

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024年3月28日 (28.03.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/061352 A1

(51) 国际专利分类号:
C07K 16/28 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/120746

(22) 国际申请日: 2023年9月22日 (22.09.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202211162830.5 2022年9月23日 (23.09.2022) CN

(71) 申请人: 广州凌腾生物医药有限公司(GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区南翔三路19号B栋201单元, Guangdong 510700 (CN)。

(72) 发明人: 孙哲(SUN, Zhe); 中国广东省广州市越秀区八旗二马路48号广东航运大厦613单元, Guangdong 510110 (CN)。李冬晨(LI, Dongchen); 中国广东省广州市越秀区八旗二马路48号广东航运大厦613单元, Guangdong 510110 (CN)。

(74) 代理人: 北京中和立达知识产权代理有限公司(BEIJING CEMO LEADER INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY); 中国北京市海淀区中关村南大街乙12号天作国际中心B座2206室, Beijing 100081 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: ISOLATED ANTIGEN-BINDING PROTEIN AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 分离的抗原结合蛋白及其应用

(57) Abstract: The present invention relates to an isolated antigen-binding protein, which comprises a CD3-binding moiety, wherein the CD3-binding moiety comprises amino acid sequences having at least 95% identity to heavy chain variable regions HCDR1, HCDR2 and HCDR3; the amino acid sequence of the HCDR1 is set forth in any one of SEQ ID NOs: 1 and 2; the amino acid sequence of the HCDR2 is set forth in any one of SEQ ID NOs: 3, 4 and 5; the amino acid sequence of the HCDR3 is set forth in SEQ ID NO: 6; and/or, the CD3-binding moiety comprises amino acid sequences having at least 95% identity to light chain variable regions LCDR1, LCDR2 and LCDR3; the amino acid sequence of the LCDR1 is set forth in any one of SEQ ID NOs: 7, 8 and 9; the amino acid sequence of the LCDR2 is set forth in any one of SEQ ID NOs: 11 and 12; the amino acid sequence of the LCDR3 is set forth in SEQ ID NO: 13, wherein the CD3-binding moiety can induce T cell activation.

(57) 摘要: 涉及一种分离的抗原结合蛋白, 其包含CD3结合部分, 其中所述CD3结合部分包含与重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3具有至少95%同一性的氨基酸序列, 且所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1和2中任一项所示; 所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3、4和5中任一项所示; 所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示, 和/或; 所述CD3结合部分包含与轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3具有至少95%一致性的氨基酸序列, 并且所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7、8和9中任一项所示; 所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11和12中任一项所示; 所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示, 其中所述CD3结合部分能诱导T细胞活化。



WO 2024/061352 A1

说明书

发明名称: 分离的抗原结合蛋白及其应用

[0001] 本发明要求2022年9月23日提交的中国专利申请CN202211162830.5的优先权, 该优先权文件的说明书、说明书附图和权利要求书所记载的内容全文引入本发明的说明书并被作为本发明说明书原始记载的一部分。申请人进一步声明, 申请人拥有基于该优先权文件修改本发明的说明书和权利要求书的权利。

技术领域

[0002] 本申请涉及生物医药领域, 具体的涉及一种包含CD3结合部分的抗原结合蛋白。

背景技术

[0003] 目前, 已经探索了双特异性抗体和抗体片段作为募集溶细胞性T细胞以杀死肿瘤细胞的手段。然而, 许多募集T细胞的双特异性抗体的临床用途受到挑战的限制, 这些挑战包括过高的细胞因子释放、潜在的免疫原性和制造问题。因此, 非常需要募集溶细胞性T细胞以杀死表现出降低的毒性和更有利于制造的针对肿瘤细胞的双特异性抗体。

[0004] 人CD3T细胞抗原受体蛋白复合物由6条不同的链组成: 一条CD3 γ 链(SwissProtP09693)、一条CD3 δ 链(SwissProt P04234)、两条CD3 ϵ 链(SwissProt P07766)和一条CD3 ζ 链同源二聚体(SwissProt P20963)($\epsilon \gamma : \epsilon \delta : \zeta \zeta$), 该同源二聚体与T细胞受体 α 和 β 链缔合。该复合物在将抗原识别偶联到几种细胞内信号转导途径中起重要作用。CD3复合物介导信号转导, 从而导致T细胞活化和增殖。CD3是免疫应答所需的。

[0005] 发明内容

[0006] 本申请提供了一种分离的抗原结合蛋白, 其包含CD3结合部分, 其中所述CD3结合部分包含与重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3具有至少95%同一性的氨基酸序列, 且所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1和2中任一项所示; 所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3、4和5中任一项所示; 所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示, 和/或;

- [0007] 所述CD3结合部分包含与轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3具有至少95%一致性的氨基酸序列，并且所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7、8和9中任一项所示；所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11和12中任一项所示；所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示，其中所述CD3结合部分能诱导T细胞活化。
- [0008] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3，且所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1和2中任一项所示；所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3、4和5中任一项所示；所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6中任一项所示，和/或；
- [0009] 所述CD3结合部分包含轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3，并且所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7、8和9中任一项所示；所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11和12中任一项所示；所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示，其中CD3结合部分能诱导T细胞活化。
- [0010] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；
- [0011] 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；
- [0012] 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；
- [0013] 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；
- [0014] 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；或
- [0015] 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示。

- [0016] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中CD3结合部分包含轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；
- [0017] 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；
- [0018] 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；
- [0019] 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；
- [0020] 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；或
- [0021] 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0022] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0023] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0024] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0025] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0026] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0027] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0028] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0029] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0030] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0031] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0032] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0033] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0034] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0035] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0036] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0037] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0038] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0039] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0040] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0041] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0042] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0043] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0044] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0045] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0046] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0047] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0048] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0049] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0050] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0051] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0052] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0053] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0054] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0055] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

- [0056] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0057] 例如，在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分可以包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3和轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3；其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；和/或所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。
- [0058] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含与重链可变区具有至少80%同一性的氨基酸序列，并且所述重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:14-18中任一项所示；和/或所述CD3结合部分包含与轻链可变区具有至少80%同一性的氨基酸序列，并且所述轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:19-23中任一项所示。
- [0059] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含重链可变区，并且所述重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:14-18中任一项所示；和/或所述CD3结合部分包含轻链可变区，并且所述轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:19-23中任一项所示。
- [0060] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含：
- [0061] 氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区；

- [0062] 氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区;
- [0063] 氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区;
- [0064] 氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区;
- [0065] 氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0066] 氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0067] 氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0068] 氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0069] 氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0070] 氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0071] 氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0072] 氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0073] 氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0074] 氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0075] 氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;

- [0076] 氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;
- [0077] 氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;
- [0078] 氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;
- [0079] 氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;
- [0080] 氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区;
- [0081] 氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区;
- [0082] 氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区;
- [0083] 氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区;
- [0084] 氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区;
- [0085] 或, 氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区;
- [0086] 或, 氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区; 或, 氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区;
- [0087] 或, 氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区;
- [0088] 或, 氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区, 和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区;

- [0089] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；
- [0090] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；
- [0091] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；
- [0092] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；
- [0093] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；
- [0094] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；
- [0095] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；
- [0096] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；
- [0097] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；
- [0098] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；
- [0099] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；
- [0100] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；
- [0101] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；
- [0102] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

- [0103] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；
- [0104] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；
- [0105] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；
- [0106] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；
- [0107] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；
- [0108] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；
- [0109] 或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区。
- [0110] 在某些实施方式中，所述抗原结合蛋白为抗体或其抗原结合片段。
- [0111] 在某些实施方式中，所述的抗原结合蛋白包含CD3结合部分，其中所述抗体为单克隆抗体。
- [0112] 在某些实施方式中，其中所述抗体为嵌合抗体，人源化抗体或全人源抗体。
- [0113] 在某些实施方式中，其中所述抗原结合片段包括Fab，Fab'，Fv片段，F(ab')₂，scFv，di-scFv和/或dAb。
- [0114] 在某些实施方式中，其中抗原结合蛋白包含来自IgA、IgG、IgD、IgE或IgM抗体的恒定区。
- [0115] 在某些实施方式中，其中所述CD3结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG的恒定区。
- [0116] 在某些实施方式中，其中所述CD3结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG1，IgG2，IgG3或IgG4的恒定区。
- [0117] 在某些实施方式中，其中所述抗体重链恒定区包含SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列。

- [0118] 在某些实施方式中，其中所述CD3结合部分抗体轻链恒定区，且所述抗体轻链恒定区包括人Ig κ 恒定区或人Ig λ 恒定区。
- [0119] 在某些实施方式中，其中所述抗体轻链恒定区包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。
- [0120] 在某些实施方式中，其中CD3结合部分抗体重链和抗体轻链，所述重链包含如SEQ ID NO:26-30中任一项所示的氨基酸序列，和所述轻链包含如SEQ ID NO:31-35所示的氨基酸序列。
- [0121] 在某些实施方式中，所述抗原结合蛋白包括多特异性抗体。
- [0122] 在某些实施方式中，其中多特异性抗原结合蛋白的形式选自双特异性抗体、双特异性二抗体、双特异性scFv、TandAb、三价结合分子、或四价结合分子。
- [0123] 在某些实施方式中，其中所述多特异性抗原结合蛋白包括与至少一种肿瘤相关抗原(TAA)结合的结合部分(s)。
- [0124] 在某些实施方式中，其中TAA选自：EPCAM, CCR5, CD19, HER2, HER3neu, HER3, HER4, EGFR, PSMA, CE A, MUC1, MUC2, MUC3, MUC4, MUC5, MUC7, β hCG, Lewis-Y, CD20, CD33, CD30, ganglioside GD3, 9-O-Acetyl-GD3, GM2, globo H, fucosyl GM1, Poly SA, GD2, RON, c-Met, CEACAM-6, PCTA-1, PSA, PAP, ALCAM(CD166), PECAM-1, CD151, MAGE-1, TROP2, IGF 1R, TGFBR2, GHRHR, GHR, IL-6R, gp130, TNFR2, OSMRp, Patched -1, Frizzled, Robol, LTPR, CD26, CD27, CD44, CD80, CD81, CD86, CD100, CXCR4, SAS, BCMA, TWEAKR/Fn14, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, SSX1, and SSX2, Carboanhydrase IX(MN/CAIX), CD44v6, Sonic Hedgehog(Shh), Wue-1, Plasma Cell Antigen, (membrane-bound)IgE, Melanoma Chondroitin Sulfate Proteoglycan(MCSP), CCR8, TNF-alpha precursor, STEAP, mesothelin, A33 Antigen, Prostate Stem Cell Antigen(PSCA), Ly-6; desmoglein 4, E-cadherin neo-epitope, Fetal Acetylcholine Receptor, CD25, CA19-9 marker, CA-125 marker and Muellierian Inhibitory Substance(MIS)Receptor type II, sTn(sialylated

Tn antigen, TAG72), FAP(fibroblast activation antigen), endosialin, EGFRvIII, L6, SAS, CD63, TF-antigen, Cora antigen, CD7, CD79b, CD22, Ig α , Ig β , gp100, MT-MMPs, F19-antigen, CO-29和EphA2。

