。在某些實施例中，以與如本文所述之抗 BCMA 抗體的投予暫時分開的方式投予額外的劑，例如，在投予抗 BCMA 抗體之前或之後一或多個小時、之前或之後一或多天、之前或之後一或多週，或之前或之後一或多個月。在各種實施例中，一或多種額外的劑的投予頻率可與如本文所述之抗 BCMA 抗體之投予頻率相同、相似或不同。

**【0406】** 組合療法中涵蓋包括投予如本文所述之兩種不同抗體的治療方案及/或包括藉由多種調配物及/或投予途徑投予如本文所述之抗體的治療方案。

**【0407】** 在一些實施例中，組合物可與一或多種額外的治療劑一起調配，例如用於治療或預防個體中 BCMA 相關病症(例如，癌症或自體免疫病症)的額外療法。用於治療個體中 BCMA 相關病症的額外劑可視所治療之特定病症而變化，但可包括但不限於利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼、強體松、異環磷醯胺(osfamide)、卡鉑、依託泊苷、地塞米松、阿糖胞苷、順鉑、環磷醯

胺或氟達拉濱。

**【0408】** 本文所述之組合物可替換或增強先前或當前投予的療法。例如，在用本文所述之組合物治療後，一或多種額外的活性劑之投予可停止或減少，例如，以更低水準投予，例如降低投予本文所述之抗 BCMA 抗體後交叉競爭 BCMA 結合的參考抗體的水準。在一些實施例中，可維持先前療法之投予。在一些實施例中，將維持先前療法直到組合物之水準達到足以提供治療效果之水準。該兩種療法可組合投予。

**【0409】** 在某些實施例中，本實施例之組合物及方法涉及免疫細胞群(包括 NK 細胞群)與至少一種額外療法之組合。額外療法可為放射療法、手術(例如，乳房腫瘤切除術及乳房切除術)、化學療法、基因療法、DNA 療法、病毒療法、RNA 療法、免疫療法、骨髓移植、奈米療法、單株抗體療法、激素療法、溶瘤病毒、或前述之組合。額外療法可為輔助或新輔助療法之形式。

**【0410】** 在一些實施例中，額外療法為投予小分子酶抑制劑或抗轉移劑。在一些實施例中，額外療法係投予副作用限制劑(例如，旨在減少治療副作用之發生及/或嚴重程度之劑，諸如抗噁心劑等)。在一些實施例中，額外療法係放射療法。在一些實施例中，額外療法係手術。在一些實施例中，額外療法係放射療法及手術之組合。在一些實施例中，額外療法係  $\gamma$  照射。在一些實施例中，額外療法係靶向 PBK/AKT/mTOR 途徑之療法、HSP90 抑制劑、微管蛋白抑制劑、細胞凋亡抑制劑及/或化學預防劑。額外療法可係此項技術中已知的一或多種化學治療劑。

**【0411】** 在特定實施例中，除了本揭示案之創造性細胞療法之外，可能已經、可能或將向個體提供針對癌症之特定額外療法，包括手術、輻射、免疫療法

(除了本揭示案之細胞療法)、激素療法、基因療法、化學療法等中之一或多者。

**【0412】** 可在相對於額外的癌症療法之前、期間、之後或以各種組合投予免疫細胞療法。投予之時間間隔可自同時至數分鐘至數天至數週。在向患者分開提供免疫細胞療法與額外的治療劑之實施例中，人們通常會確保在每次遞送時間之間並不存在長時間段，使得兩種化合物仍能夠對患者有利地發揮組合作用。在此類情況下，預期可在彼此相距約 12 h 至 24 h 或 72 h 內，且更特定而言，在彼此相距約 6-12 h 內向患者提供抗體療法及抗癌療法。在一些情況下，可能需要顯著延長治療時間段，其中在各自投予之間，數天(2、3、4、5、6 或 7)至數週(1、2、3、4、5、6、7 或 8)流逝。

**【0413】** 可採用各種組合。對於下面的實例，免疫細胞療法係「A」，且抗癌療法係「B」：

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

**【0414】** 考慮到劑之毒性(如果有的話)，將本實施例之任何化合物或細胞療法投予患者將遵循用於投予此類化合物之一般方案。因此，在一些實施例中，存在監測可歸因於組合療法之毒性的步驟。

## A. 化學療法

**【0415】** 根據本實施例，可使用多種化學治療劑。術語「化學療法」係指使用藥物治療癌症。「化學治療劑」用於表示在癌症治療中投予之化合物或組合物。此等劑或藥物根據它們在細胞內之活動模式進行分類，例如，它們是否以及在什麼階段影響細胞週期。替代地，可基於其直接交聯 DNA、嵌入 DNA 或藉由

影響核酸合成誘導染色體及有絲分裂畸變之能力來表徵劑。

【0416】化學治療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替哌及環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安、異丙硫丹及哌泊硫丹；氮丙啶類，諸如苯多巴、卡波醯、美多巴及烏多巴；乙烯亞胺及甲基三聚氰胺，包括三聚氰胺、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷醯胺、三乙烯硫代磷醯胺及三羥甲基三聚氰胺；番荔枝(尤其是布拉他辛(bulatacin)及布拉他辛酮(bulatacinone))；喜樹鹼(包括合成類似物拓撲替康)；苔蘚抑素；卡利他汀；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；隱藻素類(特別是隱藻素 1 及隱藻素 8)；多拉司他汀；多卡黴素(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；刺五加素；潘拉司他汀；肉毒桿菌素；海綿抑素；氮芥，諸如苯丁酸氮芥、氮芥、氮磷醯胺、雌莫司汀、異環磷醯胺、甲氧乙胺、鹽酸甲氧乙胺、美法崙、諾維比辛、芬乃斯特、潑尼莫司汀、曲磷醯胺及尿嘧啶芥；亞硝基脲類，諸如卡莫司汀、氮脲佐菌素、氟替莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀及雷尼司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，加利車黴素，尤其是加利車黴素  $\gamma$ 1I 及加利車黴素  $\omega$ 1I)；達尼黴素，包括達尼黴素 A；雙膦酸鹽，諸如氮膦酸鹽；埃斯帕黴素；以及新制癌素發色團及相關的色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素、放線菌素、蔥黴素(authrarnycin)、重氮絲胺酸、博來黴素、放線菌素、卡拉黴素、胭脂紅黴素、嗜癌素、色黴素、放線菌素、柔紅黴素、去托比星、6-二氮雜-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(包括嗎啉代-多柔比星、氰基嗎啉代-多柔比星、2-吡咯啉-多柔比星及去氧多柔比星)、表柔比星、埃索比星、伊達比星、馬賽黴素、絲裂黴素，諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾加拉黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素、嘌呤黴素、奎拉黴素、羅多比星、鏈黑黴素、鏈佐星、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他汀及佐柔比星；

抗代謝物，諸如甲胺蝶呤及 5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸、碟羅呤及曲美沙特；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巰基嘌呤、硫胺嘌呤及硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱、阿紮胞苷、6-氮雜尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、雙去氧尿苷、多西氟尿苷、依西他濱及氟尿苷；雄激素，諸如卡魯甾酮、丙酸屈他雄酮、環硫雄醇、美雄烷及甾酮內脂；抗腎上腺素，諸如米托坦及三氯司坦；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯丙酮；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；吡啶；苯丁酸；比生群；依達曲沙；去氧麻黃鹼；去甲高辛；二嗪酮；二甲雙胍；醋酸艾立替錠；埃坡黴素；胃泌素；硝酸鎂；羥基脲；香菇多糖；洛尼達寧；美登素類，諸如美登素及安絲黴素；米托胍；米托蒽醌；莫匹丹莫；硝基苯胺；噴司他丁；蛋胺氮芥；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基醯肼；丙卡巴肼；PSK 多糖複合物；雷佐生；根瘤菌素；西佐非蘭；螺鍺；肌鬆酸；三嗪酮；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢菌素(尤其是 T-2 毒素、維拉庫林 A、羅瑞丁 A 及蛇形菌素)；聚胺酯；長春地辛；達卡巴嗪；甘露莫司汀；米托溴醇；米託內酯；哌泊溴烷；胞嘧啶；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；環磷醯胺；紫杉醇類，例如紫杉醇及多西他賽吉西他濱；6-硫鳥嘌呤；巰基嘌呤；鉑配位絡合物，諸如順鉑、奧沙利鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；長春瑞濱；諾萬龍；替尼泊苷；依達曲沙；道諾黴素；胺基蝶呤；希羅達；伊班膦酸鹽；伊立替康(例如，CPT-11)；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃醇，諸如視黃酸；卡培他濱；卡鉑、丙卡巴肼、普利黴素、吉西他濱、萘維濱、法尼基蛋白轉移酶抑制劑、轉鉑及上述任何物質之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

## B. 放射療法

【0417】導致 DNA 損傷並已廣泛使用之其他因素包括通常稱為  $\gamma$  射線、X 射線及/或放射性同位素向腫瘤細胞之定向遞送。亦考慮了其他形式之 DNA 損傷因素，諸如微波、質子束(美國專利 5,760,395 及 4,870,287)照射及 UV 照射。很可能所有此等因素都對 DNA、DNA 前驅物、DNA 之複製及修復以及染色體之組裝及維持產生廣泛損傷。X 射線之劑量範圍為每天 50 至 200 倫琴持續延長時間段(3 至 4 週)之劑量到 2000 至 6000 倫琴之單次劑量。放射性同位素之劑量範圍變化很大，且視同位素之半衰期、輻射之強度及類型以及腫瘤細胞之吸收而定。

### C. 免疫療法

【0418】熟習此項技術者將理解額外的免疫療法可與實施例之方法組合或結合使用。在癌症治療之情況下，免疫療法通常依賴於使用免疫效應細胞及分子來靶向及破壞癌細胞。利妥昔單抗(RITUXAN®)係這樣的實例。免疫效應物可為例如對腫瘤細胞表面上之某些標誌物具有特異性之抗體。抗體可單獨作為治療之效應物，或者它可募集其他細胞來實際實現細胞殺傷。抗體亦可與藥物或毒素(化學治療劑、放射性核素、蓖麻毒素 A 鏈、霍亂毒素、百日咳毒素等)共軛並用作靶向劑。替代地，效應物可為攜帶表面分子之淋巴球，該表面分子直接或間接地與腫瘤細胞靶標相互作用。各種效應細胞包括細胞毒性 T 細胞及 NK 細胞。

【0419】抗體-藥物偶聯物已成為開發癌症療法之突破性方法。癌症係世界上主要的死亡原因之一。抗體-藥物偶聯物(ADC)包含與細胞殺傷藥物共價連接之單株抗體(MAb)。該方法將 MAb 針對其抗原靶標之高特異性與高效的細胞毒性藥物相結合，從而產生將有效載荷(藥物)遞送至具有富集抗原水準之腫瘤細胞的「武裝的」MAb。該藥物之靶向遞送亦最小化其在正常組織中之暴露，從而降

低毒性並提高治療指數。FDA 批准的兩種 ADC 藥物，2011 年 ADCETRIS® (布侖妥昔單抗維多丁)及 2013 年 KADCYLA® (曲妥珠單抗 emtansine 或 T-DM1)，驗證了該方法。目前有多於 30 種 ADC 候選藥物處於癌症治療臨床試驗之各個階段(Leal 等人，2014)。隨著抗體工程化及連接子-有效負載優化變得越來越成熟，新 ADC 之發現及開發越來越依賴於適合這種方法的新靶標之識別及驗證以及靶向 MAb 之產生。ADC 靶標之兩個標準係腫瘤細胞中上調/高水準的表現及穩健的內化。

**【0420】** 在免疫療法之一個態樣中，腫瘤細胞必須帶有一些易於靶向，亦即不存在於大多數其他細胞上的標誌物。存在許多腫瘤標誌物並且此等中之任一者都可能適合於在本實施例之上下文中靶向。常見腫瘤標誌物包括 CD20、癌胚抗原、酪胺酸酶(p97)、gp68、TAG-72、HMFG、唾液酸化路易斯抗原、MucA、MucB、PLAP、層黏連蛋白受體、erb B 及 p155。免疫療法之另一個態樣係將抗癌作用與免疫刺激作用相結合。亦存在免疫刺激分子，包括：細胞介素，諸如 IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、 $\gamma$ -IFN，趨化介素，諸如 MIP-1、MCP-1、IL-8 及生長因子，諸如 FLT3 配體。

**【0421】** 目前正在研究或使用的免疫療法之實例係免疫佐劑，例如牛分枝桿菌、惡性瘧原蟲、二硝基氯苯及芳香族化合物(美國專利 5,801,005 及 5,739,169; Hui 及 Hashimoto，1998；Christodoulides 等人，1998)；細胞介素療法，例如干擾素  $\alpha$ 、 $\beta$  及  $\gamma$ 、IL-1、GM-CSF 及 TNF (Bukowski 等人，1998；Davidson 等人，1998；Hellstrand 等人，1998)；基因療法，例如 TNF、IL-1、IL-2 及 p53(Qin 等人，1998；Austin-Ward 及 Villaseca，1998；美國專利 5,830,880 及 5,846,945)；及單株抗體，例如抗 CD20、抗神經節苷脂 GM2 及抗 p185 (Hollander，2012；

Hanibuchi 等人，1998；美國專利 5,824,311)。預期一或多種抗癌療法可與本文所述之抗體療法一起使用。

**【0422】** 在一些實施例中，免疫療法可為免疫檢查點抑制劑。免疫檢查點要麼調高信號(例如，共刺激分子)，要麼調低信號。可藉由免疫檢查點阻斷靶向的抑制性免疫檢查點包括腺苷 A2A 受體(A2AR)、B7-H3 (亦稱為 CD276)、B 及 T 淋巴球衰減劑(BTLA)、細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA-4, 亦稱為 CD152)、吲哚胺 2,3-雙加氧酶(IDO)、殺手細胞免疫球蛋白(KIR)、淋巴球活化基因 3 (LAG3)、程式化死亡 1(PD-1)、T 細胞免疫球蛋白域及黏蛋白域 3(TIM-3)及 T 細胞活化之 V 域 Ig 抑制因子(VISTA)。特定而言，免疫檢查點抑制劑靶向 PD-1 軸及/或 CTLA-4。

**【0423】** 免疫檢查點抑制劑可為藥物，諸如小分子、配體或受體之重組形式，或者特定而言是抗體，諸如人類抗體(例如，國際專利公開案 WO2015016718；Pardoll, Nat Rev Cancer, 12(4): 252-64, 2012；兩者均以引用之方式併入本文)。可使用已知的免疫檢查點蛋白或其類似物之抑制劑，特定而言可使用嵌合、人類化或人類形式之抗體。如熟習此項技術者所知，替代及/或等效名稱可用於本揭示案中提到的某些抗體。此類替代及/或等效名稱在本揭示案之上下文中係可互換的。例如，已知蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)亦以替代及等效名稱 MK-3475 及派姆單抗(pembrolizumab)為人所知。

**【0424】** 在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑係抑制 PD-1 與其配體結合搭配物結合之分子。在一個特定態樣中，PD-1 配體結合搭配物係 PDL1 及/或 PDL2。在另一個實施例中，PDL1 結合拮抗劑係抑制 PDL1 與其結合搭配物結合之分子。在一個特定態樣中，PDL1 結合搭配物係 PD-1 及/或 B7-1。在另一個實施例中，

PDL2 結合拮抗劑係抑制 PDL2 與其結合搭配物結合之分子。在一個特定態樣中，PDL2 結合搭配物係 PD-1。拮抗劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。例示性抗體描述於美國專利第 US8735553 號、第 US8354509 號及第 US8008449，全部以引用之方式併入本文。用於本文提供之方法中的其他 PD-1 軸拮抗劑係此項技術中已知的，諸如描述於美國專利申請第 US20140294898 號、第 US2014022021 號及第 US20110008369 號，全部以引用之方式併入本文。

**【0425】** 在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑係抗 PD-1 抗體(例如，人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體)。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗及 CT-011。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑係免疫黏附素(例如，包含融合到恆定區(例如，免疫球蛋白序列之 Fc 區)的 PDL1 或 PDL2 的細胞外或 PD-1 結合部分之免疫黏附素)。在一些實施例中，PD-1 結合拮抗劑係 AMP-224。納武單抗，亦稱為 MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558 及 OPDIVO®，係一種抗 PD-1 抗體，描述於 WO2006/121168。派姆單抗 (Pembrolizumab)，亦稱為 MK-3475、Merck 3475、蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)、KEYTRUDA®及 SCH-900475，係一種抗 PD-1 抗體，描述於 WO2009/114335。CT-011，亦稱為 hBAT 或 hBAT-1，係一種抗 PD-1 抗體，描述於 WO2009/101611。AMP-224，亦稱為 B7-DCIg，係一種 PDL2-Fc 融合可溶性受體，描述於 WO2010/027827 及 WO2011/066342。

**【0426】** 可在本文提供之方法中靶向的另一個免疫檢查點係細胞毒性 T 淋巴球相關蛋白 4 (CTLA-4)，亦稱為 CD152。人類 CTLA-4 之完整 cDNA 序列具有 Genbank 登錄號 L15006。CTLA-4 存在於 T 細胞表面，並且當與抗原呈遞細

胞表面之 CD80 或 CD86 結合時充當「關閉」開關。CTLA4 係免疫球蛋白超家族之成員，在輔助 T 細胞表面表現並向 T 細胞傳遞抑制信號。CTLA4 與 T 細胞共刺激蛋白 CD28 相似，並且兩種分子都與抗原呈遞細胞上之 CD80 及 CD86(亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)結合。CTLA4 向 T 細胞傳遞抑制信號，而 CD28 傳遞刺激信號。細胞內 CTLA4 亦存在於調節性 T 細胞中，並且可能對其功能很重要。經由 T 細胞受體及 CD28 活化 T 細胞導致 CTLA-4 (B7 分子之抑制性受體)之表現增加。

**【0427】** 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係抗 CTLA-4 抗體(例如，人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體)、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。

**【0428】** 適用於本方法之抗人類 CTLA-4 抗體(或自其衍生的 VH 及/或 VL 域)可使用此項技術中熟知的方法產生。替代地，可使用此項技術公認的抗 CTLA-4 抗體。例如，揭示於以下之抗 CTLA-4 抗體可在本文中所揭示之方法中使用：US 8,119,129、WO 01/14424、WO 98/42752；WO 00/37504 (CP675,206，亦稱為曲美木單抗(tremelimumab)；以前稱為曲美木單抗(ticilimumab))，美國專利第 6,207,156 號；Hurwitz 等人 (1998) Proc Natl Acad Sci USA 95(17): 10067-10071；Camacho 等人(2004) J Clin Oncology 22(145): Abstract No. 2505 (抗體 CP-675206)；及 Mokyr 等人 (1998) Cancer Res 58:5301-5304。上述出版物中之每一者的教示以引用之方式併入本文。亦可使用與任何此等此項技術公認的抗體競爭結合 CTLA-4 之抗體。例如，人類化 CTLA-4 抗體描述於國際專利申請案第 WO2001014424 號、第 WO2000037504 號及美國專利第 8,017,114 號；全部以引用之方式併入本文。

【0429】 例示性抗 CTLA-4 抗體係易普利姆瑪(亦稱為 10D1、MDX-010、MDX-101 及 Yervoy®)或其抗原結合片段及變異體(參見，例如，WO 01/14424)。在其他實施例中，抗體包含易普利姆瑪之重鏈及輕鏈 CDR 或 VR。因此，在一個實施例中，抗體包含易普利姆瑪之 VH 區的 CDR1、CDR2 及 CDR3 域，以及易普利姆瑪之 VL 區的 CDR1、CDR2 及 CDR3 域。在另一個實施例中，抗體與 CTLA-4 上與上述抗體相同的抗原決定基競爭結合或結合。在另一個實施例中，該抗體與上述抗體具有至少約 90% 之可變區胺基酸序列一致性(例如，與易普利姆瑪具有至少約 90%、95% 或 99% 之可變區一致性)。