- [0125] 在某些实施方式中，其中所述TAA包括HER2、CD20、CD79b或CD47。
- [0126] 在某些实施方式中，其中所述TAA结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG的恒定区。
- [0127] 在某些实施方式中，其中所述TAA结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG1, IgG2, IgG3或IgG4的恒定区。
- [0128] 在某些实施方式中，其中TAA结合部分抗体轻链恒定区，且所述抗体轻链恒定区包括人Ig κ 恒定区或人Ig λ 恒定区。
- [0129] 另一方面，本申请提供一种编码本申请的抗原结合蛋白的分离的核酸分子。
- [0130] 本申请所述的核酸分子可以为分离的。例如，其可以通过以下方法产生或合成的：(i)在体外扩增的，例如通过聚合酶链式反应(PCR)扩增产生的，(ii)通过克隆重组产生的，(iii)纯化的，例如通过酶切和凝胶电泳分级分离，或者(iv)合成的，例如通过化学合成。在某些实施方式中，所述分离的核酸是通过重组DNA技术制备的核酸分子。
- [0131] 在本申请中，可以通过本领域已知的多种方法来制备编码所述抗体、其抗原结合片段的核酸，这些方法包括但不限于，采用限制性片段操作或采用合成性寡核苷酸的重叠延伸PCR，具体操作可参见Sambrook等人，Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989; 和Ausube等人Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing andWiley-Interscience, New YorkN.Y., 1993。
- [0132] 另一方面，本申请提供一种包含本申请所述的分离的核酸分子的载体。每种载体中可包含一种或多种所述核酸分子。此外，所述载体中还可包含其他基因，例如允许在适当的宿主细胞中和在适当的条件下选择该载体的标记基因。此外，所述载体还可包含允许编码区在适当宿主中正确表达的表达控制元件。这样的控制元件为本领域技术人员所熟知的，例如，可包括启动子、核糖体结合位点、增强子和调节基因转录或mRNA翻译的其他控制元件等。在某些实施方式

中，所述表达控制序列为可调的元件。所述表达控制序列的具体结构可根据物种或细胞类型的功能而变化，但通常包含分别参与转录和翻译起始的5'非转录序列和5'及3'非翻译序列，例如TATA盒、加帽序列、CAAT序列等。例如，5'非转录表达控制序列可包含启动子区，启动子区可包含用于转录控制功能性连接核酸的启动子序列。所述表达控制序列还可包括增强子序列或上游活化子序列。在本申请中，适当的启动子可包括，例如用于SP6、T3和T7聚合酶的启动子、人U6RNA启动子、CMV启动子及其人工杂合启动子(如CMV)，其中启动子的某部分可与其他细胞蛋白(如人GAPDH，甘油醛-3-磷酸脱氢酶)基因启动子的某部分融合，其可包含或不包含另外的内含子。本申请所述的一种或多种核酸分子可以与所述表达控制元件可操作地连接。所述载体可以包括，例如质粒、粘粒、病毒、噬菌体或者在例如遗传工程中通常使用的其他载体。例如，所述载体为表达载体。

[0133] 另一方面，本申请提供一种包含本申请所述的载体的宿主细胞。在某些实施方式中，每种或每个宿主细胞包含一个或一种本申请所述的核酸分子或载体。在某些实施方式中，每种或每个宿主细胞包含多个(例如，2个或以上)或多种(例如，2种或以上)本申请所述的核酸分子或载体。例如，可将本申请所述的载体引入所述宿主细胞中，例如真核细胞，如来自植物的细胞、真菌或酵母细胞等。可通过本领域已知的方法将本申请所述的载体引入所述宿主细胞中，例如电穿孔、lipofectin转染、lipofectamin转染等。

[0134] 另一方面，本申请提供一种生产本申请所述的抗原结合蛋白的方法，其中该方法包括在能够表达所述抗原结合蛋白的条件下，培养本申请所述的宿主细胞。

[0135] 在某些实施方式中，其中所述宿主细胞选自细菌细胞、真菌细胞、植物细胞、哺乳动物细胞或病毒。

[0136] 在某些实施方式中，其中所述细菌细胞是大肠杆菌。

[0137] 在某些实施方式中，其中所述真菌细胞是酵母细胞。

[0138] 在某些实施方式中，其中所述哺乳动物细胞选自CHO、NS0、BHK或HEK293细胞。

[0139] 在某些实施方式中，其中所述细胞为杂交瘤细胞。

- [0140] 在某些实施方式中，其中所述杂交瘤细胞选自小鼠、大鼠或兔。
- [0141] 此外，还可用人工合成的方法来合成有关序列，尤其是片段长度较短时。通常，通过先合成多个小片段，然后再进行连接可获得序列很长的片段。然后可将该核酸分子引入本领域中已知的各种现有的DNA分子(或如载体)和细胞中。
- [0142] 本申请还涉及包含上述的适当核酸分子以及适当启动子或者控制序列的载体。这些载体可以用于转化适当的宿主细胞，以使其能够表达蛋白质。宿主细胞可以是原核细胞，如细菌细胞；或是低等真核细胞，如酵母细胞；或是高等真核细胞，如哺乳动物细胞。例如，动物细胞可以包括：CHO-S、CHO-K1和/或HEK-293细胞。
- [0143] 本申请中所述的用重组DNA转化宿主细胞的步骤可用本领域熟知的技术进行。获得的转化子可用常规方法培养，转化子表达本申请的核酸分子所编码的多肽。根据所用的宿主细胞，用常规培养基在合适的条件下培养。通常，在适合本申请抗原结合蛋白表达的条件下，培养转化所得的宿主细胞。然后用常规的免疫球蛋白纯化步骤，如蛋白A-Sepharose、羟基磷灰石层析、凝胶电泳、透析、离子交换层析、疏水层析、分子筛层析或亲和层析等本领域技术人员熟知的常规分离纯化手段纯化得到本申请的抗原结合蛋白。
- [0144] 所得单克隆抗体可用常规手段来鉴定。比如，单克隆抗体的结合特异性可用免疫沉淀或体外结合试验(如流式细胞分选技术(FACS)、放射性免疫测定(RIA)或酶联免疫吸附测定(ELISA))来测定。
- [0145] 另一方面，本申请提供一种药物组合物，包括本申请所述的抗原结合蛋白、本申请所述的分离的核酸分子、本申请所述的载体和/或本申请所述的宿主细胞，以及可选的药学上可接受的载体。
- [0146] 本申请的药物组合物可以含有安全有效量(如0.001-99wt%，0.01-90wt%，或0.1-80wt%)的本申请所述的抗原结合蛋白以及药学上可接受的载体。这类载体可以包括(但并不限于)：盐水、缓冲液、葡萄糖、水、甘油、乙醇、及其组合。药物制剂应与给药方式相匹配。本申请所述的药物组合物可以被制成针剂形式，例如用生理盐水或含有葡萄糖和其他辅剂的水溶液通过常规方法进行制备。

药物组合物如针剂、溶液宜在无菌条件下制造。活性成分的给药量是治疗有效量。此外，本申请所述的抗原结合蛋白还可与其他治疗剂一起使用。

[0147] 本文所述的抗原结合蛋白或药物组合物可以符合良好医疗实践的方式配制、给药和施用。在此情形下的考虑因素包括所治疗的特定病症、所治疗的特定哺乳动物、单个患者的临床病状、病症的病因、药剂递送部位、施用方法和医学从业者已知的其他因素。治疗剂无需但任选地与一种或多种当前用来预防或治疗所考虑的病症的药剂一起配制和/或同时施用。此类其他药剂的有效量取决于制剂中存在的治疗剂的量、病症或治疗的类型以及以上论述的其他因素。这些药剂通常可以凭经验/临床上确定为适当的任何剂量且通过凭经验/临床上确定为适当的任何途径加以使用。与单个治疗相比，可减少组合治疗中施用的抗体的剂量。通过常规技术易于监测此疗法的进展。

[0148] 另一方面，本申请提供本申请所述的抗原结合蛋白，本申请所述的分离的核酸分子，本申请所述的载体和，本申请所述的宿主细胞，本申请所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症。

[0149] 在某些实施方式中，所述癌症包括实体瘤或血液瘤。

[0150] 在某些实施方式中，其中所述实体瘤是前列腺癌、结直肠癌、胃癌、肾透明细胞癌、膀胱癌、肺癌、鳞状细胞癌、胶质瘤、乳腺癌、肾脏癌、新生血管疾病、肾透明细胞癌(CCRCC)、胰腺癌、肾癌、尿道上皮癌或肝脏转移性腺癌。

[0151] 在某些实施方式中，其中所述血液恶性肿瘤是急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性髓性白血病(CML)或母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤(DPDCN)。

[0152] 另一方面，本申请提供使用本申请所述的抗原结合蛋白检测CD3和/或TAA在样品中的存在的方法，包括使所述的抗原结合蛋白与样品接触并检测所述双特异性抗体与CD3和/或TAA形成的结合物或对其进行定量测定。

[0153] 另一方面，本申请提供一种治疗受试者的癌症的方法，包括以足以治疗所述癌症的时间向有需要的所述受试者施用治疗有效量的根据本申请所述的抗原结合蛋白。

[0154] 在某些实施方式中，其中所述癌症是实体瘤或血液恶性肿瘤。

- [0155] 在某些实施方式中，其中所述实体瘤是前列腺癌、结直肠癌、胃癌、肾透明细胞癌、膀胱癌、肺癌、鳞状细胞癌、胶质瘤、乳腺癌、肾脏癌、新生血管疾病、肾透明细胞癌(CCRCC)、胰腺癌、肾癌、尿道上皮癌或肝脏转移性腺癌。
- [0156] 在某些实施方式中，其中所述血液恶性肿瘤是急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性髓性白血病(CML)或母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤(DPDCN)。
- [0157] 在某些实施方式中，其中所述抗体与第二治疗剂联合施用。
- [0158] 本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的，本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行修改而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地，本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的，而非为限制性的。

附图说明

- [0159] 本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述 of 示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下：
- [0160] 图1显示的是Anti-CD3抗体纯化分析图。
- [0161] 图2显示的是Anti-CD3抗体纯化后的产量和浓度。
- [0162] 图3显示的是ELISA用的CD3E/G抗原信息。
- [0163] 图4A-4C显示的是CD3抗体结合抗原ELISA结果。
- [0164] 图5显示的是CD3抗体结合抗原ELISA中的EC50值。
- [0165] 图6(图6-1至6-7)显示的是CD3抗体对Jurkat细胞结合活性检测结果示意图。

具体实施方式

- [0166] 以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。
- [0167] 术语定义

[0168] 除非另有说明，本发明的实施将采用分子生物学(包括重组技术)、微生物学、细胞生物学、生物化学和免疫学的常规技术，这些都在本领域的技术范围内。

[0169] 为了可以更容易地理解本发明，某些科技术语具体定义如下。除非本文其它部分另有明确定义，否则本文所用的科技术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常理解的含义。关于本领域的定义及术语，专业人员具体可参考Current Protocols in Molecular Biology(Ausubel)。氨基酸残基的缩写是本领域中所用的指代20个常用L-氨基酸之一的标准3字母和/或1字母代码。本文(包括权利要求书)所用单数形式包括其相应的复数形式，除非文中另有明确规定。

[0170] 在本申请中，术语“约”在与数字数值联合使用时意为涵盖具有比指定数字数值小5%的下限和比指定数字数值大5%的上限的范围内的数字数值。

[0171] 在本申请中，术语“和/或”应理解为意指可选项中的任一项或可选项中的任意两项或更多项的组合。

[0172] 在本申请中，术语“CD3”通常指的是作为T细胞受体复合物的一部分，由三个不同的链CD3 ϵ ，CD3 δ 和CD3 γ 组成。CD3在T细胞上通过例如抗CD3抗体对其的固定作用而产生的集中，导致T细胞的活化，与T细胞受体介导的活化类似，但是不依赖于TCR克隆的特异性。绝大多数抗CD3抗体识别CD3 ϵ 链。该术语指来自任何脊椎动物(包括哺乳动物如灵长类动物(例如人))和啮齿类动物(例如，小鼠和大鼠)的任何天然CD3，除非另有说明。该术语涵盖“全长”未加工的CD3以及由细胞内加工产生的任何形式的CD3或其任何片段。该术语还包括天然存在的CD3的变体，例如，剪接变体或等位变体。在一个优选实施方式中，CD3是指来自人和食蟹猴CD3全长或其片段(诸如其缺乏信号肽的成熟片段)。在一个优选实施方式中，CD3是指来自小鼠/大鼠全长或其片段(诸如其缺乏信号肽的成熟片段)。

[0173] 在本申请中，术语“百分比(%)氨基酸序列同一性”或简称“同一性”定义为在将氨基酸序列进行比对(并在必要时导入空位)以获取最大百分比序列同一性，且不将任何保守取代视为序列同一性的部分之后，候选氨基酸序列中的氨基酸残基与参比氨基酸序列中的相同氨基酸残基的百分比。可使用本领域各种方法进行序列比对以便测定百分比氨基酸序列同一性，例如，使用公众可得到的计

计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或MEGALIGN(DNASTAR)软件。本领域技术人员可以决定测量比对的适宜参数，包括对所比较的序列全长获得最大比对所需的任何算法。

[0174] 在本申请中，术语“免疫应答”通常是指由例如淋巴细胞、抗原呈递细胞、吞噬细胞、粒细胞和由上述细胞或肝产生可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用，该作用导致从人体选择性损害、破坏或清除侵入的病原体、感染病原体的细胞或组织、癌细胞或者在自体免疫或病理性炎症的情况下的正常人细胞或组织。

[0175] 在本申请中，术语“信号转导途径”或“信号转导活性”是指通常由蛋白质间相互作用诸如生长因子对受体的结合启动的生化因果关系，所述关系导致信号从细胞的一部分传递至细胞的另一部分。一般地，传递包括引起信号转导的系列反应中的一种或多种蛋白质上的一个或多个酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基的特定磷酸化。倒数第二过程通常包括细胞核事件，从而导致基因表达的变化。

[0176] 在本申请中，术语“活性”或“生物活性”，或术语“生物性质”或“生物特征”此处可互换使用，包括但不限于表位/抗原亲和力和特异性、在体内或体外中和或拮抗CD3活性的能力、IC50、抗体的体内稳定性和抗体的免疫原性质。本领域公知的抗体的其它可鉴定的生物学性质或特征包括，例如，交叉反应性(即通常与靶定肽的非人同源物，或与其它蛋白质或组织的交叉反应性)，和保持哺乳动物细胞中蛋白质高表达水平的能力。使用本领域公知的技术观察、测定或评估前面提及的性质或特征，所述技术包括但不局限于ELISA、FACS或BIACORE等离子体共振分析、不受限制的体外或体内中和测定、受体结合、细胞因子或生长因子的产生和/或分泌、信号转导和不同来源(包括人类、灵长类或任何其它来源)的组织切片的免疫组织化学。

[0177] 在本申请中，术语“抗原结合蛋白”通常是指包含结合抗原的部分的蛋白质，以及任选地允许结合抗原的部分采用促进抗原结合蛋白与抗原结合的构象的支架或骨架部分。抗原结合蛋白的实例包括但不限于抗体、抗原结合片段(Fab, Fab', F(ab)2, Fv片段, F(ab')2, scFv, di-scFv和/或dAb)、免疫缀合物、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、抗体片段、抗体衍生物、抗体类似物或

融合蛋白等，只要它们显示出所需的抗原结合活性即可。本申请的“分离的抗原结合蛋白”可以包含结合抗原的部分和任选地，允许抗原结合部分采用促进所述抗原结合部分结合抗原的构象的支架或构架部分。

[0178] 在本申请中，术语“抗体”通常是指具有所需生物活性的任何形式的抗体。因此，其以最广义使用，具体包括但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、人源化抗体、全人抗体、嵌合抗体和骆驼源化单结构域抗体。已知基本的抗体结构单位包含四聚体。每个四聚体包括两个相同的多肽链对，每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基端部分或片段可包括主要负责抗原识别的约100-110个或更多个氨基酸的可变区。每条链的羧基端部分或片段可限定主要负责效应子功能的恒定区。通常将人轻链归类为 κ 和 λ 轻链。此外，通常将人重链归类为 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，并将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内，可变区和恒定区通过约12个或更多个氨基酸的“J”区连接，其中重链还包括约10多个氨基酸的“D”区。一般参见Fundamental Immunology第7章(Paul, W.主编，第2版。Raven Press, N.Y. (1989))。

[0179] 在本申请中，术语“分离的抗体”通常是指结合化合物的纯化状态，且在这种情况下意指该分子基本不含其它生物分子，例如核酸、蛋白质、脂质、糖或其它物质例如细胞碎片和生长培养基。术语“分离(的)”并非意指完全不存在这类物质或不存在水、缓冲液或盐，除非它们以明显干扰本文所述结合化合物的实验或治疗应用的量存在。

[0180] 在本申请中，术语“单克隆抗体”是指获自基本均质抗体群的抗体，即组成该群的各个抗体除可少量存在的可能天然存在的突变之外是相同的。单克隆抗体是高度特异性的，针对单一抗原表位。相比之下，常规(多克隆)抗体制备物通常包括大量针对不同表位(或对不同表位有特异性)的抗体。修饰语“单克隆”表明获自基本均质抗体群的抗体的特征，且不得解释为需要通过任何特定方法产生抗体。

- [0181] 在本申请中，术语“双特异性抗体”通常是指是人工设计的抗体，其由两个不同抗原结合位点的组分构成，可同时与两种不同的抗原结合位点结合。
- [0182] 在本申请中，术语“全长抗体”通常是指在天然存在时包含四条肽链的免疫球蛋白分子：两条重(H)链(全长时约50–70kDa)和两条轻(L)链(全长时约25kDa)通过二硫键互相连接。每一条重链由重链可变区(在本文中缩写为VH)和重链恒定区(在本文中缩写为CH)组成。重链恒定区由3个结构域CH1、CH2和CH3组成。每一条轻链由轻链可变区(在本文中缩写为VL)和轻链恒定区组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。VH和VL区可被进一步细分为具有高可变性的互补决定区(CDR)和其间隔以更保守的称为框架区(FR)的区域。每一个VH或VL区由按下列顺序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4从氨基末端至羧基末端排列的3个CDR和4个FR组成。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可介导免疫球蛋白对宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(例如，效应细胞)和经典补体系统的第一组分(C1q))的结合。
- [0183] 在本申请中，术语抗体(“亲代抗体”)的“抗原结合片段”包括抗体的片段或衍生物，通常包括亲代抗体的抗原结合区或可变区(例如一个或多个CDR)的至少一个片段，其保持亲代抗体的至少一些结合特异性。抗体结合片段的实例包括但不限于Fab，Fab'，F(ab')₂和Fv片段；双抗体；线性抗体；单链抗体分子，例如sc-Fv；由抗体片段形成的纳米抗体(nanobody)和多特异性抗体。当抗原的结合活性在摩尔浓度基础上表示时，结合片段或衍生物通常保持其抗原结合活性的至少10%。优选结合片段或衍生物保持亲代抗体的抗原结合亲和力的至少20%、50%、70%、80%、90%、95%或100%或更高。还预期抗体的抗原结合片段可包括不明显改变其生物活性的保守或非保守氨基酸取代(称为抗体的“保守变体”或“功能保守变体”)。术语“结合化合物”是指抗体及其结合片段两者。
- [0184] 在本申请中，术语“单链Fv”或“scFv”抗体通常是指包含抗体的VH和VL结构域的抗体片段，其中这些结构域存在于单条多肽链中。Fv多肽一般还包含VH和VL结构域之间的多肽接头，其使scFv能够形成用于抗原结合的所需结构。

- [0185] 在本申请中，术语“互补决定区(CDR)”是结合抗原的抗体区域。CDR可使用各种描绘来定义，诸如Kabat(Wu等人，1970年，J Exp Med，第132卷，第211-250页)(Kabat等人，“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第5版，Public Health Service，National Institutes of Health,Bethesda,Md.，1991年)、Chothia(Chothia等人，1987年，J Mol Biol，第196卷，第901-917页)、IMGT(Lefranc等人，2003年，Dev Comp Immunol，第27卷，第55-77页)和AbM(Martin和Thornton，1996年，JBmol Biol，第263卷，第800-815页)。描述了各种描绘和可变区编号之间的对应关系(参见例如Lefranc等人，2003年，Dev Comp Immunol，第27卷，第55-77页；Honegger和Pluckthun，2001年，J Mol Biol，第309卷，第657-670页；国际免疫遗传学(IMGT)数据库；Web资源，http://www_imgt_org)。可用程序(诸如UCL Business PLC的abYsis)可用于描绘CDR。除非说明书中另有明确地说明，否则如本文所用，术语“CDR”、“HCDR1”、“HCDR2”、“HCDR3”、“LCDR1”、“LCDR2”和“LCDR3”包括由任何上述方法(Kabat、Chothia、IMGT或AbM)定义的CDR。例如，本申请的CDR区可以采用Kabat规则定义。
- [0186] 在本申请中，术语“Fc”或“Fc区”或“Fc片段”通常是指由IgA、IgD及IgG的CH2和CH3结构域，或者由IgE及IgM的CH2、CH3和CH4结构域通过铰链区的组成的多肽。尽管Fc片段的分解是可变的，但是人IgG的重链Fc片段通常指从A231到其羧基末端这一段多肽。
- [0187] 在本申请中，术语“铰链区”通常是指抗体中位于CH1与CH2之间，富含脯氨酸，易伸展弯曲的多肽链。而公认的IgG铰链区为第216位至230位的氨基酸残基构成的多肽链。
- [0188] 在本申请中，术语“结构域抗体”通常是只含有重链可变区或轻链可变区的免疫功能性免疫球蛋白片段。在某些情况下，两个或更多个VH区与肽接头共价连接形成二价结构域抗体。二价结构域抗体的2个VH区可靶向相同或不同的抗原。
- [0189] 在本申请中，术语“二价抗体”包含2个抗原结合部位。在某些情况下，2个结合部位具有相同的抗原特异性。然而，二价抗体可以是双特异性的。