【0430】 用於調節 CTLA-4 之其他分子包括 CTLA-4 配體及受體，諸如描述於美國專利第 US5844905 號、第 US5885796 號及國際專利申請案第 WO1995001994 號及第 WO1998042752 號；全部以引用之方式併入本文，並且免疫黏附素諸如描述於美國專利第 US8329867 號，以引用之方式併入本文。

#### D. 手術

【0431】 大約 60% 癌症患者將接受某種類型之手術，包括預防性、診斷性或分期、治癒性及姑息性手術。治癒性手術包括切除，其中全部或部分癌組織經物理移除、切除及/或破壞，並且可與其他療法結合使用，該等其他療法諸如本實施例之治療、化學療法、放射療法、激素療法、基因療法、免疫療法及/或替代療法。腫瘤切除係指對至少部分腫瘤進行物理移除。除腫瘤切除外，手術治療包括雷射手術、冷凍手術、電手術及顯微鏡控制手術(莫氏手術)。

【0432】 在切除癌細胞、組織或腫瘤之全部或一部分後，可能會在體內形成空腔。治療可藉由灌注、直接注射或向該區域局部應用額外抗癌療法來完成。此類治療可重複，例如每 1、2、3、4、5、6 或 7 天，或每 1、2、3、4 及 5 週或

每 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 個月。此等治療亦可具有不同劑量。

#### E. 重組基因技術

【0433】根據本揭示案，可採用此項技術中技術範圍內的習知分子生物學、微生物學及重組 DNA 技術。此類技術在文獻中有所描述(參見，例如，Sambrook, Fritsch & Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Second Edition (1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. ; DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes I and II (D. N. Glover ed. 1985) ; Oligonucleotide Synthesis (M. J. Gait 編輯 1984) ; *Nucleic Acid Hybridization* (B. D. Hames & S. J. Higgins 編輯(1985)) ; Transcription And 轉譯 (B. D. Hames & S. J. Higgins 編輯(1984)) ; Animal Cell Culture (R. I. Freshney 編輯(1986)) ; Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press , (1986)) ; B. Perbal, *A Practical Guide To Molecular Cloning* (1984) ; F. M. Ausubel 等人 (編輯), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc. (1994)。

【0434】基因諸如編碼多肽諸如本文所述之抗 BCMA 抗體之核酸之重組表現，可包括構築含有編碼該多肽之核酸之表現載體。在一些實施例中，BCMA 核酸序列可為用於哺乳動物細胞表現之密碼子優化序列。一旦獲得多核苷酸，就可使用此項技術中已知的技術藉由重組 DNA 技術來產生用於生產多肽之載體。已知的方法可用於構築包含多肽編碼序列及適當的轉錄及轉譯控制信號的表現載體。此等方法包括，例如，活體外重組 DNA 技術、合成技術及活體內基因重組。

【0435】可藉由習知技術將表現載體轉移到宿主細胞中，並且然後可藉由習知技術培育轉染之細胞以產生多肽。本文所提及之所有揭示案、專利申請案、

專利及其他參考文獻皆以引用之方式整體併入。另外，材料、方法及實例僅係說明性的，而不欲為限制性的。除非另有定義，否則本文所用之所有技術及科學術語具有與熟習本發明所屬的熟習此項技術者通常所理解相同之含義。儘管與本文所述之方法及材料類似或等效之方法及材料可用於本發明之實踐或測試，但本文闡述了適宜方法及材料。

## F. 其他劑

**【0436】** 預期其他劑可與本實施例之某些態樣組合使用以提高治療之療效。此等額外的試劑包括影響細胞表面受體及 GAP 連接上調之劑、細胞生長抑制劑及分化劑、細胞黏附抑制劑、增加過度增殖細胞對細胞凋亡誘導劑之敏感性的劑或其他生物劑。藉由提高 GAP 連接之數量來增加細胞間信號傳導將增加對鄰近過度增殖細胞群的抗過度增殖作用。在其他實施例中，細胞生長抑制劑或分化劑可與本實施例的某些態樣組合使用以提高治療的抗過度增殖功效。考慮使用細胞黏附抑制劑來提高本實施例之功效。細胞黏附抑制劑之實例係局部黏附激酶 (FAK) 抑制劑及洛伐他汀。進一步預期增加過度增殖細胞對細胞凋亡之敏感性的其他劑，諸如抗體 c225，可與本實施例之某些態樣組合使用以提高治療功效。

## 本揭示案之套組

**【0437】** 本文所述之任何組合物都可包含在套組中。在一個非限制性實例中，細胞、產生細胞之試劑、載體及產生載體之試劑及/或其組分可包含在套組中。在某些實施例中，NK 細胞可包含在套組中，並且它們可能或可能尚未表現包含(a) CD28 鉸鏈、視情況選用之細胞介素或視情況選用之自殺基因之 BCMA-CAR。這樣的套組可以具有或不具有用於操縱細胞之一或多種試劑。此類試劑包括例如小分子、蛋白質、核酸、抗體、緩衝液、引物、核苷酸、鹽、及/或其

組合。編碼一或多種 CAR、自殺基因產物及/或細胞介素之核苷酸可包括在套組中。蛋白質，諸如細胞介素或抗體，包括單株抗體可包括在套組中。編碼經工程化之 CAR 受體組分之核苷酸包括在套組中，包括產生相同組分之試劑。

### 實例

**【0438】** 包括以下實例以證明本發明之某些實施例。熟習此項技術者應當理解，以下實例中揭示的技術代表發明人發現的在本發明之實踐中發揮良好作用的技術，並且因此可認為構成其實踐之某些模式。然而，根據本揭示案，熟習此項技術者應理解，在不脫離本發明之精神及範圍的情況下，可對所揭示之特定實施例進行許多改變並且仍然獲得類似或相似的結果。

#### *實例 1：抗 BCMA 單株抗體之產生及結合*

**【0439】** 本實例展示了抗 BCMA 抗體之表徵。根據文獻中描述之方法免疫小鼠(攜帶人類轉殖基因重鏈基因座及  $\kappa$  基因座之 Trianni 小鼠，8-10 週齡)。對於初次免疫，向動物飛節注射 5  $\mu\text{g}$  重組 BCMA-小鼠 Fc 作為乳劑與等體積之 GerbUMM。每 3-4 天以相同方式免疫小鼠，共 10 次加強免疫。具有高抗原特異性抗體滴度之動物在脾臟及淋巴結收穫前四天用相同的免疫原進行融合前加強，以進行 RNA 提取或雜交瘤融合之進一步處理。

**【0440】** 自小鼠分離脾臟並轉移到含有 10 ml RPMI、10% FBS(0.2 $\mu\text{m}$  過濾)之 50 ml 管中，並且物理分離以分離淋巴球。藉由以 1200 rpm 離心 10 分鐘來收穫淋巴球。淋巴球懸浮在 EasySep 緩衝液(2 ml；0.2 $\mu\text{m}$  過濾)中。

**【0441】** 藉由產生及選擇免疫的 scFv 噬菌體展示文庫來鑑定抗 BCMA scFv。首先，自先前用表現 BCMA 之 CHO 細胞免疫的一隻個別小鼠之脾細胞的單細胞懸液中純化總 RNA。然後使用總 RNA 作為模板藉由隨機引物 cDNA 自

小鼠中生成 scFv 文庫，以自小鼠抗體基因中擴增可變區。將重鏈及  $\kappa$  鏈擴增子組合並選殖到噬粒載體中。針對重組 BCMA 蛋白(人類 BCMA-Fc、人類 BCMA-6His)及/或表現食蟹猴 BCMA 之細胞進行了三輪選擇以鑑定 BCMA 特異性 scFv 噬菌體殖株。然後藉由 ELISA 或流式細胞術篩選所選 scFv 殖株之周質提取物。選擇殖株以進行測序，並藉由 Octet 使用周質提取物確認結合。經由噬菌體展示總共鑑定了 19 個殖株。除了 19 個殖株外，其他 42 個新鑑定的 BCMA 抗體殖株亦用於抗體選擇。表 2 示出了人類 BCMA scFv 對人類 BCMA 之結合親和力。

### Octet 分析

【0442】 進行 Octet 結合分析以評估與 BCMA 結合之動力學。

【0443】 使用具有一組抗 BCMA 殖株之人類 BCMA 蛋白進行 Octet 結合分析以進行結合表徵。首先將人類 BCMA 捕獲到適當塗層的 Octet 傳感器尖端上，然後將其定位到含有抗 BCMA 殖株之孔中以進行關聯。在將傳感器尖端放置在解離孔中後，計算各抗 BCMA 殖株及相應的人類 BCMA 蛋白之相互作用的響應。

### FACS 分析

【0444】 使用過表現 BCMA 之 CHO 細胞，藉由 FACS 測試抗 BCMA 殖株之細胞上結合。將細胞與抗 BCMA 殖株一起培育，並且隨後與能夠結合抗 BCMA 殖株之二抗一起培育。此等樣品經適當洗滌並在 Attune NxT 流式細胞儀(Thermo Fisher Scientific)上進行評估。FACS 分析在 FlowJo 中進行。

【0445】 表 3 示出了例示性抗 BCMA 殖株對例示性抗 BCMA 抗體及人類 BCMA 之 Octet 及 FACS 分析結果。觀察到例示性 Fab (IgG) 具有高  $k_{on}$  率及低  $k_{off}$  率，其中  $K_D$  值在低皮莫耳範圍內。

表 3：自周質提取物中藉由噬菌體展示產生的 scFv 之 Octet 分析。

PE ELISA Bio-huBCMA- His	PE Elisa Bio- cyBCMA-His	結合 Hu BCMA 之 PE FACS%	PE Octet $K_{off}$	VH 帶下劃線之 HCDR 序列	VL 序列 帶下劃線之 LCDR 序列
1.104	0.147	89.01	3.69E-04	QITLRESGGDVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYAIHWVRQA PGKGLEWVAVTWHDGSNK <u>YYAESVMGRFTISRDN</u> SKNT LYLHMNSLRAEDTGVYYCA <u>RAKFG</u> EPQYFOHWGQTLV TVSS (SEQ ID NO: 26)	DIVMTQSPSFLSASVGDR VIITCRASOGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYAAS <u>TL</u> <u>QSGVPSRFSGSGSGTEFTL</u> TISSLQPEDFATYYCOOL <u>NSYPW</u> IFGQGTKVDIK (SEQ ID NO: 23)
1.112	0.122	54.65	4.40E-04	QITLRESGGDVVQPGRSLRL SCAASGFTFSSYAIHWVRQA PGKGLEWVAVTWHDGSNK <u>YYAESVMGRFTISRDN</u> SKNT LYLHMNSLRAEDTGVYYCA <u>RAKFG</u> EPQYFOHWGQTLV TVSS (SEQ ID NO: 26)	DIVMTQSPSFLSASVGDR VIITCRASOGINNYLAWY QQKPGIAPKLLIYAAS <u>TL</u> <u>QSGVPSRFSGSGSGTEFT</u> LTISLQPEDFATYYCOO <u>LKSY</u> PFTFGPGTKVEIK (SEQ ID NO: 25)
0.516	0.126	47.16	4.39E-04	EVQLVESGGDVVQPGRSLR LSCAASGFTFSSYAIHWVRQ APKGLEWVAVTWHDGSN <u>KYYAESVMGRFTISRDN</u> SK NTLYLHMNSLRAEDTGVYY <u>CARA</u> KFGEPQYFOHWGQGT TVTVSS (SEQ ID NO: 10)	DIVMTQSPSFLSASVGDR VIITCRASOGISSYLAWY QQKPGKAPKLLIYAAS <u>TL</u> <u>QSGVPSRFSGSGSGTEFTL</u> TISSLQPEDFATYYCOOL <u>NSYP</u> PFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 27)

表 4：2 個先導抗 BCMA 殖株之 Octet 及 FACS 分析。

樣品	hBCMA-mIgG2a				hBCMA-HIS 抗原				hBCMA CHO
	反應	K <sub>D</sub> (M)	k <sub>on</sub> (1/Ms)	k <sub>dis</sub> (1/s)	反應	K <sub>D</sub> (M)	k <sub>on</sub> (1/Ms)	k <sub>dis</sub> (1/s)	EC50 μg/ml
VH : SEQ ID NO: 26 , VL : SEQ ID NO: 25 Ab 2	0.62	1.17E-11	3.79E+05	4.44E-06	1.296	7.88E-11	4.79E+05	3.77E-05	0.144
VH : SEQ ID NO: 10 , VL : SEQ ID NO: 27 Ab 3	0.5813	<1.0E-12	3.08E+05	<1.0E-07	1.3007	6.08E-11	2.19E+05	1.33E-05	0.1167

**實例 2：嵌合抗原受體之構築體**

【0446】該實例示出了用於減少腫瘤負荷之例示性 CAR 構築體。圖 1 示出了包含 BCMA 結合區之 CAR 構築體。

【0447】BCMA CAR 包含抗 BCMA 特異性結合物、IgG1 鉸鏈或 CD28 鉸鏈、CD28 跨膜域及 IL-15 細胞介素(例如，可溶性 IL-15)。此種 CAR 可包含 SEQ ID NO: 45、SEQ ID NO: 47 或 SEQ ID NO: 49 之胺基酸。

**實例 3：BCMA IgG 鉸鏈及 BCMA CD28 鉸鏈 CAR 構築體之或體外功效**

【0448】該實例示出了與 CB-NK 細胞中之 IgG 鉸鏈結構域相比，包含 CD28 鉸鏈結構域作為 SEQ ID NO 45 之 BCMA CAR 的功效。

【0449】在標準的四小時 51 鉻(51Cr)釋放分析中評估了 CB-NK 細胞之細

胞毒性。簡而言之，將靶細胞加載有  $^{51}\text{Cr}$ ，洗滌，並與 CB-NK 細胞共培養 4 小時，該等 CB-NK 細胞用具有不同 BCMA 特異性 scFv 結合物之不同 CAR 構築體轉導，之後去除上清液並使用  $\gamma$  計數器量測  $^{51}\text{Cr}$  水準。

【0450】 BCMA 結合物在含有 IgG1 鉸鏈或 CD28 鉸鏈之 CAR 骨架中進行了測試。然後將此等 CAR 轉導到 CB-NK 中，並用鉻釋放殺傷分析測試活體外殺傷功效。

【0451】 所有構築體都表現出比未轉導的 CB-NK 更高的殺傷力，含有 CD28 鉸鏈之構築體顯示出略微增強的殺傷力，特別是在較低的 E:T 比率下，如圖 2 中可見。

*實例 4：CD28 鉸鏈結構域與 IgG1 鉸鏈結構域在減少活體內腫瘤負荷方面之比較。*

【0452】 本實例例示了使用具有 CD28 鉸鏈之 BCMA-CAR 構築體減少小鼠腫瘤負擔之益處。

【0453】 1000 萬個 BCMA CAR-NK 細胞(約 70% CAR+ve)，包含 BCMAIg1、BCMAIg2、BCMA28-1 或 BCMA28-2，用於該實驗。10-12 週齡雌性 NSG 小鼠在腫瘤接種前 24 小時以 150 cGy 進行全身照射。MM.1S-ffluc-MDA 細胞在 PBS 懸浮液中製備，濃度為  $2.5 \times 10^6$  細胞/ml，用於以  $0.5 \times 10^6$ /動物靜脈內接種細胞。在給藥前 1 天、腫瘤接種後 6 天拍攝生物發光圖像，並基於總通量將動物隨機分組，每組 4 或 5 只動物。動物在腫瘤接種後 0、1 或 9 天給藥。將相關濃度的 CAR NK 細胞重新懸浮於 PBS 中，並小批量轉移到冰上之培育池(vivarium)中，以確保及時輸注到動物體內，同時保持 CAR NK 細胞之活力。每週在 Xenogen IVIS 上進行生物發光圖像以監測腫瘤進展。每週量測體重三次，同時進行臨床觀察以

監測任何毒性跡象。每週進行一次微量採樣(經由頷下採集血液)進行細胞動力學分析，以藉由 ddPCR 或流式細胞分析量化活體內 CAR NK 擴增。在人道或研究終點，對來自感興趣研究之動物進行屍檢以獲得用於病理學評估之各種組織。

**【0454】** 對於 qPCR CK，在 RNA 酶 A 存在下，使用 MagMAX™ DNA Multi-Sample Ultra 2.0 套組自小鼠全血樣品(50 µL)中提取及純化基因體 DNA (gDNA)。然後使用優化的基於數字液滴 PCR (ddPCR)的雙鏈分析方法分析經純化之 gDNA，該方法經設計為同時確定 CAR 構築體及參考  $\alpha$ -肌動蛋白 1 (ACTA1) 基因(人類及小鼠基因體中之單拷貝基因)之拷貝數。每隔 7 天對腫瘤之進展進行監測及成像。圖 3 表示相對於未經治療之小鼠(僅腫瘤)及用未轉導之 NK 細胞 (NT NK)處理的小鼠之生長，與具有 CD28 鉸鏈結構域之 BCMA CAR 相比，用具有 IgG 鉸鏈之 BCMA-CAR 轉導的臍帶血來源的 NK 細胞處理後小鼠中腫瘤之生長。

**【0455】** 觀察到與單獨的腫瘤或 NT NK 相比，接受 BCMA-CD28 之小鼠之腫瘤負荷較低。與 BCMA IgG 相比，接受 BCMA CD28 之小鼠在死於非腫瘤負荷相關死亡之前的前 2 週內具有更好的腫瘤控制。檢查肺、肝及脾之淋巴球浸潤。圖 8 示出了將正常小鼠之肺與用 BCMA28-2 CAR-NK 細胞處理的小鼠之肺進行比較之例示性組織病理學載玻片。所有組織藉由浸入以及肺之氣管滴注固定在 10%緩衝福爾馬林中。完全固定(24-48 小時)後，修剪器官並加工用於石蠟包埋。石蠟塊以 4-6 微米切片，並且將組織切片固定在載玻片上，用蘇木精及伊紅(H&E)染色，且蓋上蓋玻片。

**【0456】** 體重波動總結於圖 12 中。

**【0457】** 病理學評估由董事會認證(ECVP)獸醫病理學家進行。腫瘤性病灶

根據其在檢查器官中之存在情況進行評分。非腫瘤性病灶根據其嚴重程度及分佈情況進行評分。在 Pristima®軟體系統中捕獲了組織病理學結果。

**【0458】** 觀察到淋巴球浸潤到肺、肝及脾中，並被認為係非腫瘤負荷相關死亡的原因，如圖 8 中可見。然而，將劑量減少到 100 萬及 300 萬個總 NK 細胞顯著改善了非腫瘤負擔相關的死亡並提高了存活率，如圖 4 中可見。

#### **實例 5：共同給藥的 BCMA-CAR 在 MM1s 腫瘤小鼠中之抗腫瘤活性比較**

**【0459】** 該實例比較了例示性共同給藥的 BCMA-CAR NK 細胞之抗腫瘤活性。

**【0460】** 100 萬個 BCMA CAR-NK 細胞(約 70% CAR +ve)，包含 SEQ ID NO: 19 或 20，與小鼠中之 MM1s 腫瘤共同給藥。每隔 6-7 天對腫瘤之進展進行監測及成像。圖 5 示出用包含 BCMA28-1 或 BCMA28-2 之 1M BCMA-NK 細胞處理的小鼠存活率之圖示。觀察到與共同給藥包含 BCMA28-1 之 CAR-NK 細胞的小鼠相比，服給藥具有 BCMA28-2 之 BCMA-CAR 的小鼠表現最好，與腫瘤相關死亡相比，超過 50%的小鼠在第 77 天存活。

#### **實例 6：BCMA-CAR-NK 及 BCMA-CAR-T 之延遲給藥方案**

**【0461】** 該實例表明，與其他測試的 BCMA-CAR 相比，BCMA28-1 效果最好，然而，所有 CAR 構築體都提供穩健的抗腫瘤活性。

#### **【0462】 CAR-T 細胞生產：**

為了生產 CAR-T，自 Stem cell Technologies 購買人類白細胞分離產品 (leukopaks)。使用 Ficoll 密度梯度自新鮮的白細胞中分離出 PBMC。來自 Stemcell 技術之 EasySep Human T 細胞分離套組用於純化 T 細胞，然後使用於自 Miltenyi Biotec 之 T Cell TransAct 珠及研究級 IL-2 活化/擴增 T 細胞。在 T 細胞活化之第

2 天，藉由針刺法用 VSVG 病毒轉導細胞，然後在第 7 天用於活體外分析。

**【0463】 CAR-NK 細胞生產：**

對於 CAR-NK 生產，用於研究之臍帶血(CB)單位獲自 MD 安德森癌症中心臍帶血庫。藉由 Ficoll 密度梯度離心自冷凍的 CB 單位中分離 CB 單核細胞。除了每 2 天餵食一次 IL-2 外，臍帶血來源的 NK 細胞(CB-NK 細胞)之離體擴增在第 0 天使用 uAPC 刺激。在第 6 天，使用針刺法用 RD114 病毒轉導細胞。在第 8 天或第 9 天加入第二輪 uAPC 刺激細胞，並且每 2 天餵食一次 IL-2，直到第 15 天用於活體內或活體外研究。

**【0464】** 在 MM1s 腫瘤細胞接種後一天，將包含 BCMA28-2 之 100 萬或 300 萬個 BCMA CAR-NK 細胞(約 70% CAR+ve)投予小鼠 IV (「1 天延遲給藥」)

**【0465】** 每隔 7 天對腫瘤之進展進行監測及成像。圖 6 表示在 1 天延遲給藥方案中，用未轉導的 NK 細胞或用具有 CD28 鉸鏈結構域之 BCMA-CAR 轉導的 NK 細胞處理的小鼠中腫瘤之生長與天數之函數。圖 7 示出了表現 BCMA28-2 之 NK 細胞的 1 天延遲給藥 Kaplan Meier 存活曲線。重複類似的實驗，即延遲 9 天給藥表現 BCMA28-2 CAR 之 NK 細胞。觀察到與僅腫瘤或未轉染的 NK 細胞相比，BCMA28-2 CAR-NK 細胞產生了延長的存活率。

**【0466】** 觀察到自共同給藥轉換為延遲給藥設置(1 天及 9 天延遲給藥)繼續顯示 BCMA CAR-NK 治療的積極抗腫瘤作用。

**實例 7：BCMA-CAR-NK 細胞中 IL-15 之分泌**

**【0467】** 該實例表明，如藉由監測每 1000 個細胞之 CAR 拷貝數及 IL-15 分泌所量測的，例示性 BCMA-CAR-IL-15 構築體轉導的 NK 細胞在活體內持續存在。

【0468】 使用 Meso Scale Discovery (MSD®)平台上之電化學發光免疫分析及 U-PLEX 人類 IL15 分析套組(目錄號 K151URK/(BRS 20-735)，供應商 MSD)對 NSG 小鼠血漿樣品中之人類 IL-15 進行生物分析。在 U-PLEX®分析中，生物素化的捕獲抗體首先與 U-PLEX®板表面上之鏈黴親和素偶聯。將校準品、對照品及樣品添加到板中，並在室溫下振盪培育。校準品、對照品及樣品中之人類 IL-15 然後與捕獲抗體結合。洗滌後，將含有與電化學發光標記(MSD GOLD SULFO-TAG)共軛的偵測抗體之溶液添加到板中，然後進行另一個培育期。與偵測抗體培育後，洗滌板並將 2X 讀數緩衝液添加到孔中。立即在 MSD Sector Imager S600 中讀取該板。在延遲給藥設置中觀察到表現 SEQ ID NO: 20 之 BCMA-CAR 的 BCMA CAR-NK 細胞之穩健的劑量依賴性擴增及 IL-15 產生之增加，如圖 9 中可見。

#### **實例 8：使用 BCMA CAR 構築體在 T 細胞環境中改良腫瘤細胞殺傷等**

【0469】 該實例證明瞭 BCMA CAR 構築體(例如，BCMAIg1、BCMAIg2、BCMA28-1、BCMA28-2)在腫瘤細胞殺傷活性中之用途。

【0470】 根據製造商之方案，使用 Promega 的 CellTiter-Glow 發光細胞存活率分析評估 T 細胞環境中之細胞毒性。為了分析細胞凋亡及粒線體損傷，MM.1S-ffluc-MDA 靶細胞用於自 Invitrogen 的 CellTracker 深紅色染料標記，並且來自 Sartorius 的 MultiCyt 細胞凋亡套裝用於根據製造商之方案量測半胱天冬酶陽性及粒線體損傷。簡而言之，藉由使用在裂解時發出螢光的 NucView 488 半胱天冬酶-3/7 受質偵測半胱天冬酶 3 及 7 之活化。粒線體膜電位藉由完整粒線體腔內的螢光小分子與活性膜電位的隔離來確定，當粒線體去極化洩漏到細胞質中時，細胞表現出螢光降低。來自 Intellicyte 之 iQue 流式細胞儀用於獲取流式細

99732 第 148 頁，共 153 頁(發明說明書)

胞儀讀數。

【0471】 BCMA CAR 構築體(例如，BCMAIg1、BCMAIg2、BCMA28-1、BCMA28-2)在人類原代 T 細胞之相同 CAR 骨架中針對 BCMA 陽性細胞株 MM.1S-ffluc-MDA 進行了測試。

【0472】 所有 BCMA CAR 構築體均顯示出高於表現 CD19 CAR 之 T 細胞(陰性對照)之殺傷力。此外，與含有 IgG1 鉸鏈之 CAR 骨架中之相同結合物相比，利用 CD28 鉸鏈之構築體顯示出更高水準的細胞毒性、細胞凋亡及粒線體損傷。基於 3 種不同分析讀數之腫瘤細胞的特異性殺傷見圖 10 (A-C)。

#### **實例 9：轉染 CAR-NK 細胞凋亡之分析**

【0473】 本實驗旨在分析在存在或不存在可溶性 BCMA 之情況下，用 BCMA28-1 或 BCMA28-2 轉導的 CAR-NK 中之細胞凋亡。

【0474】 為了分析細胞凋亡，MM.1S-ffluc-MDA 靶細胞用於自 Invitrogen 的 CellTracker 深紅色染料標記，並且來自 Sartorius 的 MultiCyt 細胞凋亡套裝用於根據製造商的方案量測半胱天冬酶陽性。在存在或不存在 800 ng/mL 自 ACRO Biosciences 獲得的可溶性重組 BCMA 之情況下，效應細胞與靶細胞共培育。簡而言之，藉由使用在裂解時發出螢光的 NucView 488 半胱天冬酶-3/7 受質偵測半胱天冬酶 3 及 7 之活化。來自 Intellicyte 之 iQue 流式細胞儀用於獲取流式細胞儀讀數。

【0475】 觀察到在 800 ng/mL 可溶性 BCMA 存在下，特別是在高 E:T 比率下，CAR-NK 在靶細胞中誘導較低水準的細胞凋亡，如圖 11 中可見。

#### **實例 10：BCMA CAR 構築體對 MM1S 腫瘤之活體內功效**

【0476】 本實例示出了在 CB-NK 細胞中表現的含有 CAR 之 BCMA28-2 對

MM1S 腫瘤之功效。

【0477】 10-12 週齡雌性 NSG 小鼠在腫瘤接種前 24 小時以 150 cGy 進行全身照射。MM. 1S-ffluc-MDA 細胞在 PBS 懸浮液中製備，濃度為  $2.5 \times 10^6$  細胞/ml，用於以  $0.5 \times 10^6$ /動物靜脈內接種細胞。在給藥前 1 天、腫瘤接種後 6 天拍攝生物發光圖像，並基於總通量將動物隨機分組，每組 4 只動物。動物在腫瘤接種後 7 天給藥。已在冷凍調配物(例如，38.6% PLASMA-LYTE A + 50% CS10 + 10% HSA + 0.8% AA+ 維生素 + 30 mM 海藻糖)中冷凍保存的表現 CA 之 NK (即 CAR NK)細胞解凍，並直接用 PBS 緩衝液注射給小鼠，無需洗滌。每週在 Xenogen IVIS 上進行生物發光圖像以監測腫瘤進展。每週稱取體重三次，同時進行臨床觀察以監測任何毒性跡象。每週進行一次微量採樣(經由頷下採集血液)進行細胞動力學分析，以藉由 ddPCR 或流式細胞分析量化活體內 CAR NK 擴增。在人道或研究終點，對來自感興趣研究之動物進行屍檢以獲得用於毒理學/病理學評估之各種組織。

【0478】 與單獨的腫瘤相比，所有 CAR 轉導的 NK 細胞都顯示出存活益處(圖 13)。

#### *CAR-NK 細胞製造*

【0479】 對於 CAR-NK 生產，用於研究之臍帶血(CB)單位獲自 MD 安德森癌症中心臍帶血庫。藉由 Ficoll 密度梯度離心自冷凍的 CB 單位中分離 CB 單核細胞。除了每 2 天餵食一次 IL-2 外，臍帶血來源的 NK 細胞(CB-NK 細胞)之離體擴增在第 0 天使用 uAPC 刺激。在第 6 天，使用針刺法用 RD114 病毒轉導細胞。在第 8 天或第 9 天加入第二輪 uAPC 刺激細胞，並且每 2 天餵食一次 IL-2，直到第 15 天用於活體內或活體外研究或在第 21 天冷凍保存用於以後使用。

**實例 11 : BCMA CAR 構築體對多種腫瘤株之活體外功效**

【0480】該實例示出了在 CB-NK 細胞中表現的 BCMA28-2 CAR 對不同腫瘤細胞之功效。

【0481】將 MM1S-Luc、RPMI-8226-Luc、JJN3-Luc 及 JJN3-Luc BCMA KO 細胞用 PBS 洗滌一次，將細胞與細胞示蹤劑深紅色染料(Invitrogen#C34565)在 PBS 中之 1:10,000 稀釋液中在 37°C 下培育 20 分鐘，細胞密度為 250 萬/ml。培育結束時，向細胞中加入 20 ml 細胞培養基，將細胞以 500 g 離心 5 分鐘，去除上清液並使用相應的細胞培養基再洗滌細胞一次。然後將細胞以 25 萬/ml 重新懸浮於培養基中，並將 30  $\mu$ l 細胞添加到 V 形底 384 孔分析板(Greiner，目錄：781280)之各孔中。將細胞在 37°C 細胞培育器，5% CO<sub>2</sub> 中培育 1-2 小時。在第 15 天收穫新鮮的效應細胞，並在不含細胞介素之 NK 細胞培養基(具有 10% HI-FBS 及 2 mM 谷胺醯胺之 CellGenix GMP SCGM)中洗滌細胞一次，然後將 10  $\mu$ l 效應細胞以不同的 E:T 比率添加到分析板中。將靶細胞及效應孔共培養 20 小時，然後將細胞離心並收集上清液用於細胞介素釋放分析。將細胞與在相應的靶細胞培養基中以 1:500 稀釋的 10 $\mu$ l 半胱天冬酶 3/7 試劑(Intellicyt，目錄：91035)在 37°C、細胞培育器中一起培育 1 小時，然後呈遞以進行使用 Sartorius iQue3 或 Sartorius iQue screener Plus 之 FACS 分析。具有陽性半胱天冬酶 3/7 染色之靶細胞百分比用於報告效應細胞之細胞毒性。

【0482】藉由含有不同的 CBU 供體來源的 BCMA28-2 CAR 構築體之 NK 細胞對多種腫瘤細胞株證明瞭活體外殺傷活性(如圖 14A 至圖 14D 所示)。

**實例 12. BCMA CAR NK 細胞在多輪再刺激下在活體外損傷腫瘤細胞之能力**

【0483】該實例示出了在 CB-NK 細胞中表現的 BCMA28-2 CAR 之功效。

【0484】收穫效應細胞並重懸於 SCGM (CellGenix, 目錄號: 20802-0500), 補充有 10%熱滅活 FBS (Sigma, 目錄號: F4135-500mL)、1% L-谷胺醯胺(Gibco, 目錄號: 25030-081)、1% Penn Strep (Gibco, 目錄號: 15140-122)及 100 IU/mL 人類 IL-2 (Miltenyi, 目錄號: 130-097-748)。將效應細胞一式三份接種到 48 孔平底非組織培育處理板(Corning, 目錄號: 3548), 密度為  $2e5$  細胞/孔(MM1S 模型)。收穫先前用 NucLight Red Lentivirus (Sartorius, 目錄號: 4476)轉導並用  $1 \mu\text{g/mL}$  嘌呤黴素(Sigma, 目錄號: P8833-10MG)選擇之靶細胞, 並重懸於上述完全培養基中, 並以  $5e4$  細胞/孔之密度接種。將板置於 IncuCyte S3 (Sartorius Inc.)中, 並且每 30 分鐘使用 10X 物鏡在明場及紅色通道中量測每孔一式四份的讀數。如上所述製備靶細胞並且每 48-72 小時重新接種, 密度為  $5e4$  細胞/孔(MM1S 模型), 共 9 個腫瘤刺激/再攻擊。靶細胞之細胞溶解表示為每個圖像之平均紅色物體計數(圖 15A)及紅色物體計數曲線下之總平均面積(圖 15B)。

#### 實例 13 : BCMA CAR 構築體對 RPMI-8226 腫瘤之活體內功效

【0485】10-12 週齡雌性 NSG 小鼠在腫瘤接種前 24 小時以 150 cGy 進行全身照射。RPMI-8226-luc 細胞在 PBS 懸浮液中製備, 濃度為  $2.5 \times 10^6$  細胞/ml, 用於以  $0.5 \times 10^6$  動物靜脈內接種細胞。在給藥前 1 天、腫瘤接種後 6 天拍攝生物發光圖像, 並基於總通量將動物隨機分組, 每組 4 只動物。動物在腫瘤接種後 7 天給藥。將相關濃度的表現 CAR 之 NK 細胞重新懸浮於 PBS 中, 並小批量轉移到冰上之培育池(vivarium)中, 以確保及時輸注到動物體內, 同時保持表現 CAR 之 NK 細胞之活力。每週在 Xenogen IVIS 上進行生物發光圖像以監測腫瘤進展。每週稱取體重三次, 同時進行臨床觀察以監測任何毒性跡象。每週進行一次微量採樣(經由頷下採集血液)進行細胞動力學分析, 以藉由 ddPCR 或流式細胞分析

量化活體內 CAR NK 擴增。

**【0486】** 與 UTD NK 相比，BCMA28-2 (具有 CD28 共刺激域)-CAR NK 處理組表現出抗腫瘤活性(圖 16)。

**【符號說明】** 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="111139693-SEQ
List.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.1.1"
productionDate="2023-02-15">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111139693</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-10-19</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>MIL-019W01</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/257, 822</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-10-20</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商武田藥品工業股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">靶向BCMA之組合物及其使用方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>87</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QITLRESGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSKYYAE
SVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 2" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYAIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VTWHDGSNKYYAESVMG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AKFGEPQYFQH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAASLQSGVPSRF
  GSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q6">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQGINNYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASTLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id=" q8" >
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQLKSYPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q10">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAE
SVMGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTG VYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISSYLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLT ISSLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIK</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQGISSYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q13">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QLNSYPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYAATLQSGVPSRF
    SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGGTKVDIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QLNSYPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q18">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>488</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..488</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q22">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVA ILKGVQCEVQLVESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHGDSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSSGGG
GSGGGGSGGGSDIVMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGS
TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIKRAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSP LFPGPS
KPKDPKFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR
SADAPAYQQGQNLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 20" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>488</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..488</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVA I LKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFT I SRDNSKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGSD I VMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGINNYLAWYQKPGIAPKLLIYAASTLQSGVPSRFGGSGSG
TEFTLT I SSLQPEDFATYYCQQLKSYPF TFGPGTKVE I KRAAA I EVMYPPPYLDNEKSNGT I IHVKGKHLCPSP LFPGPS
KPKDPKFWVLVVGGVLACYSLLVTVAFI I FWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSE I GMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>688</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..688</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVA ILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHDGSNKYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTLLTVVSSGGG
GSGGGGSGGGSDI VMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQKPKGKAPKLLIYAATLQSGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGGQTKVDIKRTVTVSSQDPAEKPSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPKFWL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENMG
GKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>184</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..184</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q25">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智慧人(Homo
sapiens)</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSSTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGL
SLIISLAVFVLMFLLRKISSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYYVEECTCEDCIKSKPKVDS DH
CFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>133</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..133</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智慧人(Homo
sapiens)</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF
LLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</INSDSeq

```

```
_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGTGGTGGTGGTTCTGGTGGTGGTGGTTCTGGCGGCGGCGGCTCCGGTGGTGGTGGATCC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q28">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智慧人(Homo
sapiens)</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MSTESMIRDVELAEEALPKKTGGPQGSRRCLFLSLFSFLIVAGATTLFCLLHFGVIGPQREE
FPRDLSLISPLAQAVRSSSRTPSDKPVAVHVVANPQAEGQLQWLNRRANALLANGVELRDNQLVVPSEGLYLIYSQVLFKG
QGCPSTHVLTLTISRIVASYQTKVNLLSAIKSPCQRETPEGAEAKPWYEP IYLGGVFQLEKGDRLSAEINRPDYLDFAE
SGQVYFGI IAL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>81</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..81</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ttttgggtgctgggtgggtgggtgggtggagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggc
ctttattattttctgggtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>41</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..41</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q31">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYQPYAPPRDFAAYRS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>aggagtaagaggagcaggctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgg
gccaccgcgaagcattaccagccctatgccccaccacgcgacttcgcagcctatcgctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q33">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNEL
QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMALPPR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q34">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgcgtaggttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaaccagctcta
taacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctgagatggggggaa
agccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctacagtgagatt
gggatgaaaggcgagcggcgaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaaggacaccta
cgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>29</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..29</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q35">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRISKPHLRISISIQYLCLLNHSHFLTEA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>87</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..87</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atgcgcattagcaagccccacctgcgagcatcagcatccagtgtctacctgtgcctgtgct
  gaacagccacttctgaccgaggcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>399</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..399</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q37">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcatccacgtgttcatcctgggctgcttcagcgccggactgccaagaccgaggccaactg
ggtgaacgtgatcagcgacctgaagaagatcgaggacctgatccagagcatgcacatcgacgccaccctgtacaccgaga
gcgacgtgcaccccagctgcaaggtgaccgccatgaagtgctttctgctggaactgcaggtgatcagcctggaaagcggc
gacgccagcatccacgacaccgtggagaacctgatcatcctggccaacaacagcctgagcagcaacggcaacgtgaccga
gagcggctgcaaagagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaagagtttctgcagagcttcgtgcacatcgtgcaga
tgttcatcaacaccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>141</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..141</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgggcggccgcaattgaagttatgtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatgg
aaccattatccatgtgaaagggaaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccaaagatcccaaa<
/INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>47</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..47</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RAAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFPGPSKPKDPK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>741</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..741</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q41">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtacggtcactgtctctttcacaggatcccgccgagcccaaattctctgacaaaactcacac
atgcccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttctcttccccccaaaaccaaggacaccctca
tgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtac
gtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgt
cctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccca
tcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcccgggatgagctg
accaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcaaccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccg
tggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag
aagagcctctccctgtctccgggtaaaaaagatcccaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GPQCTNYALLKLAGDVESNPGP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>66</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..66</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q43">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggaccgcagtgactaattatgctctcttgaaattggctggagatgttgagagcaatccgg
gcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1467</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1467</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>atggaatttgactgtcatggctttttcttgtcgccatcctgaaaggggtacagtgtgaagt
gcaactggctcgaatctgggggagacgttgtccagcccgggaggtctttgcggttgatgcgcagcttcagggtttactt
tcttctacatgccatccattgggttcggcaagcgcttgtaagggtcgaatgggttgacgtgacctggcatgacgga
tcaacaagtattatgcagaatcagtaatgggcaggtttaccatttcacgcgacaatagcaaaaaatacactttatttgca
catgaattcactcagagccgaagataaccggcgtctattattgcccagagcaaaatttggggagccacagtacttccaac
attggggacaaggcactaccgtcaccgtgagttcaggcggggggggatcaggcggaggaggttcaggcggcggcggcagt
gacatagtgatgactcagagtccttcatTTTTGAGCGCAAGTGTGGGGATAGGGTCACTATAACGTGTAGAGCATCTCA
AGGCATTTCTTATATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGAAAGGCCCAAAGCTCCTTATTTACGCTGCATCAACCC
TGCAATCTGGCGTCCAAGCCGATTCTCTGGGTCTGGAAGCGGCACAGAATTTACCCTGACTATATCATCTCTCCAACCT
GAAGATTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATTGAATTCATACCCTTCACATTCGGCCCTGGAACATAAAGTCGACATCAA
GCGGGCGGCCGCAATTGAAGTTATGTATCTCTCTCTTACC TAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATATCCATGTGA
AAGGAAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCAAAGATCCCAAATTTGGGTGCTGGTGGTG
GTTGGTGGAGTCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAG
GCTCTGACAGTGACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCAC
CACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCACGCGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGGTACCAGCAGGGCCAGAAC
CAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAAAGACGTGGCCGGGACCCTGAGAT
```