- [0190] 在本申请中，术语“双抗体”通常是指具有两个抗原结合部位的小抗体片段，所述片段包含在同一多肽链(VH-VL或VL-VH)中与轻链可变结构域(VL)连接的重链可变结构域(VH)。通过使用短得不允许在同一链的两个结构域之间配对的接头，迫使该结构域与另一链的互补结构域配对并产生两个抗原结合部位。
- [0191] 在本申请中，术语“嵌合抗体”通常是具有第一抗体的可变结构域和第二抗体的恒定结构域的抗体，其中第一抗体和第二抗体来自不同物种。通常，可变结构域获自啮齿动物等的抗体(“亲代抗体”)，而恒定结构域序列获自人抗体，使得与亲代啮齿动物抗体相比，所得嵌合抗体在人受试者中诱导不良免疫应答的可能性较低。
- [0192] 在本申请中，术语“人源化抗体”通常是指衍生自非人(例如鼠)免疫球蛋白的抗体，其被工程化成包含最小的非人(例如鼠)序列。典型地，人源化抗体是人免疫球蛋白，其中来自互补决定区(CDR)的残基被来自非人物种(例如，小鼠、大鼠、兔子或仓鼠)的CDR的具有所希望特异性、亲和性和能力的残基替代(琼斯(Jones)等人，自然(Nature)，321:522-525(1986)；里希曼(Riechmann)等人，自然，332:323-327(1988)；费尔海恩(Verhoeyen)等人，科学(Science)，239:1534-1536(1988))。在一些情况下，人免疫球蛋白的Fv构架区(FW)残基被来自具有期望的特异性、亲和力和能力的非人物种的抗体中的相应残基替换。
- [0193] 在本申请中，术语“全人抗体”通常是指只包含人免疫球蛋白蛋白质序列的抗体。如在小鼠中、在小鼠细胞中或在来源于小鼠细胞的杂交瘤中产生，则全人抗体可含有鼠糖链。同样，“小鼠抗体”是指仅包含小鼠免疫球蛋白序列的抗体。或者，如果在大鼠中、在大鼠细胞中或在来源于大鼠细胞的杂交瘤中产生，则全人抗体可含有大鼠糖链。同样，“大鼠抗体”是指仅包含大鼠免疫球蛋白序列的抗体。
- [0194] 在本申请中，“同种型”抗体通常是指由重链恒定区基因提供的抗体种类(例如，IgM、IgE、IgG诸如IgG1、IgG2或IgG4)。同种型还包括这些种类之一的修饰形式，其中修饰已被产生来改变Fc功能，例如以增强或减弱效应子功能或对Fc受体的结合。

- [0195] 在本申请中，术语“表位”通常是指抗体所结合的抗原区域。表位可以由连续的氨基酸形成或者通过蛋白的三级折叠而并置的非连续氨基酸形成。
- [0196] 在本申请中，“亲和力”或“结合亲和力”通常指反映结合对子的成员之间相互作用的固有结合亲和力。分子X对其配偶物Y的亲和力可以通常由平衡解离常数(KD)代表，平衡解离常数是解离速率常数和结合速率常数(分别是 k_{dis} 和 k_{on})的比值。亲和力可以由本领域已知的常见方法测量。用于测量亲和力的一个具体方法是本文中的ForteBio动力学结合测定法。
- [0197] 在本申请中，术语“不结合”蛋白或细胞通常是指，不与蛋白或细胞结合，或者不以高亲和力与其结合，即结合蛋白或细胞的KD为 $1.0 \times 10^{-6}M$ 或更高，更优选 $1.0 \times 10^{-5}M$ 或更高，更优选 $1.0 \times 10^{-4}M$ 或更高、 $1.0 \times 10^{-3}M$ 或更高，更优选 $1.0 \times 10^{-2}M$ 或更高。
- [0198] 在本申请中，术语“高亲和性”对于IgG抗体而言，通常是指对于抗原的KD为 $1.0 \times 10^{-6}M$ 或更低，优选 $5.0 \times 10^{-8}M$ 或更低，更优选 $1.0 \times 10^{-8}M$ 或更低、 $5.0 \times 10^{-9}M$ 或更低，更优选 $1.0 \times 10^{-9}M$ 或更低。对于其他抗体亚型，“高亲和性”结合可能会变化。例如，IgM亚型的“高亲和性”结合是指KD为 $10^{-6}M$ 或更低，优选 $10^{-7}M$ 或更低，更优选 $10^{-8}M$ 或更低。
- [0199] 在本申请中，术语“抗体依赖的细胞毒性”、“抗体依赖的细胞介导的细胞毒性”或“ADCC”是指细胞介导的免疫防御，其中免疫系统效应细胞主动地将细胞膜表面抗原与抗体结合的靶细胞例如癌细胞裂解。
- [0200] 在本申请中，术语“补体依赖的细胞毒性”或“CDC”通常是指IgG和IgM抗体的效应功能，当与表面抗原结合时引发典型的补体途径，包括形成膜攻击复合物以及靶细胞裂解。
- [0201] 在本申请中，术语“核酸”或“多核苷酸”通常是指脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)及其呈单链或双链形式的聚合物。除非明确地限制，否则术语包括具有与参照核酸相似的结合性质并且以与天然存在的核苷酸相似的方式被代谢的含有已知的天然核苷酸的类似物的核酸(参见，属于Kariko等人的美国专利No.8,278,036，其公开了尿苷被假尿苷替代的mRNA分子，合成所述mRNA分子的方法以及用于在体内递送治疗性蛋白的方法)。除非另有所指，否则特定核酸

序列还隐含地包括其保守修饰的变体(例如, 简并密码子取代)、等位基因、直系同源物、SNP和互补序列以及明确指出的序列。具体地, 简并密码子取代可通过生成其中一个或多个选择的(或全部)密码子的第三位被混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代的序列来实现(Batzer等人, *Nucleic Acid Res.*19:5081(1991); Ohtsuka等人, *J.Biol.Chem.*260:2605-2608(1985); 和Rossolini等人, *Mol.Cell.Probes* 8:91-98(1994))。

[0202] 在本申请中, “构建体”通常是指任何重组多核苷酸分子(诸如质粒、粘粒、病毒、自主复制多核苷酸分子、噬菌体或线性或环状单链或双链DNA或RNA多核苷酸分子), 衍生自任何来源, 能够与基因组整合或自主复制, 构成如下多核苷酸分子, 其中已经以功能操作的方式连接(即, 可操作地连接)一或多个多核苷酸分子。重组构建体通常会包含可操作地连接至转录起始调节序列的本发明的多核苷酸, 这些序列会导引多核苷酸在宿主细胞中的转录。可使用异源及非异源(即, 内源)启动子两者导引本发明的核酸的表达。

[0203] 在本申请中, “载体”通常是指任何重组多核苷酸构建体, 该构建体可用于转化的目的(即将异源DNA引入到宿主细胞中)。一种类型的载体为“质粒”, 是指环状双链DNA环, 可将额外DNA区段连接至该环中。另一类型的载体为病毒载体, 其中可将额外DNA区段连接至病毒基因组中。某些载体能够在被引入到的宿主细胞中自主复制(例如, 具有细菌复制起点的细菌载体及游离型哺乳动物载体)。在引入到宿主细胞中后, 其他载体(例如, 非游离型哺乳动物载体)整合至宿主细胞的基因组中, 且因此与宿主基因组一起复制。此外, 某些载体能够导引被操作性连接的基因的表达。本文将此类载体称为“表达载体”。

[0204] 在本申请中, 术语“表达载体”通常是指能够在转化、转染或转导至宿主细胞中时复制及表达目的基因的核酸分子。表达载体包含一或多个表型选择标记及复制起点, 以确保维护载体及以在需要的情况下于宿主内提供扩增。

[0205] 在本申请中, 用于细胞或受体的“活化”、“刺激”和“处理”可具有相同含义, 例如细胞或受体用配体活化、刺激或处理, 除非上下文另外或明确规定。

“配体”包括天然和合成配体, 例如细胞因子、细胞因子变体、类似物、突变蛋白和来源于抗体的结合化合物。“配体”还包括小分子, 例如细胞因子的肽

模拟物和抗体的肽模拟物。“活化”可指通过内部机制以及外部或环境因素调节的细胞活化。“应答/反应”，例如细胞、组织、器官或生物体的应答，包括生化或生理行为(例如生物区室内的浓度、密度、粘附或迁移、基因表达速率或分化状态)的改变，其中改变与活化、刺激或处理有关，或者与例如遗传编程等内部机制有关。

[0206] 在本申请中，术语任何疾病或病症的“治疗”在一个实施方式中是指改善疾病或病症(即，减缓或阻止或减少疾病的进展或其临床症状的至少一个)。在另一个实施方式中，“治疗”是指缓解或改善至少一个身体参数，包括可能不能被患者辨别出的那些物理参数。在另一个实施方式中，“治疗”是指在身体上(例如，可辨别的症状的稳定)、生理上(例如，身体参数的稳定)或在这两方面调节疾病或病症。除非在本文中明确描述，否则用于评估疾病的治疗和/或预防的方法在本领域中通常是已知的。

[0207] 在本申请中，“受试者”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括所有脊椎动物，例如哺乳动物和非哺乳动物，诸如非人灵长类动物、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。如本文中所示，术语“cyno”或“食蟹猴”是指食蟹猴。

[0208] 在本申请中，“联合”一种或多种其它治疗剂的施用包括同时(共同)施用和任意次序的连续施用。

[0209] 在本申请中，“治疗有效量”、“治疗有效剂量”和“有效量”通常是指本发明的抗原结合蛋白当单独或与其它治疗药物组合给予细胞、组织或受试者时，有效预防或改善一种或多种疾病或病况的症状或该疾病或病况的发展的量。治疗有效剂量还指足以导致症状改善的抗体或其抗原结合片段的量，例如治疗、治愈、预防或改善相关医学病况或者提高这类病况的治疗、治愈、预防或改善的速度的量。当对个体施用单独给予的活性成分时，治疗有效剂量仅是指该成分。当组合施用时，治疗有效剂量是指引起治疗效果的活性成分的综合量，不论是组合、依次给予还是同时给予。治疗剂的有效量将导致诊断标准或参数提高至少10%；通常至少20%；优选至少约30%；更优选至少40%，最优选至少50%。

[0210] 在本申请中，“癌症”和“癌性”通常指或描述哺乳动物中特征通常为细胞生长不受调控的生理疾患。此定义中包括良性和恶性癌症以及休眠肿瘤或微转移。癌症的例子包括但不限于癌，淋巴瘤，母细胞瘤，肉瘤，和白血病。此类癌症的更具体例子包括鳞状细胞癌，肺癌(包括小细胞肺癌，非小细胞肺癌，肺的腺癌，和肺的鳞癌)，腹膜癌，肝细胞癌，胃的癌或胃癌(包括胃肠癌)，胰腺癌，成胶质细胞瘤，宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝瘤(hepatoma)，乳腺癌，结肠癌，结肠直肠癌，子宫内膜癌或子宫癌，唾液腺癌，肾癌或肾的癌，肝癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝的癌，及各种类型的头和颈癌，以及B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非何杰金氏淋巴瘤(NHL)，小淋巴细胞性(SL)NHL，中级/滤泡性NHL，中级弥漫性NHL，高级成免疫细胞性NHL，高级成淋巴细胞性NHL，高级小无核裂细胞性NHL，贮积病(bulky disease)NHL，套细胞淋巴瘤，AIDS相关淋巴瘤，和瓦尔登斯特伦氏(Waldenstrom)巨球蛋白血症)，慢性淋巴细胞性白血病(CLL)，急性成淋巴细胞性白血病(ALL)，毛细胞性白血病，慢性成髓细胞性白血病，和移植后淋巴增殖性病症(PTLD)，以及与癩痣病(phakomatoses)，水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖。

[0211] 不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的抗原结合蛋白、制备方法和用途等，而不用于限制本申请发明的范围。

[0212] 实施例

[0213] 实施例1抗CD3单克隆抗体的制备

[0214] 1.1.anti-CD3单抗质粒构建

[0215] 将Anti-CD3改造后序列分别与IgG1恒定区和Kappa恒定区融合后克隆到pTT5载体中的HindIII-NotI表达框，获得重组质粒。将所构建的质粒测序，获得测序正确的重组质粒并使用Qiagen Midi质粒抽提试剂盒进行抽提。

[0216] 1.2.Anti-CD3抗体的瞬时表达

[0217] 在本方案中通过ExpiCHO表达系统生产anti-CD3抗体。将冻存的ExpiCHO-S™细胞进行复苏及培养(培养基ExpiCHO™ Expression Medium)，待细胞生长速率正常并经过2次以上传代后可进行转染操作。

- [0218] 转染前一天将细胞密度调整至 $3 \times 10^6 - 4 \times 10^6$ cells/ml, 第二天细胞密度长至 $7 - 10 \times 10^6$ cells/ml。
- [0219] 转染当天, 用37°C预热的新鲜ExpiCHO™ Expression Medium将细胞密度稀释至 6×10^6 cells/ml。使用冷的OptiPRO™ medium分别稀释ExpiFectamine™ CHO Reagent和质粒DNA(重链: 轻链=1:1), 将稀释好的ExpiFectamine™ CHO Reagent加入至稀释好的质粒中, 上下颠倒混匀, 制成ExpiFectamine™ CHO/plasmidDNA混合物。室温孵育5min后, 将混合物缓慢加入至ExpiCHO-S细胞悬液中, 混匀放置到37°C, 8% CO₂的培养箱中培养。转染1天后, 向细胞悬液中添加120 μL ExpiCHO™ Enhancer, 4.8mL ExpiCHO™ Feed, 继续于37°C表达。
- [0220] 转染7天后, 离心收集上清, 用于抗体纯化。
- [0221] 1.3.anti-CD3单抗的纯化与分析
- [0222] 将上一步所得anti-CD3抗体细胞表达上清, 使用Ni-NTA进行纯化。上清捕获后, 使用20mM imidazole in PBS pH7.4进行洗涤, 用200mM imidazole in PBS pH7.4进行洗脱。洗脱后的蛋白, 通过超滤将样品缓冲液置换为PBS, pH7.4。获得纯化蛋白后, 使用SDS-PAGE(如图1进行分析。终产量通过OD280检验, 如图2。
- [0223] 获得的抗体样品名称如下:

| 编号 | 样品名称 | 原始名称 | 涉及的 Seq_NO: |
|----|-----------------|------|-------------|
| 1 | C3002HC-C3002LC | | 37、40 |

| | | | |
|----|-------------------|-----------------------------|-------|
| 2 | C3002HC-SLV1 | | 37、39 |
| 3 | C3002HC-LV1 | | 37、20 |
| 4 | C3002HC-LV2 | | 37、21 |
| 5 | C3002HC-LV4 | | 37、22 |
| 6 | C3002HC-LV5 | | 37、23 |
| 7 | C3002-2HC-C3002LC | | 38、40 |
| 8 | C3002-2HC-SLV1 | | 38、39 |
| 9 | C3002-2HC-LV1 | | 38、20 |
| 10 | C3002-2HC-LV2 | | 38、21 |
| 11 | C3002-2HC-LV4 | | 38、22 |
| 12 | C3002-2-HC-LV5 | | 38、23 |
| 13 | SHV1-C3002LC | | 36、40 |
| 14 | SHV1-SLV1 | | 36、39 |
| 15 | SHV1-LV1 | | 36、20 |
| 16 | SHV1-LV2 | | 36、21 |
| 17 | SHV1-LV4 | | 36、22 |
| 18 | SHV1-LV5 | | 36、23 |
| 19 | HV1-C3002LC | | 15、40 |
| 20 | HV1-SLV1 | | 15、39 |
| 21 | HV1-LV1 | Linton_anti-CD3_VH_V1_VL_V1 | 15、20 |
| 22 | HV1-LV2 | Linton_anti-CD3_VH_V1_VL_V2 | 15、21 |
| 23 | HV1-LV4 | Linton_anti-CD3_VH_V1_VL_V4 | 15、22 |
| 24 | HV1-LV5 | Linton_anti-CD3_VH_V1_VL_V5 | 15、23 |
| 25 | HV2-C3002LC | | 16、40 |
| 26 | HV2-SLV1 | | 16、39 |
| 27 | HV2-LV1 | Linton_anti-CD3_VH_V2_VL_V1 | 16、20 |
| 28 | HV2-LV2 | Linton_anti-CD3_VH_V2_VL_V2 | 16、21 |
| 29 | HV2-LV4 | Linton_anti-CD3_VH_V2_VL_V4 | 16、22 |
| 30 | HV2-LV5 | Linton_anti-CD3_VH_V2_VL_V5 | 16、23 |
| 31 | HV3-C3002LC | | 17、40 |
| 32 | HV3-SLV1 | | 17、39 |
| 33 | HV3-LV1 | Linton_anti-CD3_VH_V3_VL_V1 | 17、20 |
| 34 | HV3-LV2 | Linton_anti-CD3_VH_V3_VL_V2 | 17、21 |
| 35 | HV3-LV4 | Linton_anti-CD3_VH_V3_VL_V4 | 17、22 |
| 36 | HV3-LV5 | Linton_anti-CD3_VH_V3_VL_V5 | 17、23 |
| 37 | HV4-C3002LC | | 18、40 |
| 38 | HV4-SLV1 | | 18、39 |
| 39 | HV4-LV1 | Linton_anti-CD3_VH_V4_VL_V1 | 18、20 |
| 40 | HV4-LV2 | Linton_anti-CD3_VH_V4_VL_V2 | 18、21 |
| 41 | HV4-LV4 | Linton_anti-CD3_VH_V4_VL_V4 | 18、22 |
| 42 | HV4-LV5 | Linton_anti-CD3_VH_V4_VL_V5 | 18、23 |

[0224] 实施例2：CD3抗体对CD3E&CD3G Heterodimer Protein的结合分析

[0225] 将CD3E&CD3G Heterodimer Protein(如图3)按100ng/well，4℃过夜包被至ELISA板。第二天，用封闭液(3%BSA in 1×PBS)封闭2h，并用洗液洗板并排干，然后加入经梯度稀释后的人源化CD3抗体，37℃孵育1h。弃去反应液，洗板并排干后，100uL/well加入稀释后的检测抗体THE™His Tag Antibody[HRP]，37℃孵育1h。弃去检测抗体，洗板并排干后，100uL/well加入恢复至室温的TMB单组份显色液，37℃反应10min。显色后50μl/well加入终止

液，终止显色反应，在酶标仪上读取450nm处吸光度值。使用GraphPad Prism 8对读取的数据进行处理并展示，如图4A-4C。其中一部分抗体所得到的EC50值，如图5。

[0226] 实施例3 CD3抗体对Jurkat细胞结合活性检测

[0227] 用PBS将Jurkat细胞浓度调整为 4×10^6 cells/ml，依次加入细胞悬液(50 μ l/孔)，以及不同浓度的CD3抗体(50 μ l/孔)至U型96孔板中进行混匀，使抗体的终浓度分别为10, 2.5, 1, 0.2, 0.04, 0.008, 0 μ g/ml，置于4℃冰箱孵育1.5小时。孵育完成后，离心(300g, 5分钟)去除上清液并以PBS(200 μ l/孔)进行清洗。最后加入FITC-conjugated AffiniPure Rat Anti-Mouse IgG(H+L)染色，进行流式细胞术分析定量，结果如图6所示。

权利要求书

- [权利要求 1] 分离的抗原结合蛋白，其包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含与重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3具有至少95%同一性的氨基酸序列，且所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1和2中任一项所示；所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3、4和5中任一项所示；所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示，和/或；
- 所述CD3结合部分包含与轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3具有至少95%一致性的氨基酸序列，并且所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7、8和9中任一项所示；所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11和12中任一项所示；所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示，其中所述CD3结合部分能诱导T细胞活化。
- [权利要求 2] 根据权利要求1所述的抗原结合蛋白，其包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3，且所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1和2中任一项所示；所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3、4和5中任一项所示；所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6中任一项所示，和/或；
- 所述CD3结合部分包含轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3，并且所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7、8和9中任一项所示；所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11和12中任一项所示；所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示，其中CD3结合部分能诱导T细胞活化。
- [权利要求 3] 根据权利要求1-2中任一项所述的抗原结合蛋白，其包含CD3结合部分，其中所述CD3结合部分包含重链可变区HCDR1、HCDR2和HCDR3；
- 其中所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示；

或, 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示;

或, 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示;

或, 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:3所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示;

或, 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:4所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示;

或, 所述HCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:2所示、所述HCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:5所示和所述HCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:6所示。

[权利要求 4]

根据权利要求1-3中任一项所述的抗原结合蛋白, 其中CD3结合部分包含轻链可变区LCDR1、LCDR2和LCDR3; 其中所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示;

或, 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示;

或, 所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:11所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示;

或，所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:7所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；

或，所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:8所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示；

或，所述LCDR1的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示、所述LCDR2的氨基酸序列如SEQ ID NO:12所示和所述LCDR3的氨基酸序列如SEQ ID NO:13所示。

[权利要求 5] 根据权利要求1-4中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分包含与重链可变区具有至少80%同一性的氨基酸序列，并且所述重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:14-18中任一项所示；和/或所述CD3结合部分包含与轻链可变区具有至少80%同一性的氨基酸序列，并且所述轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:19-23中任一项所示。

[权利要求 6] 根据权利要求1-5中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分包含重链可变区，并且所述重链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:14-18中任一项所示；和/或所述CD3结合部分包含轻链可变区，并且所述轻链可变区的氨基酸序列如SEQ ID NO:19-23中任一项所示。

[权利要求 7] 根据权利要求1-6中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分包含：
氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区；
或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区；
或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:19所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:14所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:37所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:38所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:20所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:21所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:22所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:36所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:23所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:15所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:16所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:40所示的轻链可变区；

或，氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示的重链可变区，和氨基酸序列如SEQ ID NO:39所示的轻链可变区。

[权利要求 8] 根据权利要求1-7中任一项所述的抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白为抗体或其抗原结合片段。