```
gggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctaca  
gtgagattgggatgaaaggcgagcgcggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaag  
gacacctacgagcccttcacatgcaggccctgccccctcgtga</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>1467</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..1467</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q47" >
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>atggaattcgggctgtcctggcttttcttggtcgcaattcttaaggcgtccaatgtcagat  
aactctgcgcgagtcaggaggagacgtggtgcaaccgggcagatctctcaggctttcatgtgccgccagtggcttcacat  
ttagctcttatgcaatacattgggtcaggcaggctcctggcaagggcttggaaatgggttagcggttacctggcatgatgga  
tctaacaatactacgccgagctctgttatgggtcgattcacaatttctcgagacaattcaaaaaacacactctacctgca  
tatgaactcacttagagcagaggacactggtgtctattactgcccagagcaaaattcggcgagccacagtatttccagc  
actggggacaaggaaccctcgtaacagtatctagtggggcgagggtctggaggaggggggagcgggggaggcggctct  
gatattgttatgaccaatcaccatctttctgagcgc tagtgtcggcgacagggttacaatcacatgccgagcaagcca  
aggaatcaacaattatctcgcatggtatcaacaaaaccagggtatcgccccgaaacttcttatttacgcagcatcaacc  
tgcaaagcggagtctctctagatttggtggcagcggctccgggactgaattcactcttactatttctccttcaacc  
gaagatttcgccacatattactgccagcagcttaagtcatacccccttacttttgcccaggaactaaagttgaaatcaa  
acgggagcggcgaattgaagttatgtatctctctcttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtga  
aagggaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccaaagatcccaaattttgggtgctggtggtg  
gttggtgagtcctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatttctgggtgaggagtaagaggagcag
```

```
gctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggccccaccgcaagcattaccagccctatgccccac
cacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaac
cagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaaaagacgtggccgggaccctgagat
ggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctaca
gtgagattgggatgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaag
gacacctagcagcccttcacatgcaggccctgccccctcgctga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1467</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1467</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atggaattcgggctgtcctggcttttcttggtcgcaattcttaaggcgtccaatgtcagat
aactctgcgcgagtcaggaggagacgtggtgcaaccgggcagatctctcaggctttcatgtgccgccagtggttcacat
ttagctcttatgcaatacattgggtcaggcaggctcctggcaaggccttggaatgggtagcggttacctggcatgatgga
tctaacaatactacgccgagctgtttatgggtcgattcacaatttctcgagacaattcaaaaaacacactctacctgca
tatgaactcacttagagcagaggacactggtgtctattactgcgccagagcaaaattcggcgagccacagtattccagc
actggggacaaggaaccctcgtaacagtatctagtggggggcggagggtctggaggaggggggagcgggggaggcggctct
gatattggttatgaccaatcaccatcttttctgagcgtagtgtcggcgacagggttacaatcacatgccgagcaagcca
aggaatcaacaattatctcgcatggtatcaacaaaaccagggtatcgccccgaaacttcttattttacgcagcatcaacc
tgcaaagcggagttccttctagatttggtggcagcggctccgggactgaattcactcttactatttctccttcaacc
gaagatttcgccacatattactgccagcagcttaagtcatacccttacttttggcccaggaactaaagttgaaatcaa
```

```
acgggcgccgcaattgaagttagtatcctcctccttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtga
aagggaacacctttgtccaagtccccctatttcccggaccttctaagcccaaagatcccaaattttgggtgctgggtggg
ggttggtggagtcttggttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattatcttgggtgaggagtaagaggagcag
gctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccccccgcaagcattaccagccctatgccccac
cacgagcttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaac
cagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaaaagacgtggccggggaccctgagat
ggggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccctaca
gtgagattgggatgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtagcaccaccaag
gacacctacgagcccttcacatgcaggccctgccccctcgctga</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>672</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..672</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q49">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVA ILKGVQCEVQLVESGGDVVQGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHGDSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSSGGG
GSGGGGSGGGSDI VMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGS
TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIKRAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFPGPS
KPKDKPFWLVVVGGVLACYSLLVTVAFI IFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR
SADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH
DGLYQGLSTATKDYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIH
```

```
VFILGCF SAGLPKTEANWVNI SDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQV ISLESGDASIHDTVE
NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>2019</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..2019</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>atggaatttgactgtcatggctttttcttgtcgccatcctgaaaggggtacagtgtgaagt
gcaactggctcgaatctgggggagacgttgtccagcccgggaggtctttgcggttgatgcgcagcttcagggtttactt
tctttcatacgccatccattgggttcggcaagcgcttgtaagggactcgaatgggttgacgtgacctggcatgacgga
tcaacaagtattatgcagaatcagtaatgggcaggtttaccatttcacgcgacaatagcaaaaaatacactttatttgca
catgaattcactcagagccgaagataccggcgctctattattgcccagagcaaaatttggggagccacagtacttccaac
attggggacaaggcactaccgtcaccgtgagttcaggcggggggggatcaggcggaggaggttcaggcggcgggcggcagt
gacatagtgatgactcagagtccttcatTTTTGAGCGCAAGTGTGGGGATAGGGTCACTATAACGTGTAGAGCATCTCA
AGGCATTTCTTATATTGGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGAAAGGCCCAAAGCTCCTTATTTACGCTGCATCAACCC
TGCAATCTGGCGTCCAAGCCGATTCTCTGGGTCTGGAAGCGGCACAGAATTTACCCTGACTATATCATCTCTCCAACCT
GAAGATTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATTGAATTCATACCCGTTACATTCGGCCCTGGAACATAAGTCGACATCAA
GCGGGCGGCCGCAATTGAAGTTATGTATCTCTCTCTTACC TAGACAATGAGAAGAGCAATGGAACCATATCCATGTGA
AAGGGAACACCTTTGTCCAAGTCCCCTATTTCCCGGACCTTCTAAGCCCAAAGATCCCAAATTTGGGTGCTGGTGGTG
GTTGGTGGAGTCTGGCTTGCTATAGCTTGCTAGTAACAGTGGCCTTTATTATTTCTGGGTGAGGAGTAAGAGGAGCAG
GCTCTGCAAGTGTACTACATGAACATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCCCACCCGCAAGCATTACCAGCCCTATGCCCCAC
```

```
cacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgccccgcgtaccagcagggccagaac
cagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttgacaaaagacgtggccgggaccctgagat
gggggaaagccgagaaggaagaaccctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggcctaca
gtgagattgggatgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaag
gacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgcggaccgcagtgactaattatgctctcttgaaattggc
tggagatgttgagagcaatcccgggccccatgcgcattagcaagccccacctgcggagcatcagcatccagtgctacctgt
gcctgctgctgaacagccacttctgaccgaggccggcatccacgtgttcacctgggctgcttcagcgcggactgccc
aagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcgacctgaagaagatcaggaccctgatccagagcatgcacatcgacgc
caccctgtacaccgagagcgcagctgcacccagctgcaaggtgaccgcatgaagtgctttctgctggaactgcaggtga
tcagcctggaaagcggcgcagccagcatccacgacaccgtggagaacctgatcatcctggccaacaacagcctgagcagc
aacggcaacgtgaccgagagcggctgcaaagagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaagagtttctgcagagcct
cgtgcacatcgtgcagatgttcatcaacaccagctga</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="47" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>672</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..672</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q51" >
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVAILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHDGSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGSDIVMTQSPSFLSASVGRVITCRASQGINNYLAWYQKPGIAPKLLIYAASLQSGVPSRFGGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLKSYPFTFGPGTKVEIKRAAIEVMYPPPYLDNEKSNGTI IHVKGKHLCPSPFLFPGPS
```

KPKDPKFWVLVVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSR  
SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGH  
DGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAGDVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIH  
VFILGCFSAGLPKTEANWVNIIDLKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVLSLESGDASIHDTVE  
NLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="48">

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>2019</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>DNA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..2019</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier\_name>mol\_type</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>other DNA</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q52">

<INSDQualifier\_name>organism</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>synthetic construct</INSDQualifier\_value>

<NonEnglishQualifier\_value>合成構築體</NonEnglishQualifier\_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature\_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq\_feature-table>

<INSDSeq\_sequence>atggaattcgggctgtcctggcttttcttggtcgcaattcttaaggcggtccaatgtcagat  
aactctgcgcgagtcaggaggagacgtggtgcaaccgggcagatctctcaggctttcatgtgccgccagtggttcacat  
ttagctcttatgcaatacattgggtcaggcaggctcctggcaagggttggaatgggttagcggttacctggcatgatgga  
tctaacaatactacgccgagctctgttatgggtcgattcacaatttctcgagacaattcaaaaaacacactctacctgca  
tatgaactcacttagagcagaggacactggtgtctattactgcccagagcaaaattcggcgagccacagtatttccagc  
actggggacaaggaaccctcgtaacagtatctagtggggcgagggtctggaggaggggggagcgggggaggcggtct  
gatattgttatgaccaatcaccatctttctgagcgttagtgtcggcgacagggttacaatccatgccgagcaagcca  
aggaatcaacaattatctcgcatggtatcaacaaaaccagggtatcgccccgaaacttcttatttacgcagcatcaacc  
tgcaaagcggagtctcttagatttggtggcagcggctccgggactgaattcactcttactatttctccttcaacc  
gaagatttcgccacatattactgccagcagcttaagtcatacccccttacttttgcccaggaactaaagttgaaatcaa  
acgggcgccgcaattgaagttatgtatctctctcttacctagacaatgagaagagcaatggaaccattatccatgtga

```
aagggaacacctttgtccaagtcccctatttcccggaccttctaagcccaaagatcccaaattttgggtgctgggtggtg
gttggtggagtctctggcttgctatagcttgctagtaacagtggcctttattattttctgggtgaggagtaagaggagcag
gctcctgcacagtgactacatgaacatgactccccgccgccccgggcccccccgcaagcattaccagccctatgccccac
cacgcgacttcgcagcctatcgctcacgcgtgaagttcagcaggagcgcagacgcccccgctaccagcagggccagaac
cagctctataacgagctcaatctaggacgaagagaggagtacgatgttttggacaaaagacgtggccgggaccctgagat
gggggaaagccgagaaggaagaacctcaggaaggcctgtacaatgaactgcagaaagataagatggcggaggccctaca
gtgagattgggatgaaaggcagcgcgggaggggcaaggggcacgatggcctttaccagggtctcagtacagccaccaag
gacacctacgacgcccttcacatgcaggccctgccccctcgcggaccgcagtgactaattatgctctcttgaaattggc
tgagatgttgagagcaatcccgggccccatgctcattagcaagccccacctgcggagcatcagcatccagtgtacctgt
gcctgtgctgaacagccacttctgaccgaggccggcatccacgtgttcatctctgggctgcttcagcgcggactgccc
aagaccgaggccaactgggtgaacgtgatcagcgacctgaagaagatcgaggacctgatccagagcatgcacatcgacgc
cacctgtacaccgagagcagctgcaccccagctgcaaggtgaccgccatgaagtgctttctgctggaactgcaggtga
tcagcctggaaagcggcgacccagcatccacgacaccgtggagaacctgatcatctggccaacaacagcctgagcagc
aacggcaacgtgaccgagagcggctgcaagagtgcgaggaactggaagagaagaacatcaaagagtttctgcagagctt
cgtgcacatcgtgcagatgttcatcaacaccagctga</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="49" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>872</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..872</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q53" >
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVA ILKGVQCQITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGK
GLEWVAVTWHGDGNSNKYYAESVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGLVTVSSGGG
GSGGGGSGGGGSDI VMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQKPKGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSG
TEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGGQTKVDIKRTVTVSSQDPAEPKSPDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKKDPKFWL VVVGGVLACYSLLVTVAFIIFWVRSKRSRL
LHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRSRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRRGRDPPEMG
GKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPRGPQCTNYALLKLAG
DVESNPGPMRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCF SAGLPKTEANWVNI SDLKKIEDLIQSMHIDAT
LYTESDVHPSCKVTAMKCFLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFV
HIVQMFINTS</INSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>2619</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..2619</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q54">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDSeq_sequence>atggaattcggattgtcatggttgttctctgctcgcaattctcaaggcgtgcagtgccaaat
tactcttcgagagtccggcggagatgtggtacagccagggagaagcctgagactctctgtgcagcaagcggatttacct
ttcttcttacgctatccactgggttagacaggctcccggtaagggactggaatgggtcgcagtaacatggcagcagcgt
tcaaataagtactacgcagagtcagtcattggaaggtttactatttcacgggacaattctaagaacacactctacctgca

```



```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q55">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEFGLSWLFLVAILKGVQC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggaattcggattgtcatggttggttcctcgtcgcgaattctcaagggcgtgcagtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 53" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q57">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QCTNYALLKLAGDVESNPGP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 54" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q58">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSKYYAE
SVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS
CDKTHCTPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagatcactttaaggagagcggaggcgatgtggtgcagcccggtcgttctttaagactgag
ctgtgccgcccagcggcttcaccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggttagagtggg
tggtgtgacttggcacgacggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttcaccatctctcgtgacaac
agcaagaacactttatatttacacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagtt
cggcgagccccagtacttccagcactggggccaaggtacactggtgaccgtgtccagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1347</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1347</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cagatcactttaaggagagcggaggcgatgtggtgcagcccggtcgttctttaagactgag
ctgtgccgcccagcggcttcaccttcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggttagagtggg
tggtgtgacttggcacgacggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttcaccatctctcgtgacaac
agcaagaacactttatatttacacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagtt
cggcgagccccagtacttccagcactggggccaaggtacactggtgaccgtgtccagcgttagcaccaagggcccatcgg
tcttccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc

```

```
gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttccccggctgtcctacagtcctcagg  
acttactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca  
agcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaattcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagca  
cctgaactcctggggggaccgtcagtccttcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctccccggaccctga  
ggtcacatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc  
ataatgccaaagacaaagccgcgaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag  
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaa  
agccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtataacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc  
tgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactac  
aagaccagcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca  
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcccgtccc  
cgggt</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="57" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q61">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGD VVQPGRSLRLS CAASGFT FSSYA IHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAE  
SVMGRFTISRDN SKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT  
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKS  
CDKTHTCPPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
```

```
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggtgcagttagtggagagcggaggcgatgtggtgcagcccggtcgttctttaagactgag
ctgtgccgcccagcggcttcacctcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggttagagtggg
tggctgtgacttggcagcagcggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgttcaccatctctcgtgacaac
agcaagaacactttatatttacacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagtt
cggcgagccccagtacttccagcactggggccaaggtacaaccgtgaccgtgtccagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1347</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1347</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagttagtggagagcggaggcgatgtggtgcagcccggtcgttctttaagactgag
ctgtgccgcccagcggcttcacctcagcagctacgccatccactgggtgagacaagctcccggtaaaggttagagtggg
tggtgtgacttggcagcagcggctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggtcgtttcaccatctctcgtgacaac
agcaagaacactttatatttacacatgaactctttaagggccgaggacaccggcgtgtactactgcgccagagccaagtt
cggcgagccccagtacttccagcactggggccaaggtacaaccgtgaccgtgtccagcgttagcaccaagggcccatcgg
tcttccccctggcaccctctccaagagcaccctcgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttcccc
gaaccggtgacgggtgctggaactcaggcgccttgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcagg
actctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcaca
agcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagca
cctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccctga
ggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaa
agccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtataccctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcc
tgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactac
aagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctcccctgtccc
cgggt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>agctacgccatccac</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q65">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gtgacttggcagcagcgctccaacaagtactatgccgagagcgtgatgggt</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gccaaagttcggcgagccccagtacttccagcac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q67">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgaccagagccccagctttctgagcgccagcgtgggcgatcgtgtgaccat
cacttgtcgtgccagccaaggtatcagcagctatttagcttgggtaccagcagaagccccggcaaggcccccaagctgctga
tctacgccccagcactttacagagcggcgtgccttctcgtttttctggcagcggctctggcaccgagttcactttaacc
atcagctctttacagcccaggacttcgccacctattactgccagcagctgaactcctacccttggaccttcggccaagg
taccaaggtggacatcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDQualifier id="q68">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtgccagccaaggtatcagcagctatttagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q69">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gccgccagcactttacagagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q70">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcagctgaactcctacccttgacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q71">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgacccagagccctagctttttaagcgccagcgtgggcgacagagtgaccat
cacttgtcgtgccagccaaggtatcaacaactatttagcttgggtaccagcagaagcccgggtatcgcccccaagctgctga
tctacgccgccagcacactgcagagcggcgtgccttagcagatttgggtggcagcggctctggcacagagttcactttaacc
atcagctctttacagcccaggacttcgccacctactactgccagcagctgaagagctacccttcaccttcggccccgg
caccaaggtggagatcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q72">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtgccagccaaggtatcaacaactatttagct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccgccagcacactgcagagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q74">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcagctgaagagctacccttcacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q75">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgaccagagccctagctttttaagcgccagcgtgggcgacagagtgaccat
    cacttgtcgtgccagccaaggtatcagcagctatttagcttggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctga
    tctacgccgcccagcactttacagagcggagtgcctagcagattcagcggcagcggctccggcaccgagttcactttaacc
    atcagctctttacagcccaggacttcgccacctactactgccagcagctgaacagctacccttcaccttcggccccgg
    caccaaggtggacatcaag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">

```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q76">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagcagctgaacagctacccttcacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q77">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLNSYPWTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGDRTITCRASQGINNYLAWYQQKPGIAPKLLIYAASLQSGVPSRF
GGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQQLKSYPTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q79">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQKPKGKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQQLNSYPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgaccagagccccagctttctgagcgccagcgtgggcatcgtgtgaccat
cacttgtcgtgccagccaaggtatcagcagctatttagcttgggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctga
tctacgccgccagcactttacagagcggcgtgccttctcgtttttctggcagcggctctggcaccgagttcactttaacc
atcagctctttacagcccaggacttcgccacctattactgccagcagctgaactcctacccttggaccttcggccaagg
taccaaggtggacatcaagcgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgcctctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcgccgtcacaaga
gcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q81">