[权利要求 9] 根据权利要求8所述的抗原结合蛋白，其中所述抗体为单克隆抗体。

[权利要求 10] 根据权利要求8-9中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述抗体为嵌合抗体，人源化抗体或全人源抗体。

[权利要求 11] 根据权利要求8-10中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述抗原结合片段包括Fab，Fab'，Fv片段，F(ab')₂，scfv，di-scFv和/或dAb。

[权利要求 12] 根据权利要求1-11中任一项所述的抗原结合蛋白，其中抗原结合蛋白包含来自IgA、IgG、IgD、IgE或IgM抗体的恒定区。

[权利要求 13] 根据权利要求1-12中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG的恒定区。

[权利要求 14] 根据权利要求1-13中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG1，IgG2，IgG3或IgG4的恒定区。

- [权利要求 15] 根据权利要求14所述的抗原结合蛋白，其中所述抗体重链恒定区包含SEQ ID NO:24所示的氨基酸序列。
- [权利要求 16] 根据权利要求1-15中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述CD3结合部分抗体轻链恒定区，且所述抗体轻链恒定区包括人Ig κ 恒定区或人Ig λ 恒定区。
- [权利要求 17] 根据权利要求16所述的抗原结合蛋白，其中所述抗体轻链恒定区包含SEQ ID NO:25所示的氨基酸序列。
- [权利要求 18] 根据权利要求1-17中任一项所述的抗原结合蛋白，其中CD3结合部分抗体重链和抗体轻链，所述重链包含如SEQ ID NO:26-30中任一项所示的氨基酸序列，和所述轻链包含如SEQ ID NO:31-35所示的氨基酸序列。
- [权利要求 19] 根据权利要求1-18中任一项所述的抗原结合蛋白，所述抗原结合蛋白包括多特异性抗体。
- [权利要求 20] 根据权利要求1-19中任一项所述的抗原结合蛋白，其中多特异性抗原结合蛋白的形式选自双特异性抗体、双特异性二抗体、双特异性scFv、TandAb、三价结合分子、或四价结合分子。
- [权利要求 21] 根据权利要求19-20中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述多特异性抗原结合蛋白包括与至少一种肿瘤相关抗原(TAA)结合的结合部分(s)。
- [权利要求 22] 根据权利要求21所述的抗原结合蛋白，其中TAA选自：EPCAM，CCR5，CD19，HER2，HER3 neu，HER3，HER4，EGFR，PSMA，CEA，MUC1，MUC2，MUC3，MUC4，MUC5，MUC7， β hCG，Lewis-Y，CD20，CD33，CD30，ganglioside GD3，9-O-Acetyl-GD3，GM2，globo H，fucosyl GM1，Poly SA，GD2，RON，c-Met，CEACAM-6，PCTA-1，PSA，PAP，ALCAM(CD166)，PECAM-1，CD151，MAGE-1，TROP2，IGF1 R，TGFB2，GHRHR，GHR，IL-

6R, gp130, TNFR2, OSMRp, Patched-1, Frizzled, Robo1, LTPR, CD26, CD27, CD44, CD80, CD81, CD86, CD100, CXCR4, SAS, BCMA, TWEAKR/Fn14, FGFR4, VEGFR1, VEGFR2, SSX1, and SSX2, Carboanhydrase IX(MN/CAIX), CD44v6, Sonic Hedgehog(Shh), Wue-1, Plasma Cell Antigen, (membrane-bound)IgE, Melanoma Chondroitin Sulfate Proteoglycan(MCSP), CCR8, TNF-alpha precursor, STEAP, mesothelin, A33 Antigen, Prostate Stem Cell Antigen(PSCA), Ly-6; desmoglein 4, E-cadherin neo-epitope, Fetal Acetylcholine Receptor, CD25, CA19-9 marker, CA-125 marker and Muellierian Inhibitory Substance(MIS) Receptor type II, sTn(sialylated Tn antigen, TAG72), FAP(fibroblast activation antigen), endosialin, EGFRvIII, L6, SAS, CD63, TF-antigen, Cora antigen, CD7, CD79b, CD22, Ig alpha, Ig beta, gp100, MT-MMPs, F19-antigen, CO-29 and EphA2。

- [权利要求 23] 根据权利要求21-22中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述TAA包括HER2、CD20、CD79b或CD47。
- [权利要求 24] 根据权利要求21-23中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述TAA结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG的恒定区。
- [权利要求 25] 根据权利要求21-24中任一项所述的抗原结合蛋白，其中所述TAA结合部分包含抗体重链恒定区，且所述抗体重链恒定区包括源自人IgG1, IgG2, IgG3或IgG4的恒定区；其中TAA结合部分包含抗体轻链恒定区，且所述抗体轻链恒定区包括人Ig kappa 恒定区或人Ig lambda 恒定区。
- [权利要求 26] 编码权利要求1-25中任一项的抗原结合蛋白的分离的核酸分子。
- [权利要求 27] 一种包含权利要求26的分离的核酸分子的载体。

- [权利要求 28] 一种包含权利要求27的载体的宿主细胞。
- [权利要求 29] 一种生产权利要求1-25中任一项的抗原结合蛋白的方法，其中该方法包括在能够表达所述抗原结合蛋白的条件下，培养权利要求28的宿主细胞。
- [权利要求 30] 根据权利要求29的所述的方法，其中所述宿主细胞选自细菌细胞、真菌细胞、植物细胞、哺乳动物细胞或病毒。
- [权利要求 31] 根据权利要求30的所述的方法，其中所述细菌细胞是大肠杆菌；所述真菌细胞是酵母细胞；
所述哺乳动物细胞选自CHO、NS0、BHK或HEK293细胞；所述细胞为杂交瘤细胞；
所述杂交瘤细胞选自小鼠、大鼠或兔。
- [权利要求 32] 一种药物组合物，包括权利要求1-25中任一项的抗原结合蛋白、权利要求26的分离的核酸分子、权利要求27的载体和/或权利要求28的宿主细胞，以及可选的药学上可接受的载体。
- [权利要求 33] 权利要求1-25中任一项的抗原结合蛋白，权利要求26的分离的核酸分子，权利要求27的载体和，权利要求28的宿主细胞，权利要求32所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗癌症。
- [权利要求 34] 根据权利要求33所述的用途，所述癌症包括实体瘤或血液瘤。
- [权利要求 35] 根据权利要求34所述的用途，其中所述实体瘤是前列腺癌、结直肠癌、胃癌、肾透明细胞癌、膀胱癌、肺癌、鳞状细胞癌、胶质瘤、乳腺癌、肾脏癌、新生血管疾病、肾透明细胞癌(CCRCC)、胰腺癌、肾癌、尿道上皮癌或肝脏转移性腺癌；其中所述血液恶性肿瘤是急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性髓性白血病(CML)或母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤(DPDCN)。
- [权利要求 36] 使用如权利要求1-25中任一项所述的抗原结合蛋白检测CD3和/或TAA在样品中的存在的方法，包括使所述的抗原结合蛋白与样品接

触并检测所述双特异性抗体与CD3和/或TAA形成的结合物或对其进行定量测定。

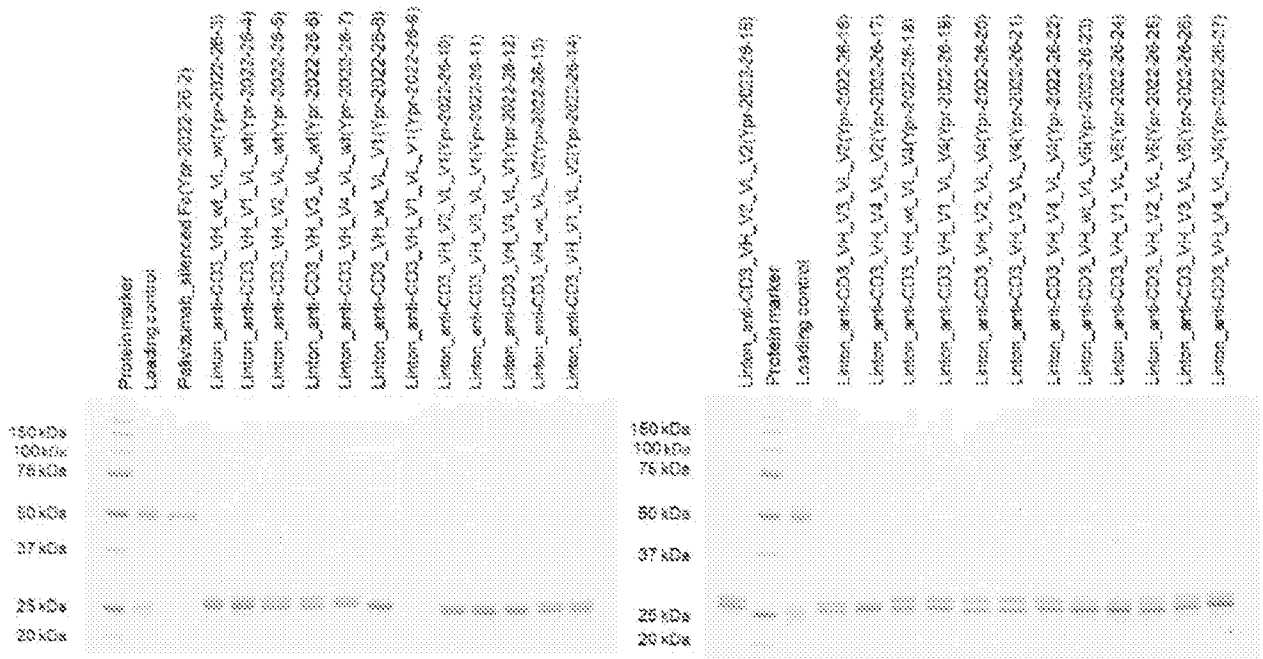
[权利要求 37] 一种治疗受试者的癌症的方法，包括以足以治疗所述癌症的时间向有需要的所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1-25中任一项所述的抗原结合蛋白。

[权利要求 38] 根据权利要求37所述的方法，其中所述癌症是实体瘤或血液恶性肿瘤。

[权利要求 39] 根据权利要求37所述的方法，其中所述实体瘤是前列腺癌、结直肠癌、胃癌、肾透明细胞癌、膀胱癌、肺癌、鳞状细胞癌、胶质瘤、乳腺癌、肾脏癌、新生血管疾病、肾透明细胞癌(CCRCC)、胰腺癌、肾癌、尿道上皮癌或肝脏转移性腺癌；其中所述血液恶性肿瘤是急性髓性白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、慢性髓性白血病(CML)或母细胞性浆细胞样树突状细胞瘤(DPDCN)。

[权利要求 40] 根据权利要求37-39中任一项所述的方法，其中所述抗原结合蛋白与第二治疗剂联合施用。

[图 1]



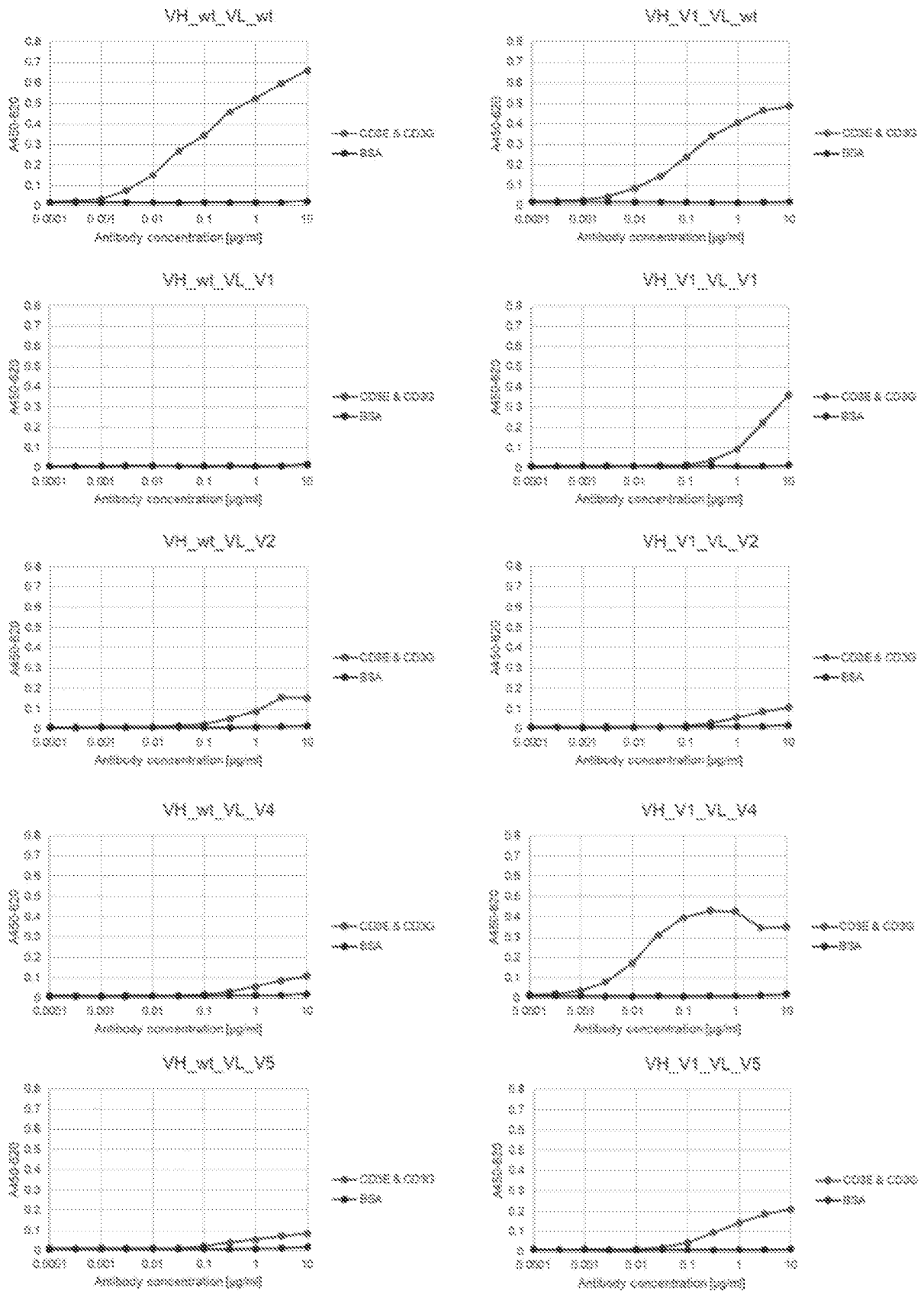
[图 2]

| Sample Name | titer(mg/L) |
|--------------------|-------------|
| C3002HC-C3002LC | 75.63 |
| C3002HC-SLV1 | 27.84 |
| C3002HC-LV1 | 28.55 |
| C3002HC-LV2 | 24.87 |
| C3002HC-LV4 | 22.26 |
| C3002HC-LV5 | 30.78 |
| C3002-2-HC-C3002LC | 32.13 |
| C3002-2-HC-SLV1 | 20.47 |
| C3002-2-HC-LV1 | 13.71 |
| C3002-2-HC-LV2 | 27.74 |
| C3002-2-HC-LV4 | 17.53 |
| C3002-2-HC-LV5 | 26.45 |
| SHV1-C3002LC | 13.71 |
| SHV1-SLV1 | 20.24 |
| SHV1-LV1 | 23.89 |
| SHV1-LV2 | 21.37 |
| SHV1-LV4 | 15.97 |
| SHV1-LV5 | 26.76 |
| HV1-C3002LC | 20.03 |
| HV1-SLV1 | 24.18 |
| HV1-LV1 | 32.61 |
| HV1-LV2 | 24.71 |
| HV1-LV4 | 28.55 |
| HV1-LV5 | 28.08 |
| HV2-C3002LC | 21.47 |
| HV2-SLV1 | 21.13 |
| HV2-LV1 | 17.45 |
| HV2-LV2 | 12.08 |
| HV2-LV4 | 21.47 |
| HV2-LV5 | 19.87 |
| HV3-C3002LC | 37.63 |
| HV3-SLV1 | 42.29 |
| HV3-LV1 | 37.00 |
| HV3-LV2 | 35.74 |
| HV3-LV4 | 37.42 |
| HV3-LV5 | 29.63 |
| HV4-C3002LC | 28.24 |
| HV4-SLV1 | 12.26 |
| HV4-LV1 | 27.61 |
| HV4-LV2 | 26.34 |
| HV4-LV4 | 20.37 |
| HV4-LV5 | 13.45 |
| WT (Wild type) | 12.04 |

[图 3]

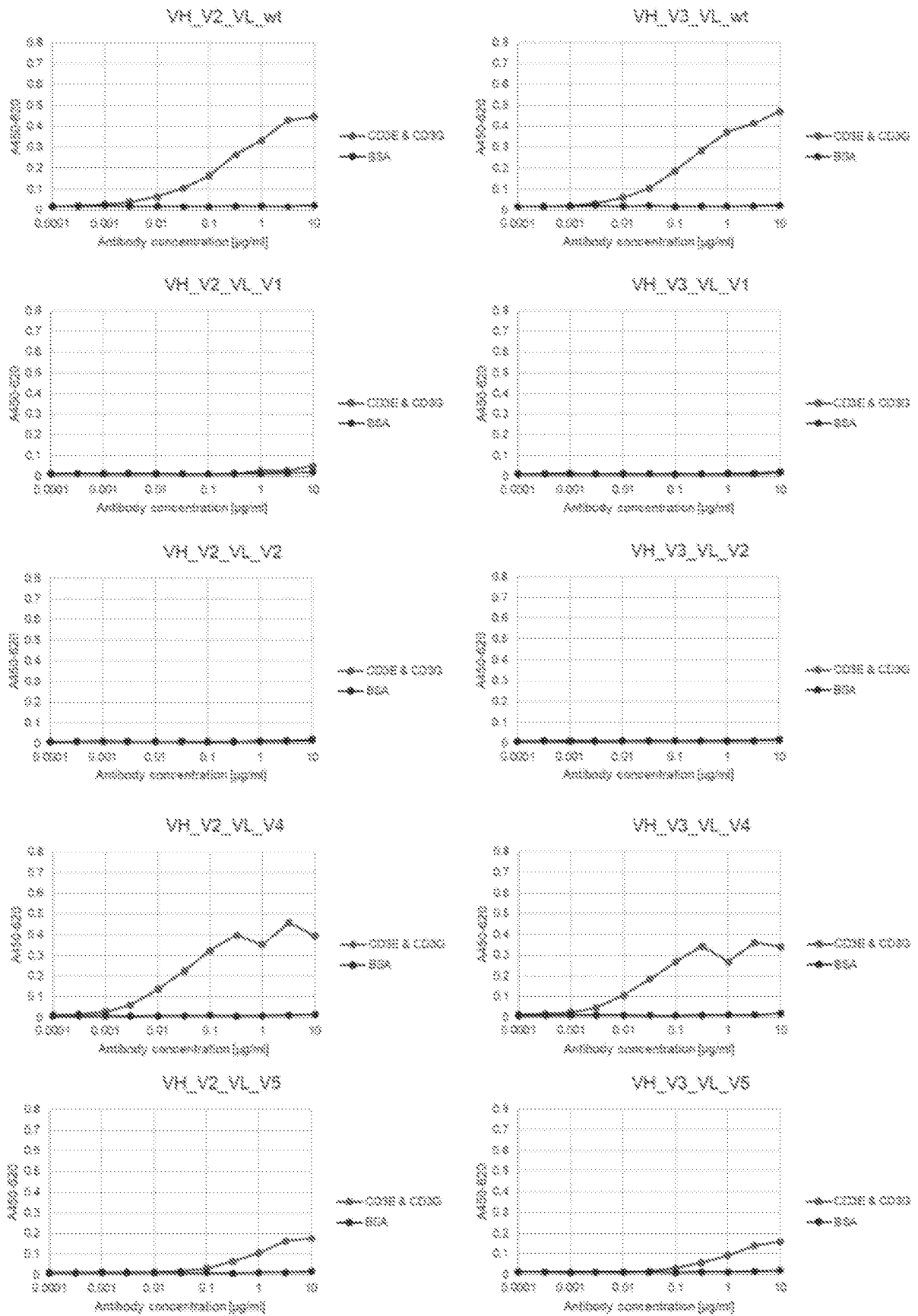
| Sample | Type | Tag | Amount | Provider | Catalog Number | Molecular weight | Delivered | Comment |
|-------------------|---------|----------|--------|--------------|----------------|--------------------------------|-----------|---------|
| Human CD3E & CD3E | Protein | Lacna Fc | 1 mg | Coxs Biotech | CT009-H4804E | 40 kDa monomer 80 kDa dimer | 20230704 | Target |

[图 4A]