```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgaccagagccctagctttttaagcgccagcgtgggacagagtgaccat
cacttgtcgtgccagccaaggtatcaacaactattagcttgggtaccagcagaagcccggatcgcaccaagctgctga
tctacgccgccagcacactgcagagcggcgtgccttagcagatttgggtggcagcggctctggcacagagttcactttaacc
atcagctctttacagcccaggacttcgccacctactactgccagcagctgaagagctaccccttcaccttcggccccgg
caccaaggtggagatcaagcgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgctcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcacctgacgct
gagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcgccgtcacaaga
gcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q82">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgacccagagccctagctttttaagcgccagcgtggggcgacagagtgaccat
cacttgtcgtgccagccaaggtatcagcagctatcttagcttgggtaccagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctga
tctacgccgccagcactttacagagcggagtgccttagcagattcagcggcagcggctccggcaccgagttcactttaacc
atcagctctttacagcccaggacttcgccacctactactgccagcagctgaacagctaccccttcaccttcggccccgg
caccaaggtggacatcaagcgtacggtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctg
gaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctc
caatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgct
gagcaaagcagactacgagaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcgccgtcacaaga
gcttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q83">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQGIXXYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQLXSYPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q85">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggagggggcggtagcggagggggaggatctgggggtgggggctcc</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggggggggggggagcggagggggggggagtgtgtggggggtcaggagggggaggaagt</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>72</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..72</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gggggaggggatcaggaggcgggtgggagcgggggaggtggatccggtggagggtcaggagg
tggagggtcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>87</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..87</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q88">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```



```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>242</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..242</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q90">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYA IHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAE
SVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVYYCARAKFGEPQYFQHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQS
PSFLSASVGDRVTITCRASQGINNYLAWYQKPGIAPKLLIYAASTLQSGVPSRFGGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY
CQQLKSYPFTFGPGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>242</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..242</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q91">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QITLRESGGDVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYAIHWVRQAPGKGLEWVAVTWHDGSNKYYAE
SVMGRFTISRDNKNTLYLHMNSLRAEDTGVIYCARAKFGEPQYFQHWGQGLVTVSSGGGGSGGGGSDIVMTQS
PSFLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYY
CQQLNSYPWTFGGTKVDIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種 B 細胞成熟抗原(BCMA)抗體或其抗原結合片段，其包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含三個重鏈互補區(HCDR)，其中 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2 包含 VTWHDGGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)。

【請求項2】 如請求項 1 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段以大於 0 nM 且小於 150 nM 之  $K_D$  結合 BCMA。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段以大於 1 pM 且小於 10 nM 之  $K_D$  結合 BCMA。

【請求項4】 如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段以 0.05  $\mu\text{g/ml}$  至 0.5  $\mu\text{g/ml}$  之間的 EC50 結合人類細胞上呈遞的 BCMA。

【請求項5】 如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)。

【請求項6】 如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中該 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，並且該 LCDR3 包含 QQLNSYPWT (SEQ ID NO: 14)。

【請求項7】 如請求項 1 至 5 中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中該 LCDR1 包含 RASQGINNYLA (SEQ ID NO: 6)，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO:

7)，並且該 LCDR3 包含 QQLKSY PFT (SEQ ID NO: 8)。

【請求項8】如請求項 1 至 5 中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段包含三個輕鏈可變區(LCDR)，其中該 LCDR1 包含 RASQGISSYLA (SEQ ID NO: 11)，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，並且該 LCDR3 包含 QQLNSY PFT (SEQ ID NO: 12)。

【請求項9】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段係包含 IgG 恆定區之抗體。

【請求項10】一種 B 細胞成熟抗原(BCMA)抗體或其抗原結合片段，其包含三個 LCDR，其中，

LCDR1 包含 RASQGIX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>YLA (SEQ ID NO: 79)，

LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，且/或

LCDR3 包含 QQLX<sub>3</sub>SYPX<sub>4</sub>T (SEQ ID NO: 80)；

其中，X<sub>1</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>2</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>3</sub> 選自 N 或 K；且/或

X<sub>4</sub> 選自 F 或 W。

【請求項11】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含重鏈可變區(VH)，該 VH 包含 SEQ ID NO: 9。

【請求項12】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含 VH 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 9 至少 95%一致。

【請求項13】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含重鏈可變區(VH)，該 VH 包含 SEQ ID NO: 1。

【請求項14】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含 VH 序列，該 VH 序列與 SEQ ID NO: 1 至少 95%一致。

【請求項15】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含輕鏈可變區(VL)，該 VL 包含 SEQ ID NO: 5、10 或 13。

【請求項16】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體，其中該抗體或該抗原結合片段包含 VL 序列，該 VL 序列與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 至少 90%一致。

【請求項17】如前述請求項中任一項所述之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 BCMA 抗體或其片段選自由以下組成之群組：IgA 抗體、IgG 抗體、IgE 抗體、IgM 抗體、雙-或多特异性抗體、Fab 片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、Fd'片段、Fd 片段、分離的 CDR 或其組；單鏈可變片段(scFv)、多肽-Fc 融合體、單結構域抗體、駱駝抗體；掩蔽抗體、小模組免疫醫藥(Small Modular ImmunoPharmaceutical, 「SMIPs™」)、單鏈、串聯雙價抗體、VHH、抗運載蛋白、奈米抗體、微小抗體、BiTE、錨蛋白重複蛋白、DARPIN、Avimer、DART、TCR 樣抗體、阿德耐汀、人泛蛋白、穿膜抗體(Trans-body)；親和體、TrimerX、MicroProtein、Fynomer、Centyrin；及 KALBITOR。

【請求項18】如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該 BCMA 抗體或其片段係單鏈可變片段(scFv)。

【請求項19】如請求項 18 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該結合 BCMA 之 scFv 包含連接子序列。

【請求項20】如請求項 19 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該結合 BCMA 之 scFv 包含選自 SEQ ID NO: 15-18 之連接子。

【請求項21】 如請求項 18 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該結合 BCMA 之 scFv 包含信號肽。

【請求項22】 如請求項 18 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該結合 BCMA 之 scFv 包含選自由 SEQ ID NO: 85-87 組成之群的序列。

【請求項23】 如請求項 22 所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段，其中該結合 BCMA 之 scFv 包含與 SEQ ID NO: 85、86 或 87 至少 80%一致之序列。

【請求項24】 一種與抗體或抗原結合片段競爭的 BCMA 抗體或其抗原結合片段，該抗體或抗原結合片段包含：

重鏈可變區，該重鏈可變區包含三個重鏈互補區(HCDR)，其中 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2 包含 VTWHDGGSNKYYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)。

【請求項25】 一種與抗體或抗原結合片段競爭的 BCMA 抗體或其抗原結合片段，該抗體或抗原結合片段包含三個 LCDR，其中，

LCDR1 包含 RASQGIX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>YLA (SEQ ID NO: 79)，

LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)，且/或

LCDR3 包含 QQLX<sub>3</sub>SYPX<sub>4</sub>T (SEQ ID NO: 80)；

其中，X<sub>1</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>2</sub> 選自 S 或 N；

X<sub>3</sub> 選自 N 或 K；且/或

X<sub>4</sub> 選自 F 或 W。

【請求項26】 一種治療癌症之方法，該方法包括向需要治療的個體投予如前述請求項中任一項所述之 BCMA 抗體或其抗原結合片段。

【請求項27】 如請求項 26 所述之方法，其中該癌症係免疫細胞惡性腫瘤，例如白血病、淋巴瘤或骨髓瘤。

【請求項28】 一種包含 BCMA 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該 BCMA 抗體或其抗原結合片段包含：

重鏈可變區，該重鏈可變區包含三個重鏈互補區(HCDR)，其中 HCDR1 包含 SYAIH (SEQ ID NO: 2)，HCDR2 包含 VTWHDGSKNYAESVMG (SEQ ID NO: 3)，並且 HCDR3 包含 AKFGEPQYFQH (SEQ ID NO: 4)。

【請求項29】 一種包含 BCMA 抗體或其抗原結合片段及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物，其中該 BCMA 抗體或其片段包含：

輕鏈可變互補決定區(LCDR) 2，該 LCDR2 包含 AASTLQS (SEQ ID NO: 7)。

【請求項30】 一種編碼嵌合抗原受體(CAR)之多核苷酸，該 CAR 包含特異性結合 B 細胞成熟抗原(BCMA)之抗原結合分子、CD28 鉸鏈區、跨膜域及一或多個細胞內細胞信號傳導域。

【請求項31】 如請求項 30 所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含：

(a) 重鏈可變區(VH)互補決定區(CDR) 1，該 VH CDR1 包含 SEQ ID NO: 2；

(b) VH CDR2，該 VH CDR2 包含 SEQ ID NO: 3；及

(c) VH CDR3，該 VH CDR3 包含 SEQ ID NO: 4。

【請求項32】 如請求項 31 所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含：

(a) 輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR) 1，該 VL CDR1 包含 SEQ ID NO: 6；

(b) VL CDR2，該 VL CDR2 包含 SEQ ID NO: 7；及

(c) VL CDR3，該 VL CDR3 包含 SEQ ID NO: 8。

【請求項33】 如請求項 32 所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含：

(a) 輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR) 1，該 VL CDR1 包含 SEQ ID NO: 11，

(b) VL CDR2，該 VL CDR2 包含 SEQ ID NO: 7，及

(c) VL CDR3，該 VL CDR3 包含 SEQ ID NO: 12。

【請求項34】 如請求項 31 所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含：

(a) 輕鏈可變區(VL)互補決定區(CDR) 1，該 VL CDR1 包含 SEQ ID NO: 11，

(b) VL CDR2，該 VL CDR2 包含 SEQ ID NO: 7，及

(c) VL CDR3，該 VL CDR3 包含 SEQ ID NO: 14。

【請求項35】 如請求項 30 至 34 中任一項所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含與 SEQ ID NO: 1 或 9 至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【請求項36】 如請求項 30 至 35 中任一項所述之多核苷酸，其中該特異性結合 BCMA 之抗原結合分子包含與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 中之任一者至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【請求項37】 如前述請求項中任一項所述之多核苷酸，其中該抗原結合片段選自由以下組成之群：Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、Fv 片段或單鏈可變片段(scFv)。

【請求項38】 如請求項 30 至 37 中任一項所述之多核苷酸，其中該抗原結合分子包含 scFv。

【請求項39】如請求項 30 至 38 中任一項所述之多核苷酸，其中該 VH 及該 VL 藉由連接子連接。

【請求項40】如請求項 39 所述之多核苷酸，其中該連接子包含約 50 個胺基酸至約 2 個胺基酸。

【請求項41】如請求項 39 所述之多核苷酸，其中該連接子包含與 SEQ ID NO: 15-18 至少 75%、至少 85%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%或 100%一致之胺基酸序列。

【請求項42】如請求項 30 至 41 中任一項所述之多核苷酸，其中該抗原結合分子以小於約  $1 \times 10^{-6}$  M、小於約  $1 \times 10^{-7}$  M、小於約  $1 \times 10^{-8}$  M 或小於約  $1 \times 10^{-9}$  M 之  $K_D$  結合 BCMA。

【請求項43】如請求項 30 至 42 中任一項所述之多核苷酸，其中該跨膜域係以下之跨膜域：CD28、CD3 $\zeta$ 、CD3 $\epsilon$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD 16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD 134、CD137、CD154、ICOS/CD278、GITR/CD357、NKG2D 或其任何組合。

【請求項44】如請求項 43 所述之多核苷酸，其中該跨膜域係 CD28 跨膜域。

【請求項45】如請求項 30 至 44 中任一項所述之多核苷酸，其中該鉸鏈區包含與 SEQ ID NO: 56 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【請求項46】如請求項 30 至 45 中任一項所述之多核苷酸，其進一步包含共刺激區。

【請求項47】如請求項 46 所述之多核苷酸，其中該共刺激區係以下之信號

傳導區：CD28、OX-40、4-1BB/CD137、CD2、CD7、CD27、CD30、CD40、程式化死亡-1 (PD-1)、可誘導 T 細胞共刺激因子(ICOS)、CD8  $\gamma$ 、CD3  $\delta$ 、CD3  $\epsilon$ 、CD247、CD276 (B7-H3)、LIGHT (腫瘤壞死因子超家族成員 14；TNFSF1.4)、NKG2C、Ig  $\alpha$  (CD79a)、Fc  $\gamma$  受體、MHC I 類分子、TNF 受體蛋白、免疫球蛋白樣蛋白、細胞介素受體、整聯蛋白、信號傳導淋巴球性活化分子(SLAM 蛋白)、活化 NK 細胞受體、BTLA、Toll 配體受體、ICAM-1、B7-H3、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、LIGHT、HVEM (LIGHTR)、KIRDS2、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、NKp44、NKp30、NKp46、CD 19、CD4、CD8 $\alpha$ 、CD8 $\beta$ 、11.2  $\beta$ 、IL2R  $\gamma$ 、IL7R  $\alpha$ 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、ITGAE、CD103、ITGAL、LFA-1、ITGAM、ITGAX、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、NKG2D、TNFR2、TRANCE RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244, 2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRT AM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CDIOO (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A, Lyl08)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD 162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、CD 19a、特異性結合 CD83 之配體或其任何組合。

**【請求項48】** 如請求項 30 至 47 中任一項所述之多核苷酸，其中該共刺激區包含與 SEQ ID NO: 28 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

**【請求項49】** 如請求項 30 至 48 中任一項所述之多核苷酸，其進一步包含活化域。

**【請求項50】** 如請求項 49 所述之多核苷酸，其中該活化域係 CD3 $\zeta$  域。

【請求項51】 如請求項 49 或 50 所述之多核苷酸，其中該活化域包含與 SEQ ID NO: 30 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 7、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【請求項52】 如請求項 30 至 51 中任一項所述之多核苷酸，其進一步包含自殺基因。

【請求項53】 如請求項 52 所述之多核苷酸，其中該自殺基因選自利妥昔單抗、iCaspase 9、單純疱疹病毒-胸苷激酶(HSV-tk)及更昔洛韋、阿昔洛韋或 FIAU；氧化還原酶及放線菌酮；胞嘧啶去胺酶及 5-氟胞嘧啶；胸苷激酶胸苷酸激酶 (Tdk::Tmk)。

【請求項54】 如請求項 52 至 53 中任一項所述之多核苷酸，其中該自殺基因係 iCaspase9。

【請求項55】 如請求項 30 至 54 中任一項所述之多核苷酸，其進一步包含細胞介素。

【請求項56】 如請求項 55 所述之多核苷酸，其中該細胞介素選自 IL-7、IL-12、IL-15、IL-18 或 IL-21。

【請求項57】 如請求項 55 至 56 中任一項所述之多核苷酸，其中該細胞介素係 IL-15。

【請求項58】 如請求項 57 所述之多核苷酸，其中 IL-15 之胺基酸序列包含 SEQ ID NO: 23。

【請求項59】 如請求項 30 至 58 中任一項所述之多核苷酸，其中該 CAR 包含與 SEQ ID NO: 19-21 至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 7、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致之胺基酸序列。

【請求項60】 一種載體，其包含如請求項 59 所述之多核苷酸。

【請求項61】 如請求項 60 所述之載體，其係反轉錄病毒載體、DNA 載體、質體、RNA 載體、腺病毒載體、腺病毒相關載體、慢病毒載體或其任何組合。

【請求項62】 一種 CAR，其由如請求項 30 至 59 中任一項所述之多核苷酸編碼。

【請求項63】 一種細胞，其包含如請求項 30 至 59 中任一項所述之多核苷酸、如請求項 60 至 61 中任一項之載體、如請求項 62 之 CAR，或其任何組合。

【請求項64】 如請求項 63 所述之細胞，其中該細胞係免疫細胞。

【請求項65】 如請求項 63 至 64 中任一項所述之細胞，其中該細胞係 NK 細胞、T 細胞或腫瘤浸潤淋巴球(TIL)、iNKT 細胞、B 細胞、巨噬細胞、樹突細胞或其混合物。

【請求項66】 一種組合物，其包含如請求項 30 至 59 中任一項所述之多核苷酸、如請求項 60 至 61 中任一項所述之載體、如請求項 62 所述之 CAR 或如請求項 63 至 65 中任一項所述之細胞。

【請求項67】 一個免疫細胞群，其包含如請求項 63 至 66 中任一項所述之細胞。

【請求項68】 一種治療個體癌症之方法，其包括向個體投予治療有效量的如請求項 66 所述之組合物的步驟。

【請求項69】 如請求項 68 所述之方法，其進一步包括向個體提供有效量之額外療法之步驟。

【請求項70】 如請求項 68 所述之方法，其中該額外療法包含手術、輻射、基因療法、免疫療法或激素療法。

**【請求項71】** 如請求項 68 至 70 中任一項所述之方法，其中藉由輸注、注射、靜脈內、動脈內、腹膜內、氣管內、瘤內、肌內、內視鏡下、病灶內、顱內、經皮、皮下、局部、藉由灌注、在腫瘤微環境中或其組合向個體投予含有該多核苷酸之細胞或含有該載體之細胞。

**【請求項72】** 如請求項 68 至 71 中任一項所述之方法，其中該癌症選自多發性骨髓瘤、淋巴瘤及/或白血病。

**【請求項73】** 一種 NK 細胞，其包含編碼 CAR 之多核苷酸，該 CAR 包含：

(a) 特異性結合 BCMA 之抗原結合分子，其包含

重鏈可變區(VH)，該 VH 與 SEQ ID NO: 1 或 9 至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致，及

輕鏈可變區(VL)，該 VL 與 SEQ ID NO: 5、10 或 13 中之任一者至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、至少約 99%或約 100%一致；

(b) CD28 鉸鏈區；

(c) 跨膜域；及

(d) 一或多個細胞內細胞信號傳導域。

**【請求項74】** 一種編碼結合 BCMA 之 CAR 的多核苷酸，其包含：

(a) CD28 鉸鏈，

(b) 跨膜域，

(c) 共刺激域，及

(d) IL-15 細胞介素。

**【請求項75】** 一種 NK 細胞，其包含如請求項 74 所述之多核苷酸。

**【請求項76】** 一種具有編碼嵌合抗原受體(CAR)之多核苷酸的免疫細胞，其

中該 CAR 包含：

- (a) 抗原結合域，
- (b) CD28 鉸鏈，及
- (c) CD28 跨膜域。

【請求項77】 如請求項 76 所述之免疫細胞，其中該細胞包含與腫瘤細胞上表現之 BCMA 結合之 CAR。

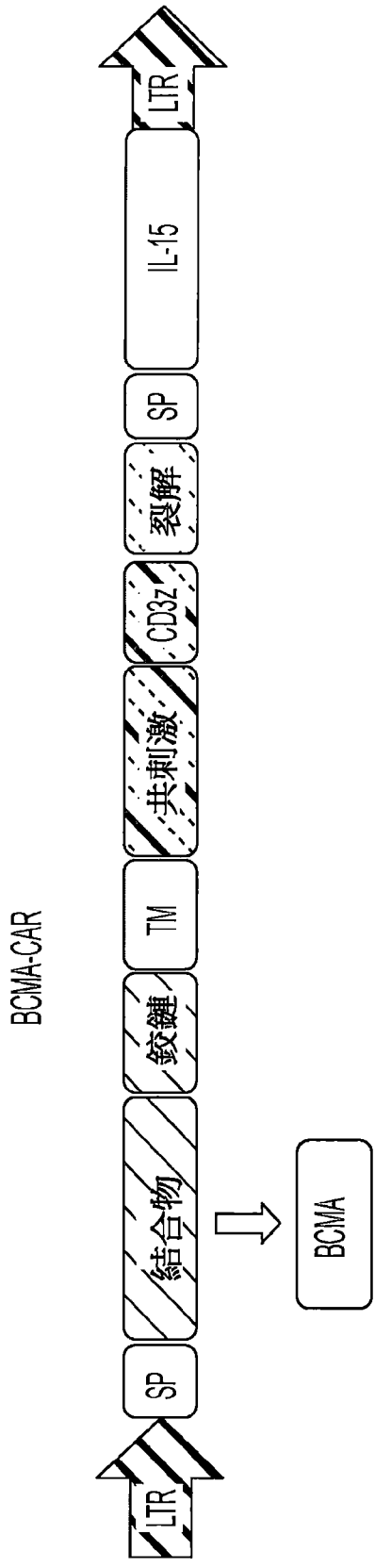
【請求項78】 一種多核苷酸，其包含編碼如請求項 1 至 25 中任一項所述之抗 BCMA 抗體或其抗原結合片段之核苷酸序列。

【請求項79】 如請求項 78 所述之多核苷酸，其包含至少一種化學修飾。

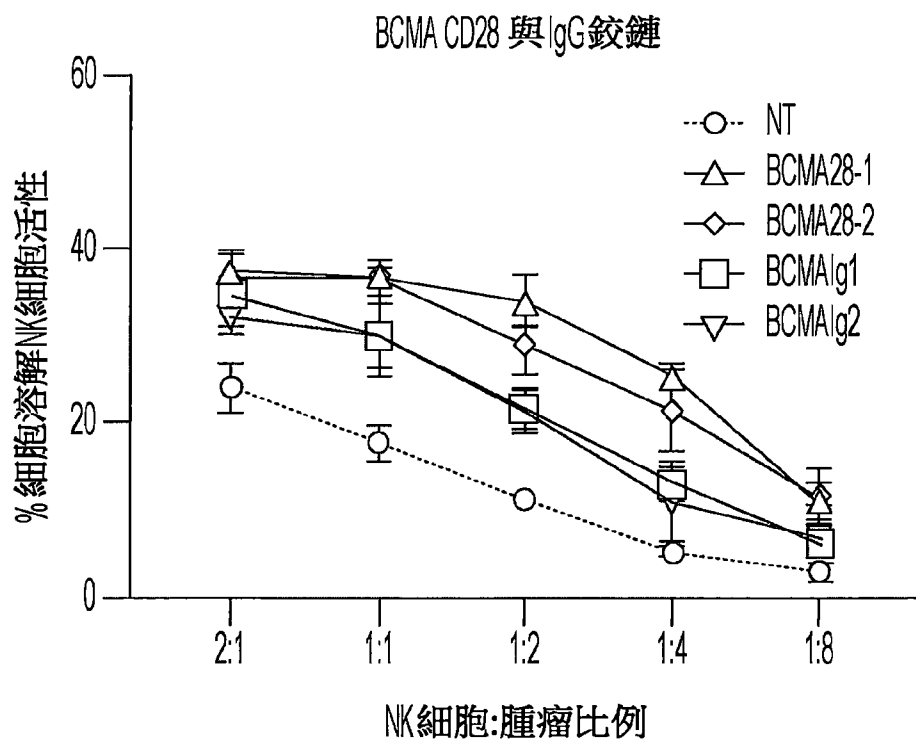
【請求項80】 如請求項 78 所述之多核苷酸，其中該多核苷酸包含選自由以下組成之群的核苷酸序列：SEQ ID No: 55-56、58-59、63、67、71 及 76-78。

【請求項81】 一種表現結合 BCMA 之如請求項 62 所述之 CAR 的 NK 細胞。

【發明圖式】



【圖1】



【圖 2】



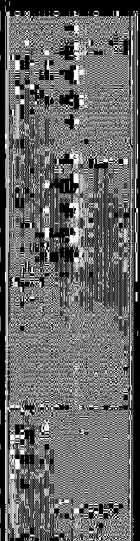
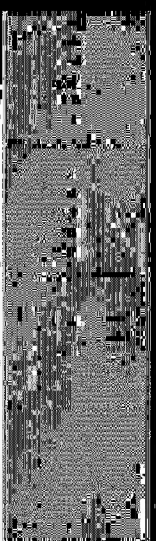
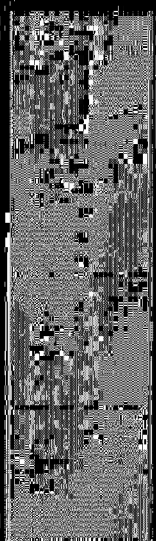
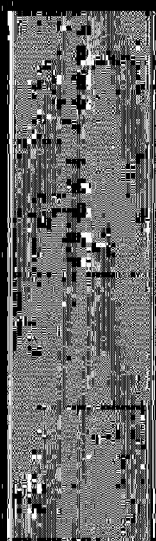
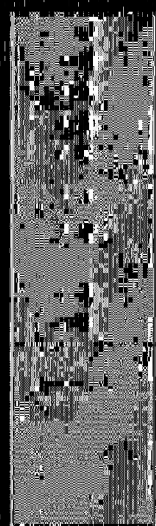
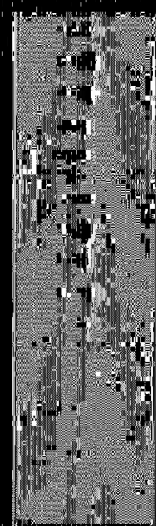
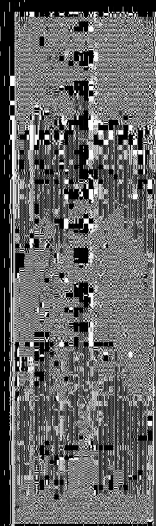
30128 30128  
M

30128 30128  
M

30128 30128  
F

30128 30128  
F

30128 30128  
F



第1天

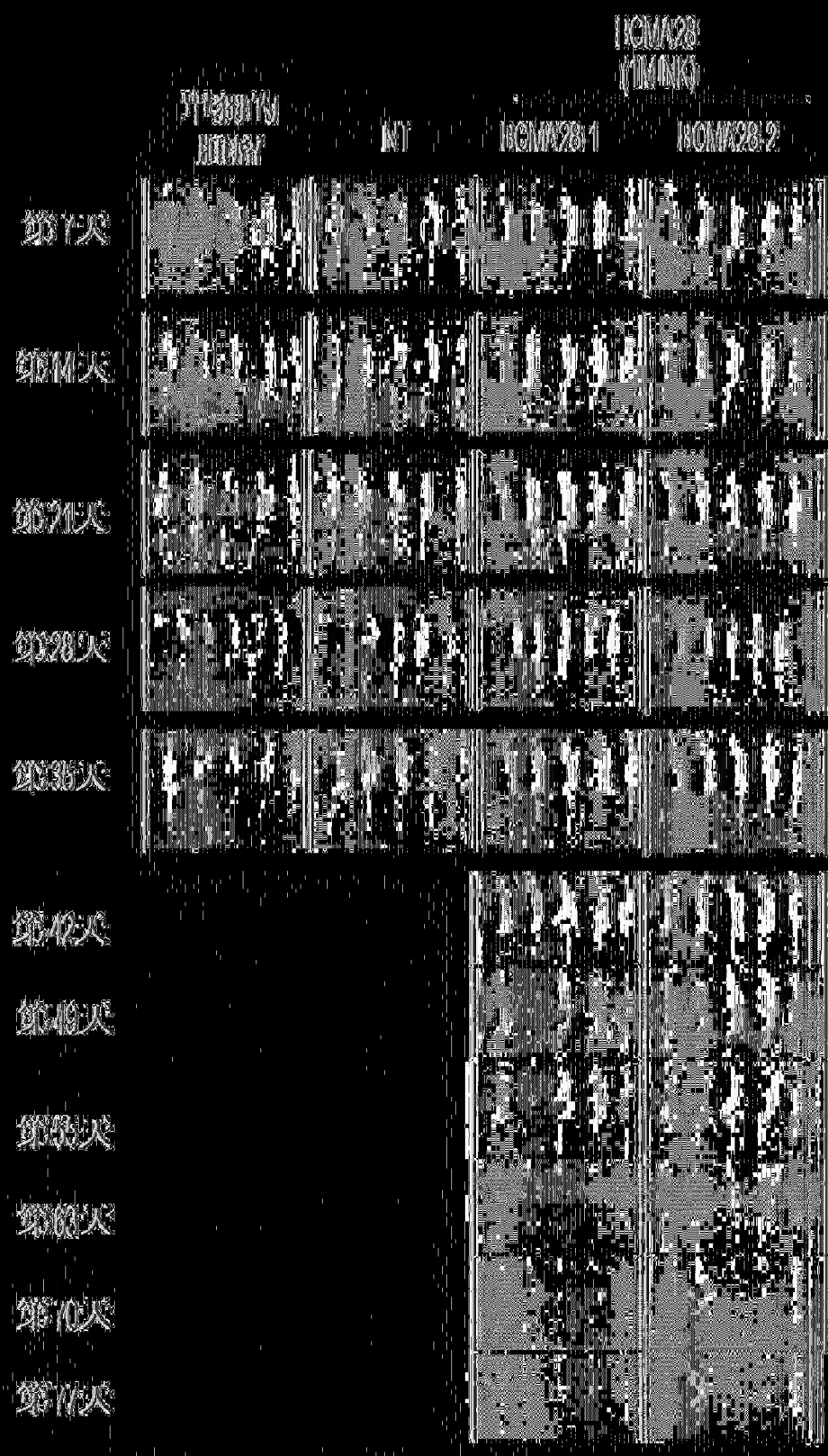
第2天

第3天

第4天

第5天

10/11



\* 與原標本之生長情形之對比 \*

(圖 5)

301782

EM

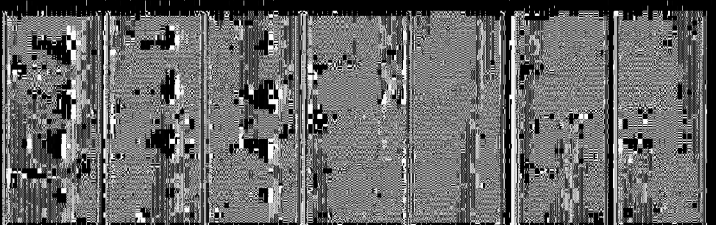
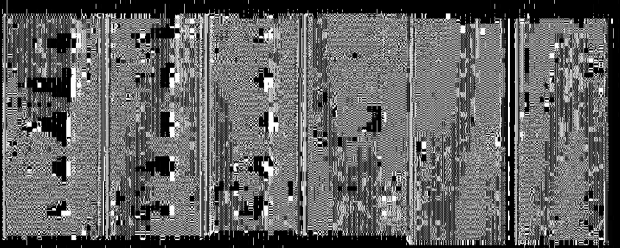
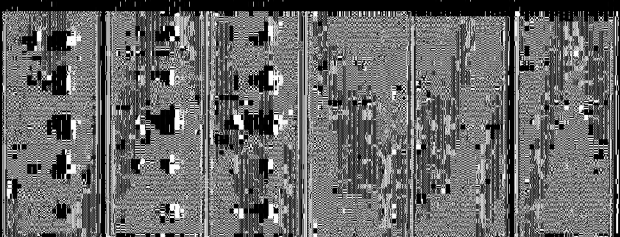
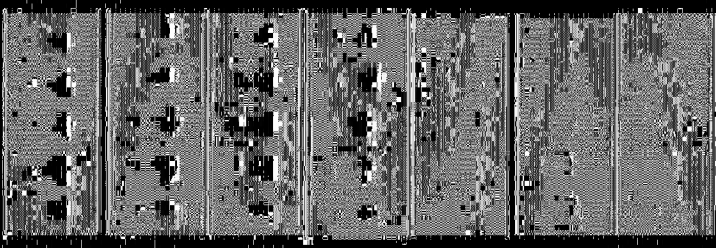
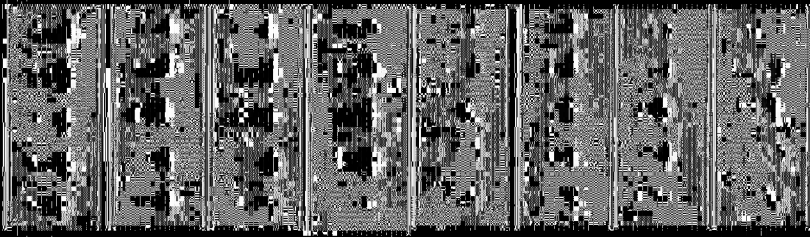
37

4

37

4

301782

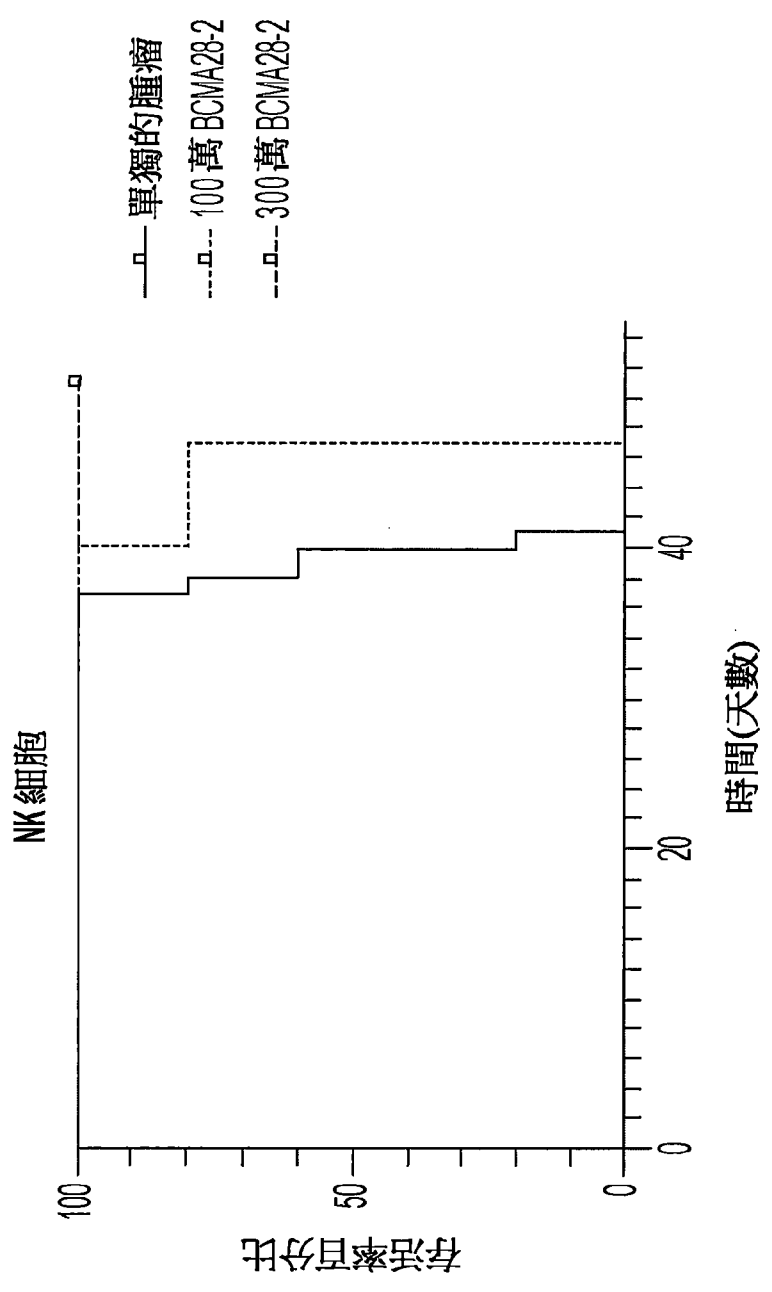


第一天  
第二天  
第三天  
第四天  
第五天  
第六天  
第七天  
第八天

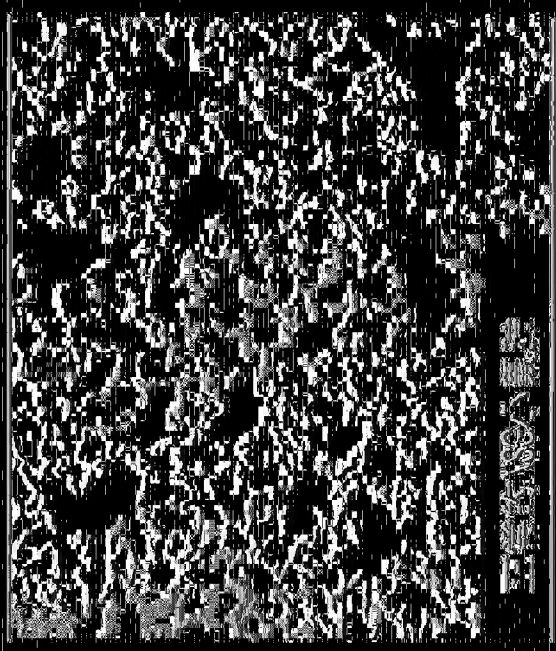
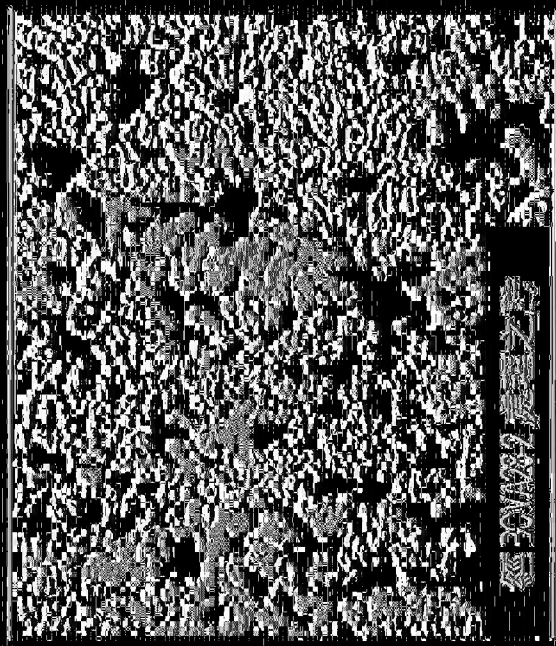
第 一 天  
第 二 天  
第 三 天  
第 四 天  
第 五 天  
第 六 天  
第 七 天  
第 八 天

第 一 天  
第 二 天  
第 三 天  
第 四 天  
第 五 天  
第 六 天  
第 七 天  
第 八 天

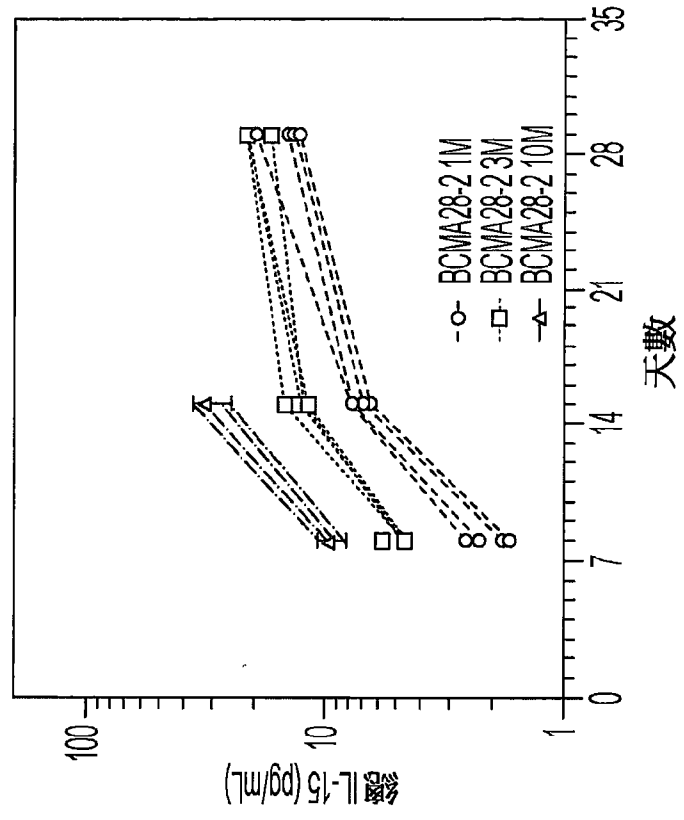




【圖 7】

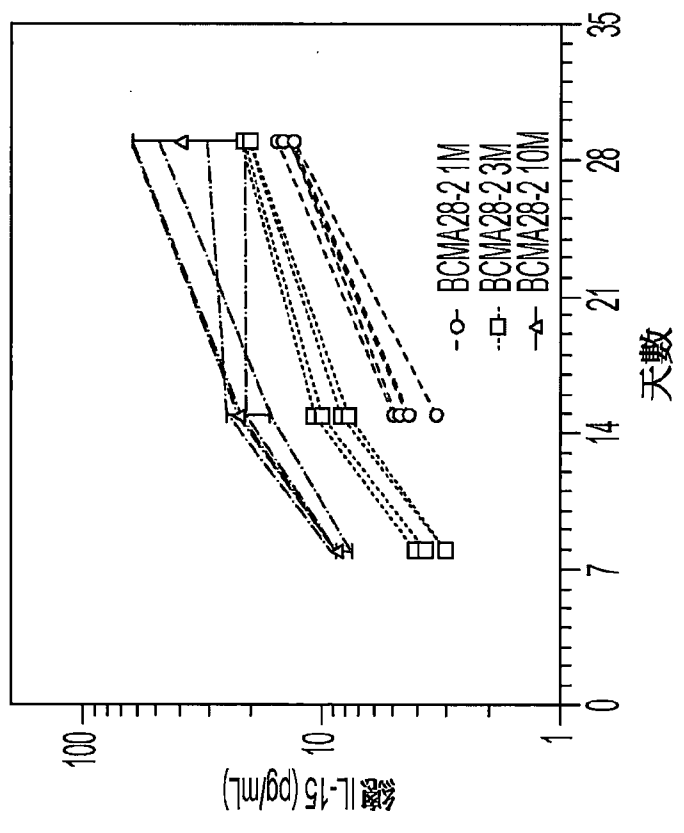


BCMA28-2

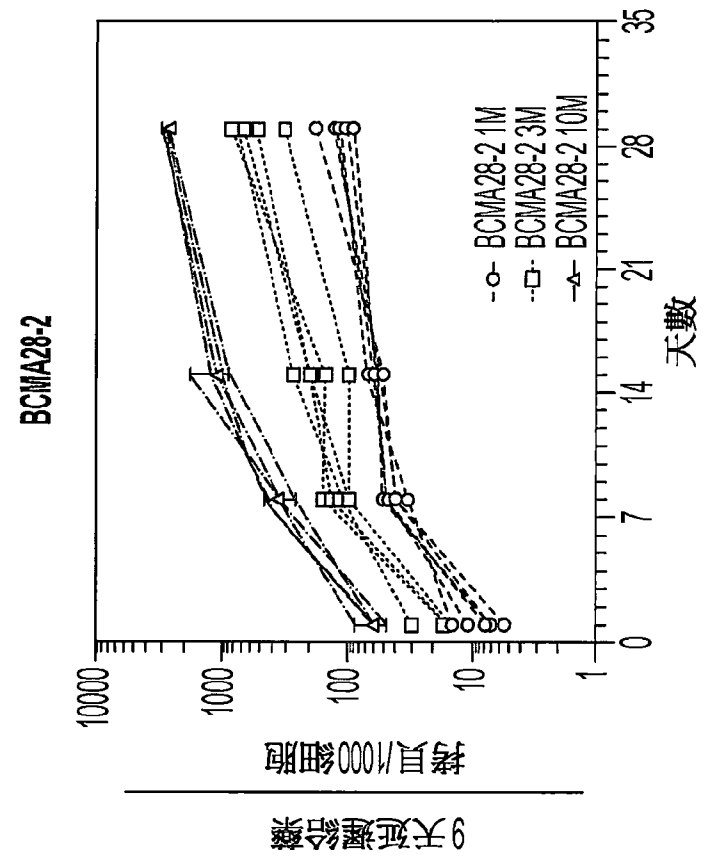


【圖 9A】

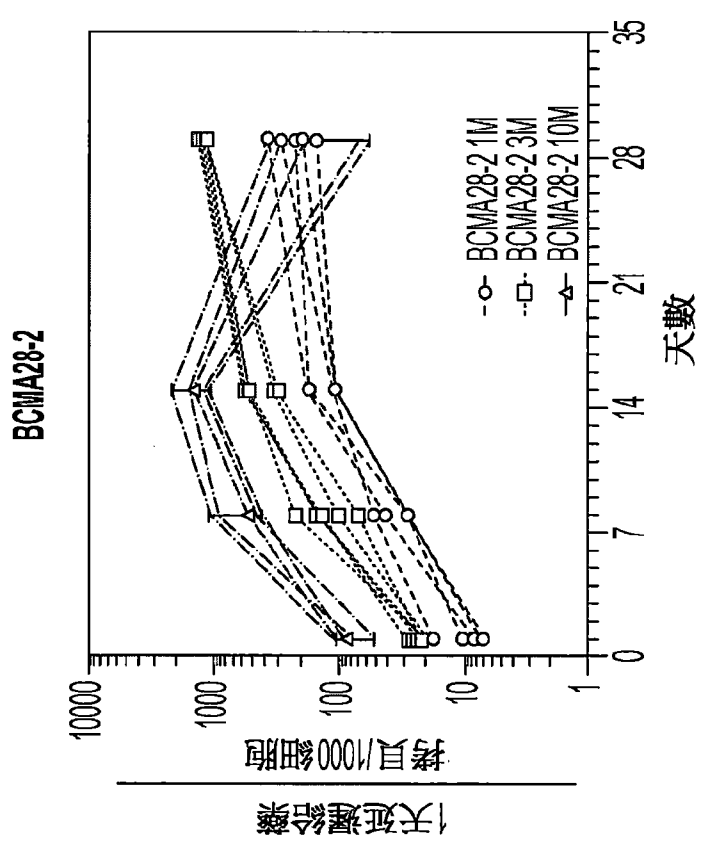
BCMA28-2



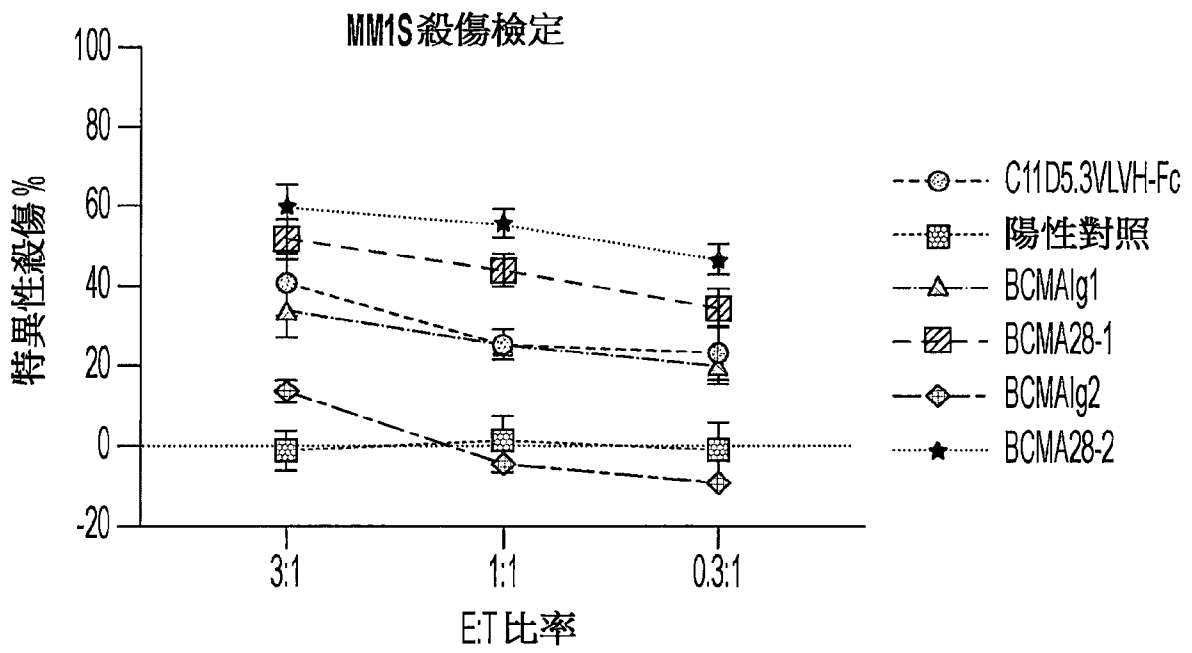
【圖 9B】



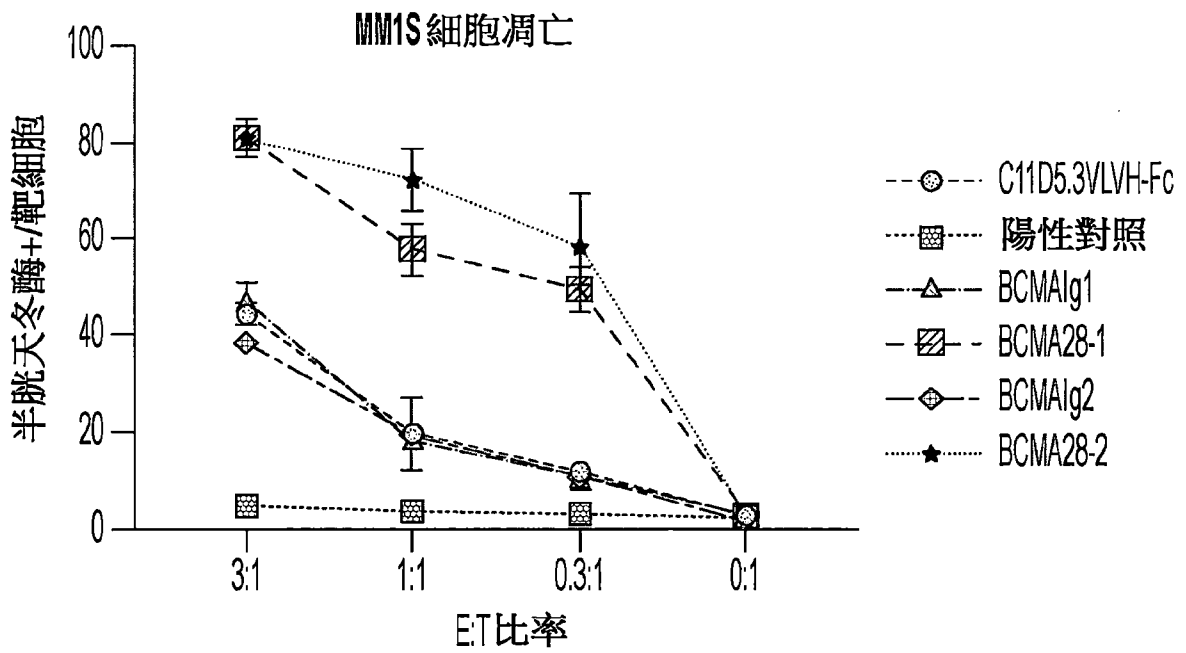
【圖 9C】



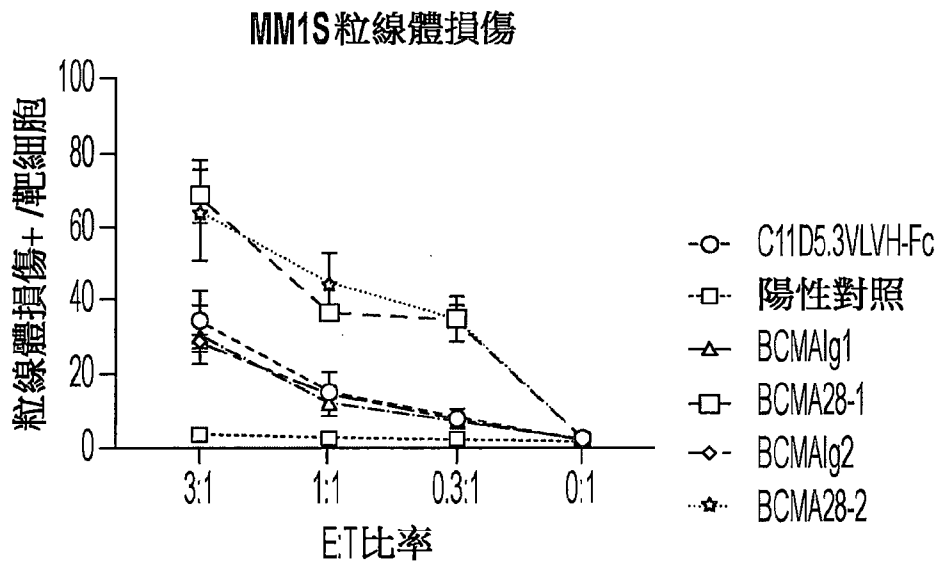
【圖 9D】



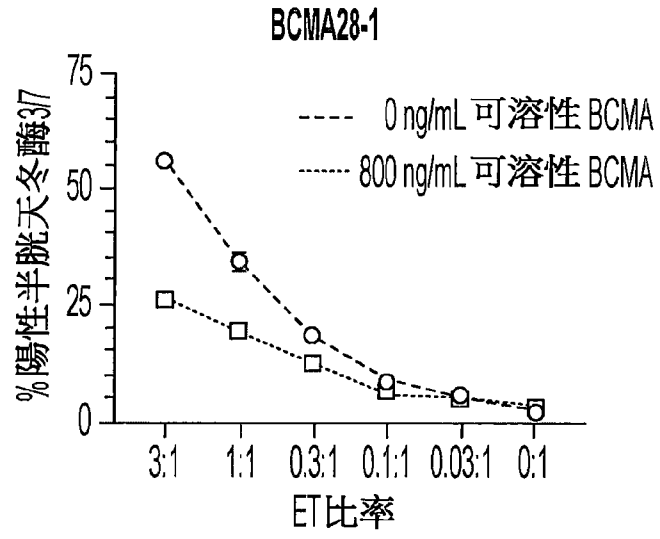
【圖 10A】



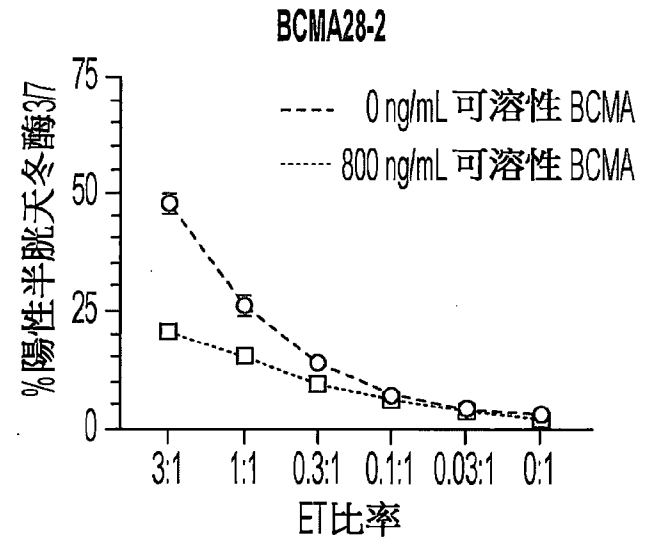
【圖 10B】



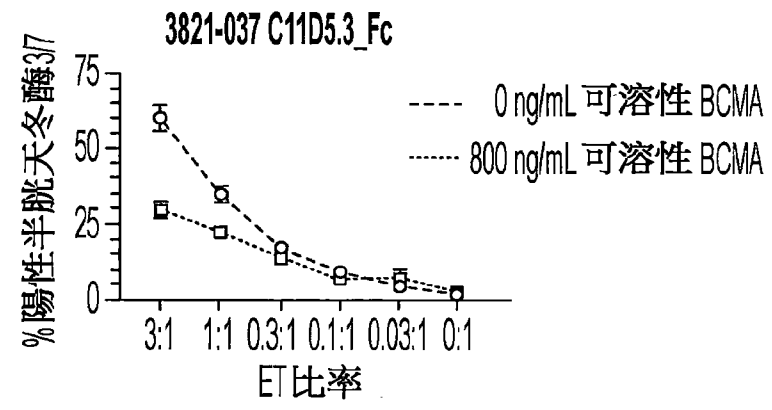
【圖 10C】



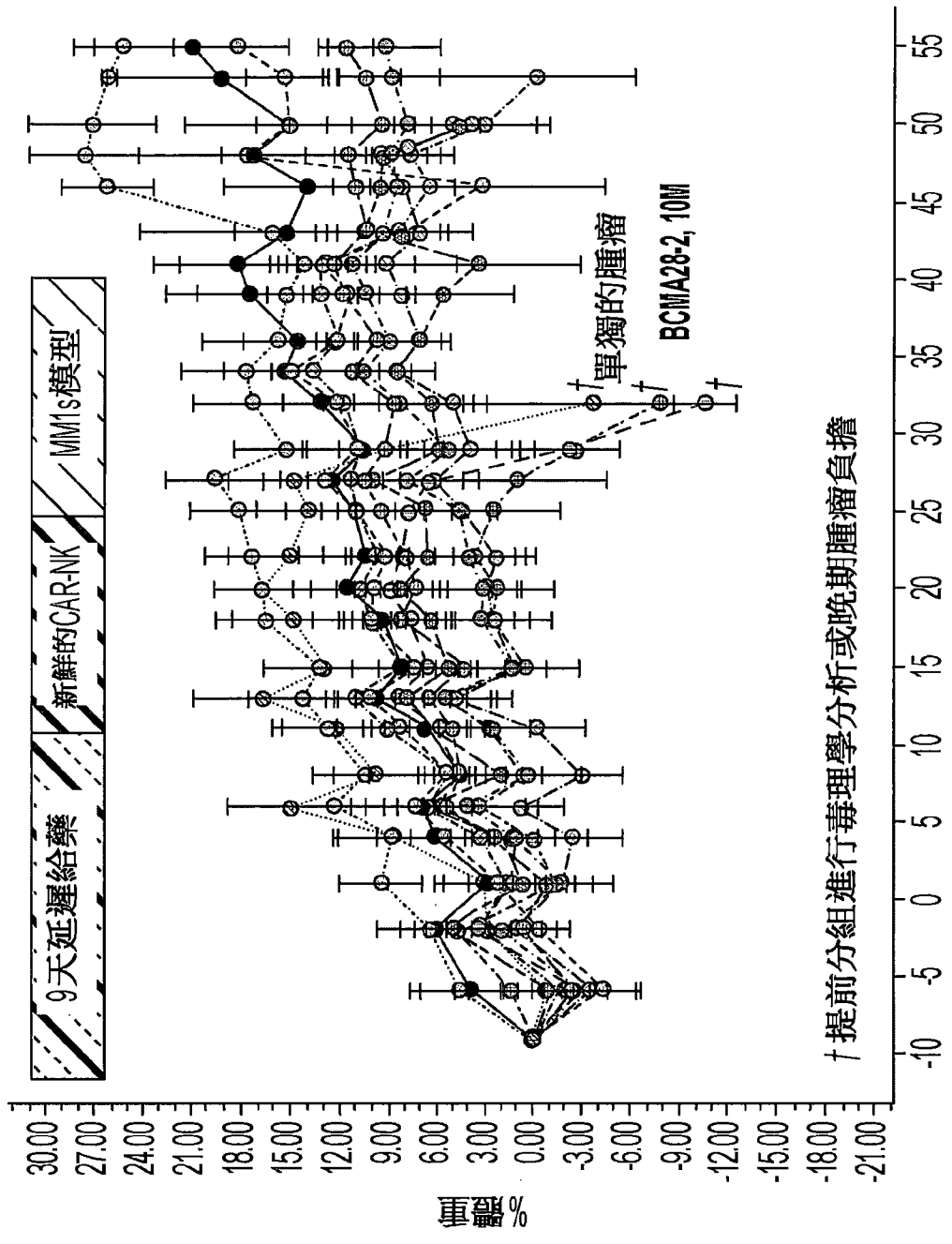
【圖 11A】



【圖 11B】



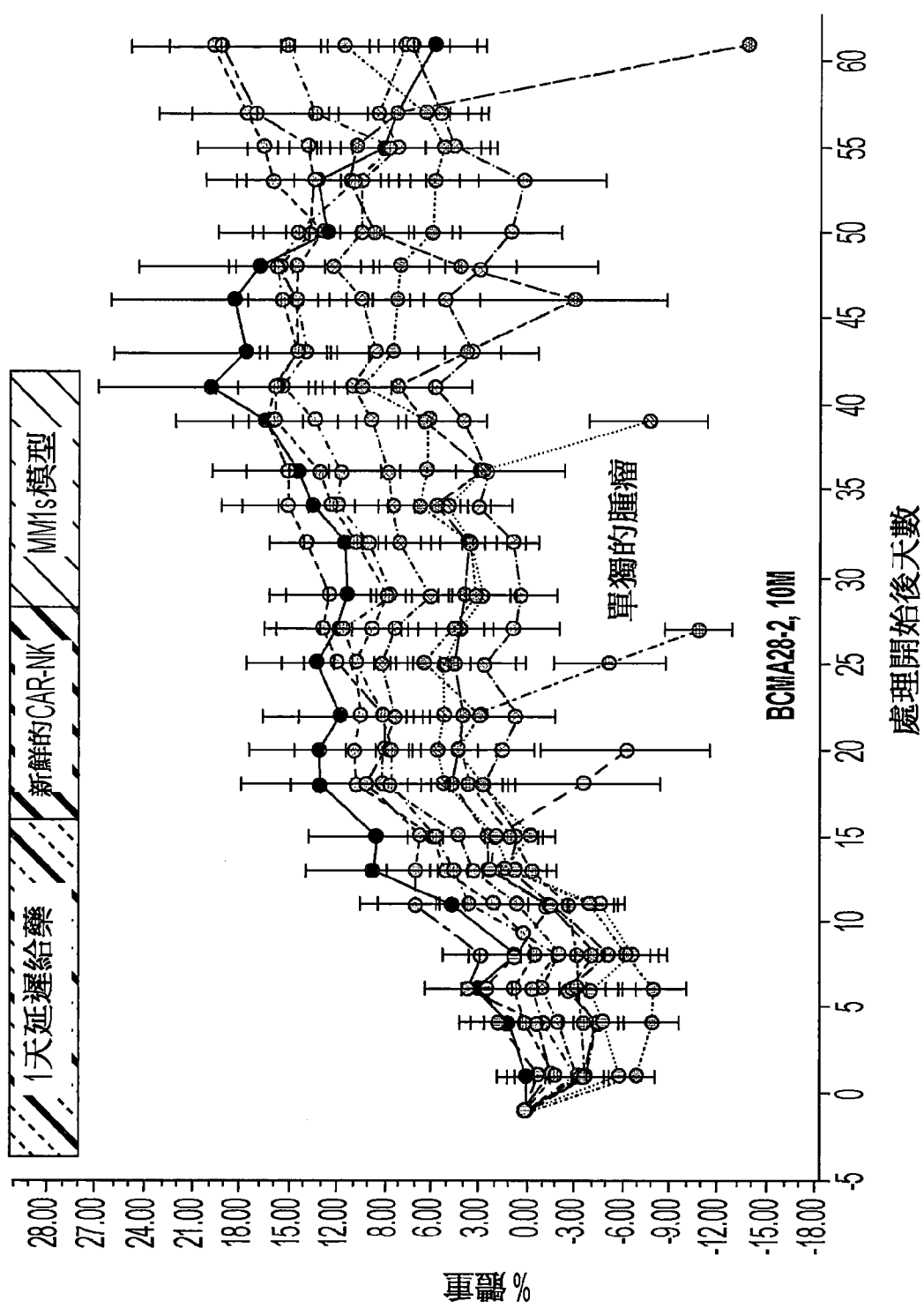
【圖 11C】



† 提前分組進行毒理學分析或晚期腫瘤負擔

處理開始後天數

【圖 12A】



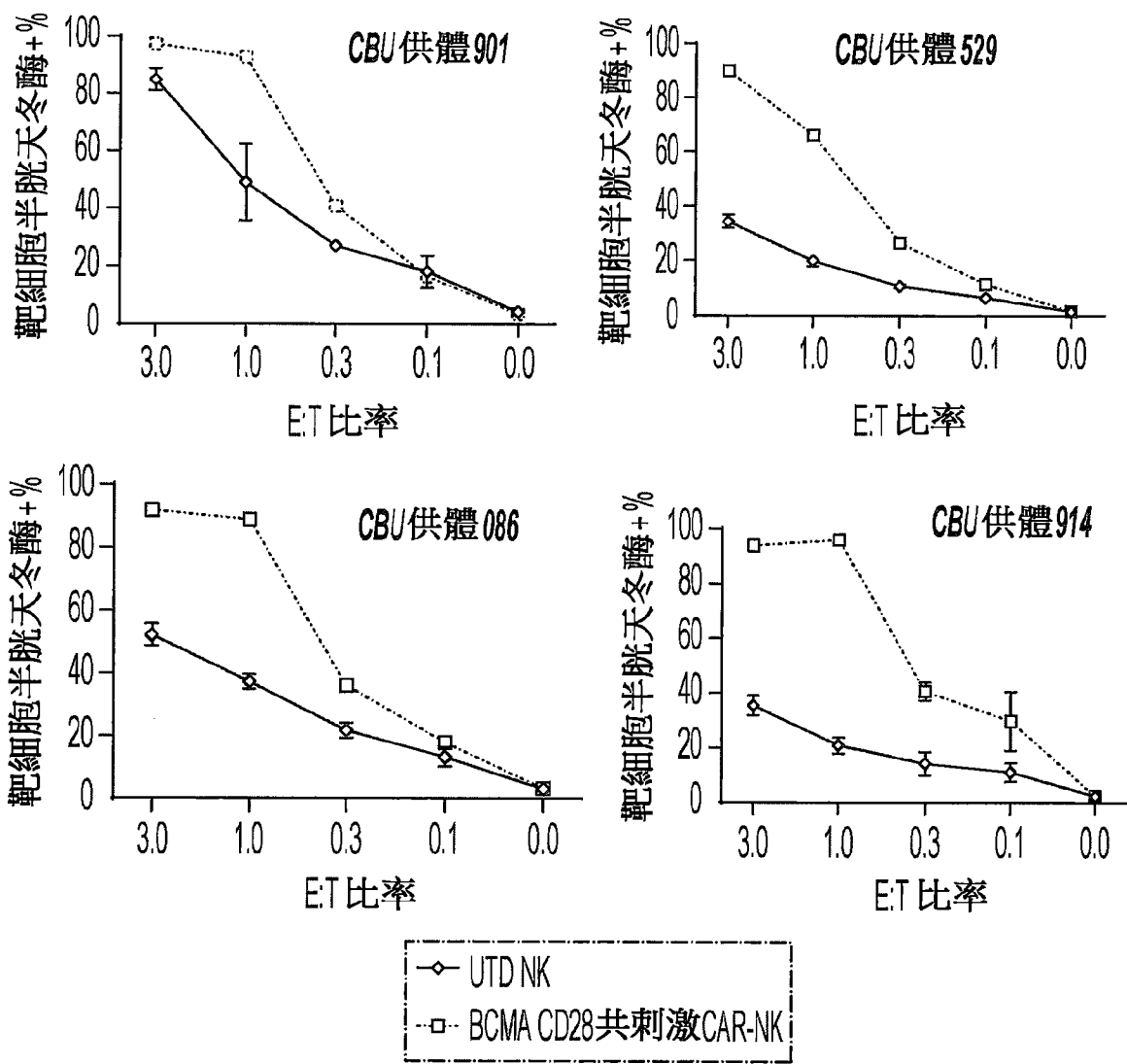
【圖 12B】

BCMK2812

	10M 3000000 10M 3000000	10M 3000000 X1	10M 3000000 X2
D.0			
D.7			
D.14			
D.21			
D.28			
D.34			
D.42			
D.49			

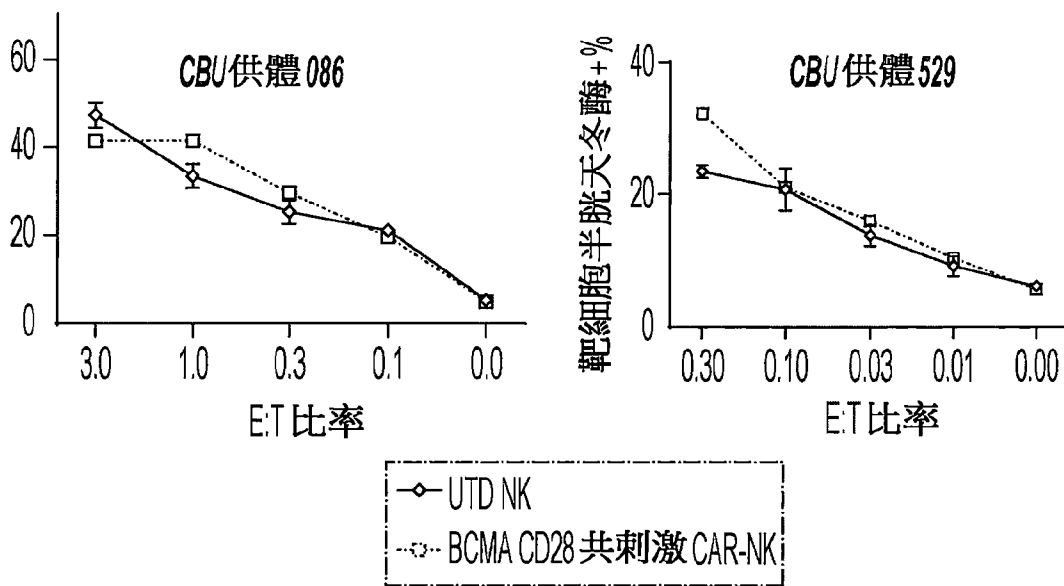
(M 13)

MM1s (BCMA<sup>低</sup>)

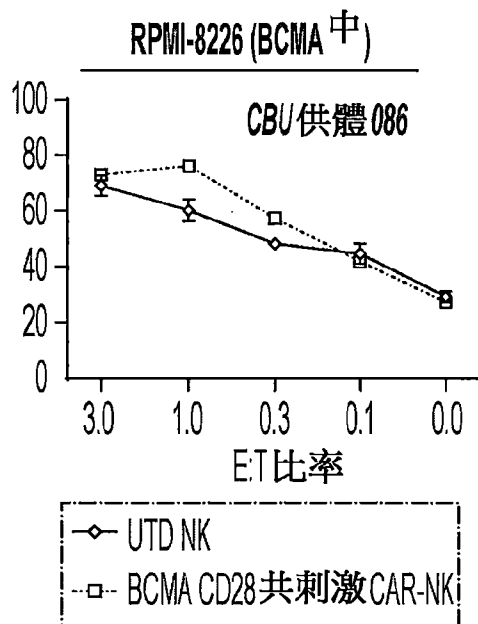


【圖 14A】

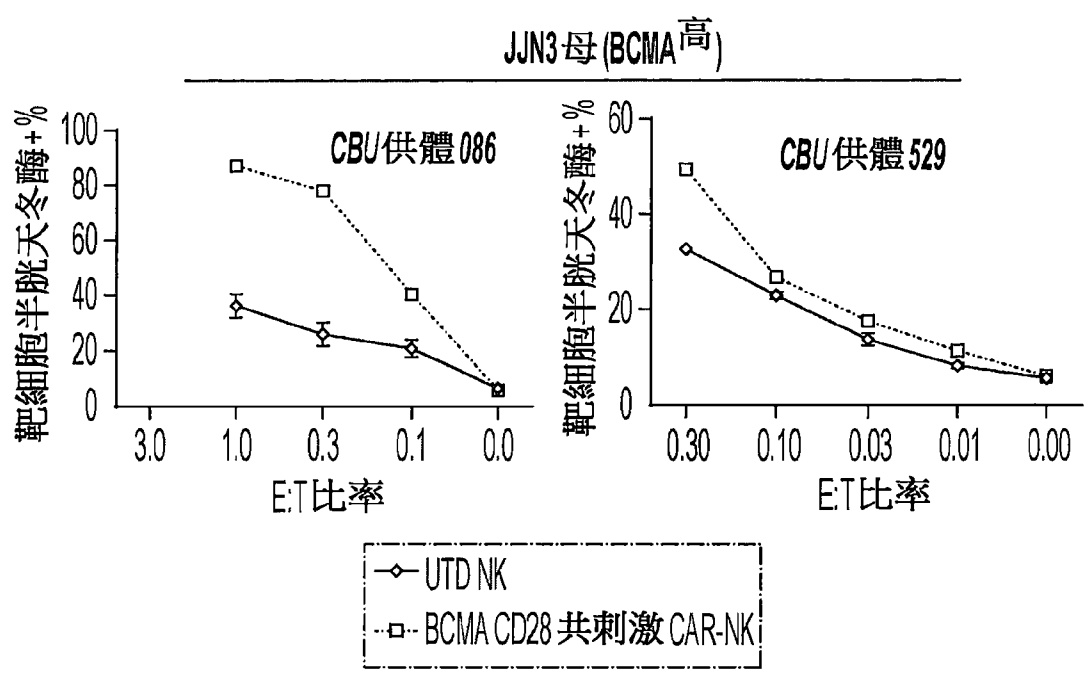
JJN3 BCMA KO



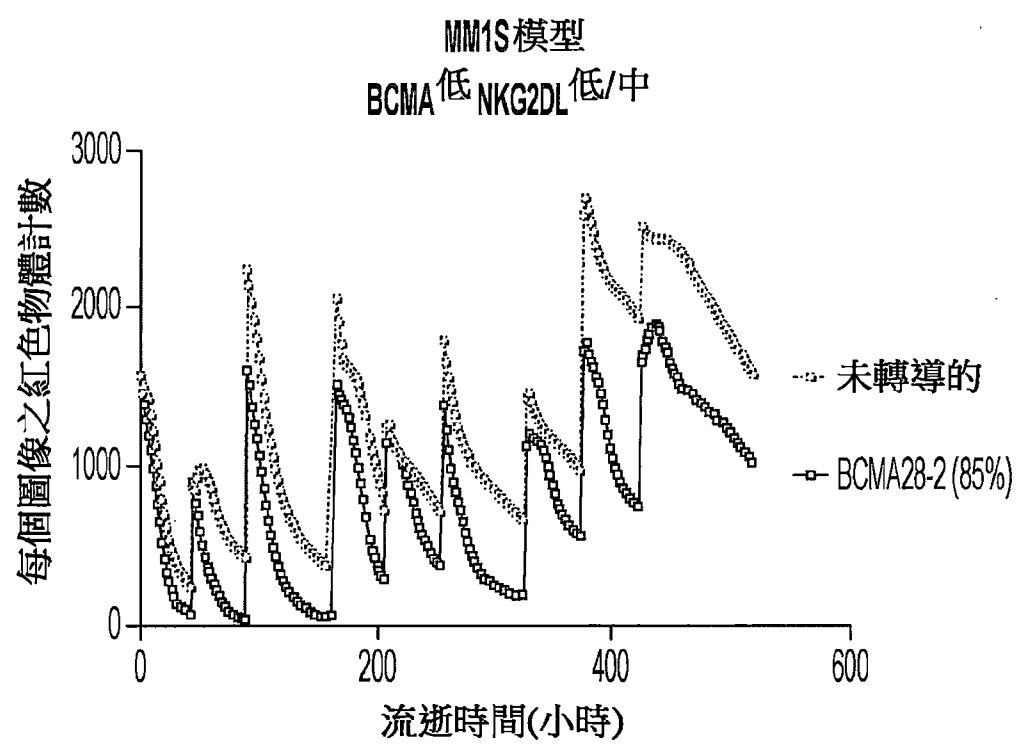
【圖 14B】



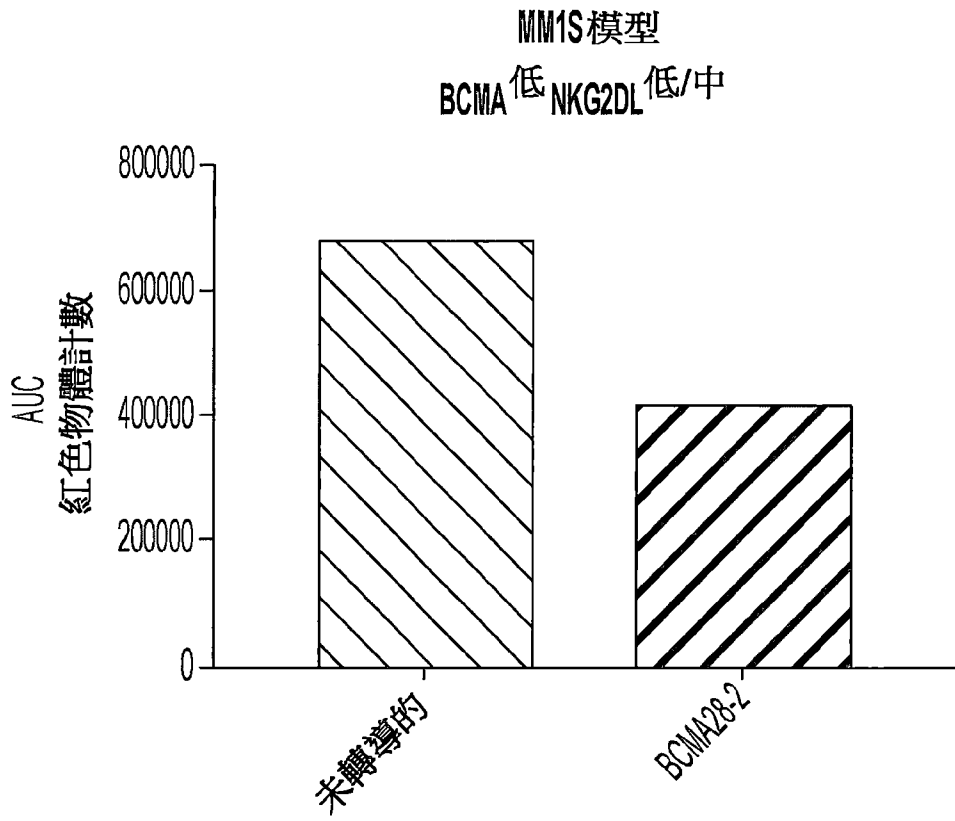
【圖 14C】



【圖 14D】



【圖 15A】



【圖 15B】

	7/11/1977	U.D. NR.	BCMA 282
1			
7			
14			
21			
27			
34			
41			
49			
56			
63			

(16)