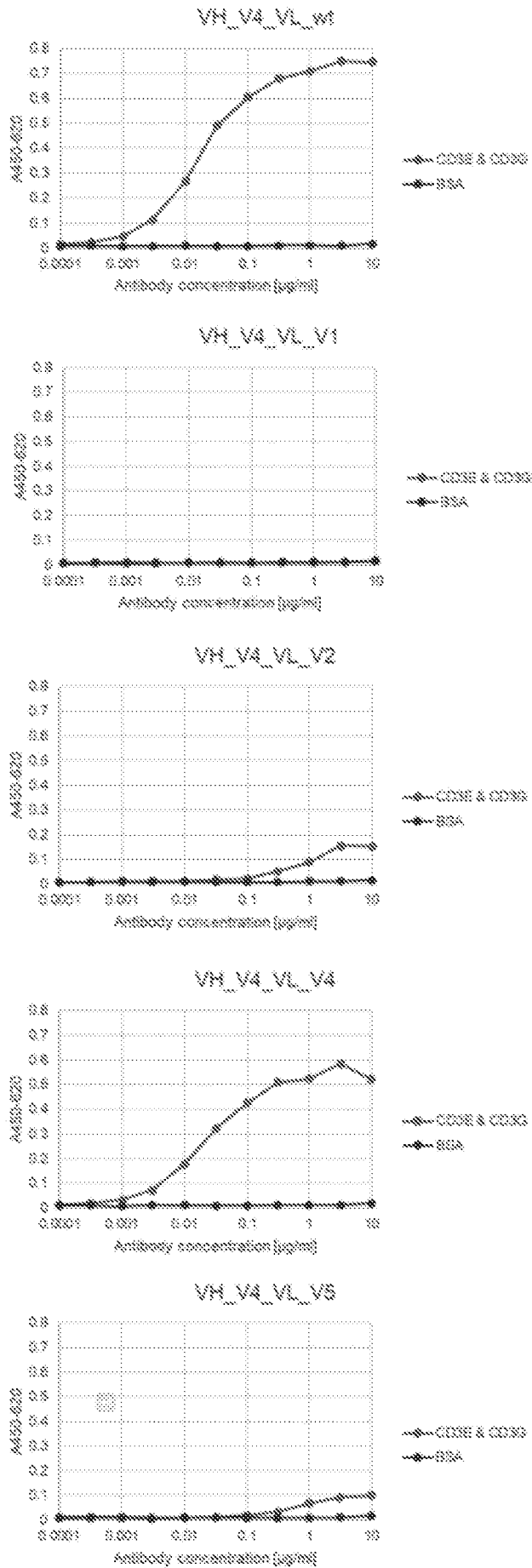


[图 4B]

细则 26,
02.11.2023



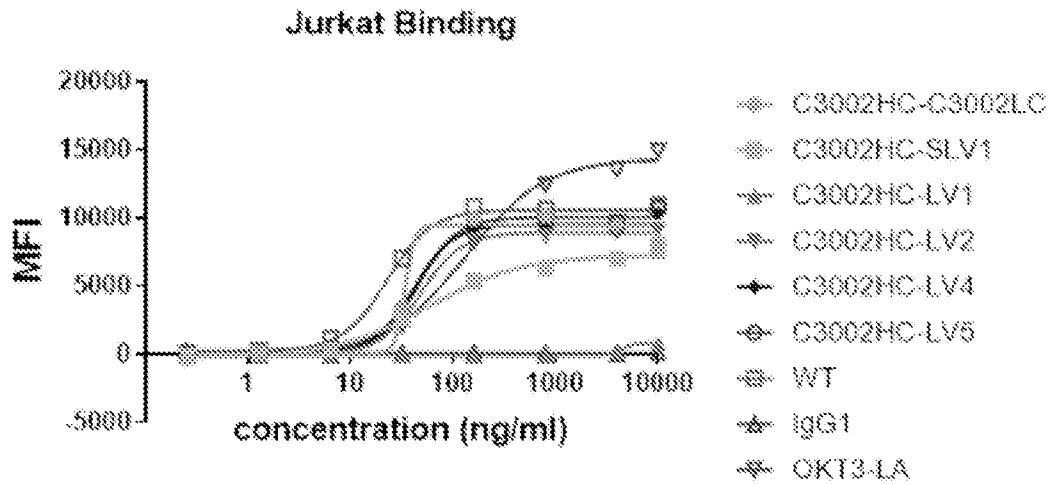
[图 4C]



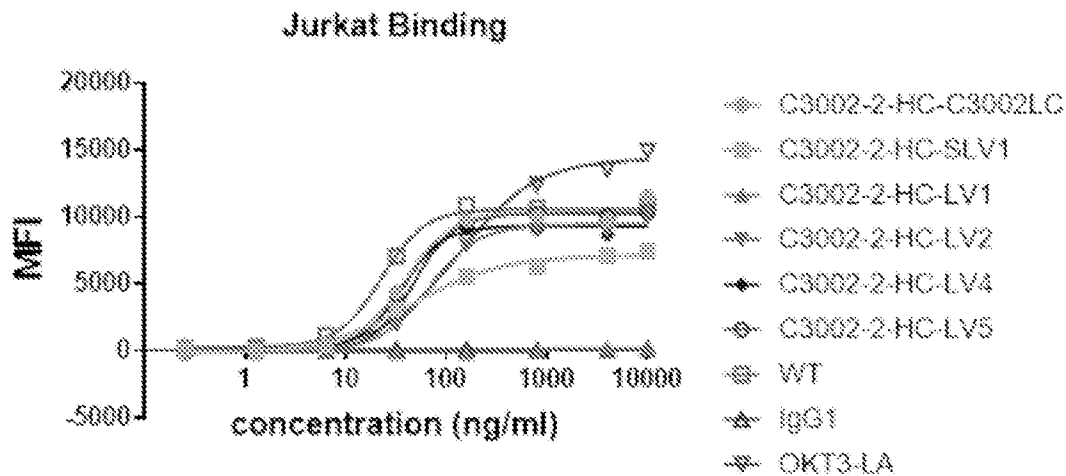
[图 5]

| Antibody | EC50 [ng/ml] | 95% CI EC50 [ng/ml] | R squared |
|-------------|--------------|---------------------|-----------|
| VH wt VL wt | 88.84 | 72.39 to 109.1 | 0.9952 |
| VH V1 VL wt | 115.4 | 104.9 to 126.9 | 0.9988 |
| VH V2 VL wt | 206.1 | 168.6 to 251.5 | 0.9944 |
| VH V3 VL wt | 198.2 | 177.8 to 221.1 | 0.9983 |
| VH V4 VL wt | 19.37 | 17.27 to 21.74 | 0.9983 |
| VH V1 VL V4 | 14.78 | 8.947 to 24.24 | 0.9587 |
| VH V2 VL V4 | 40.48 | 25.03 to 66.53 | 0.9718 |
| VH V3 VL V4 | 33.74 | 20.94 to 55.12 | 0.9704 |
| VH_V4_VL_V4 | 30.54 | 23.44 to 39.91 | 0.9911 |

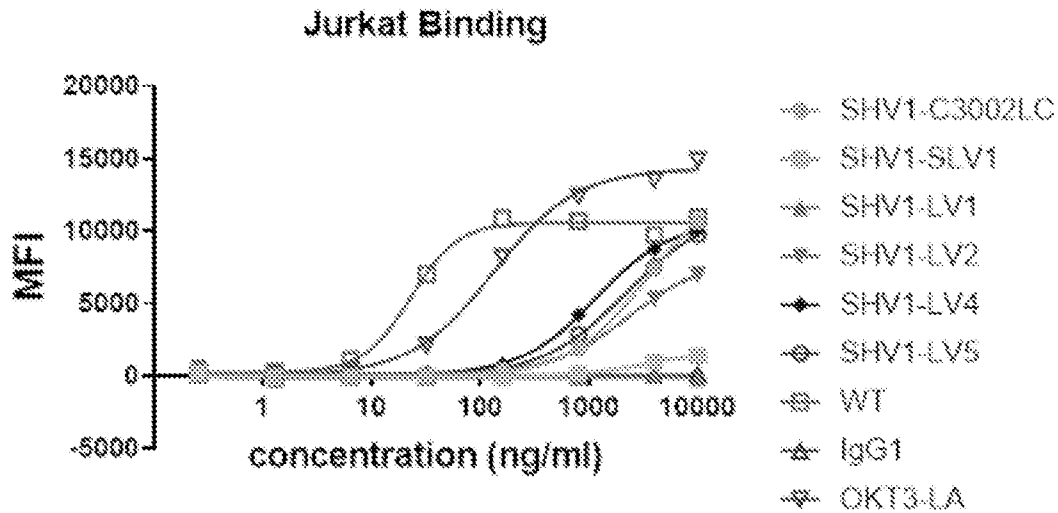
[图 6-1]



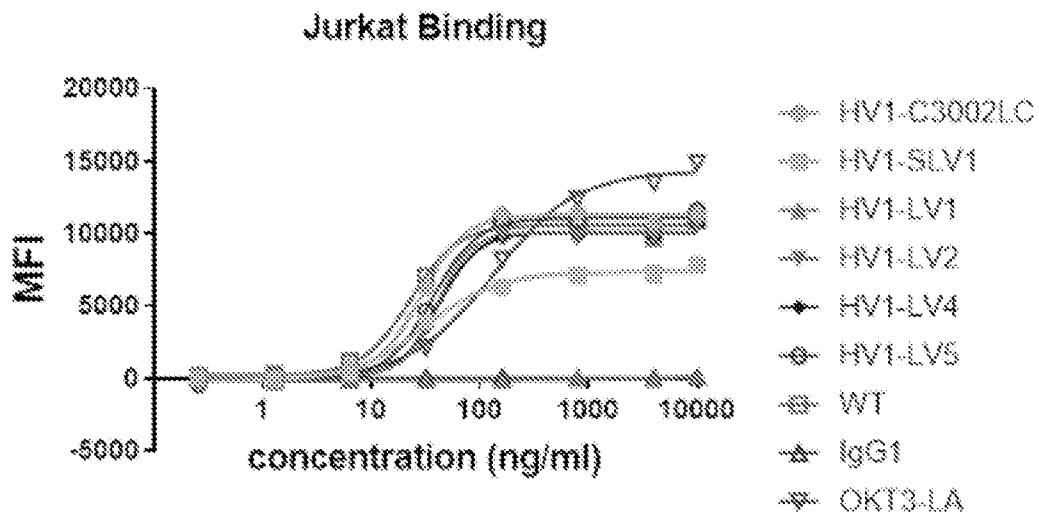
[图 6-2]



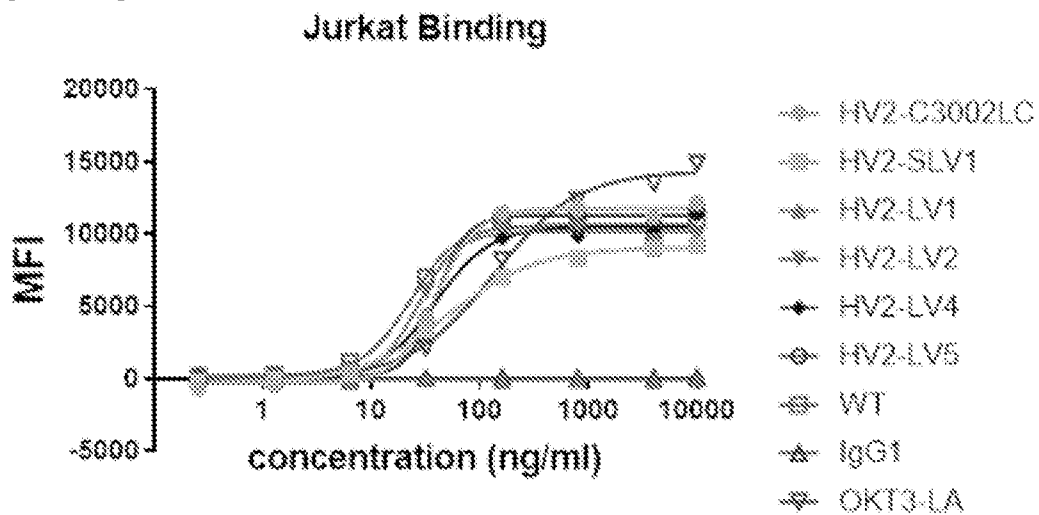
[图 6-3]



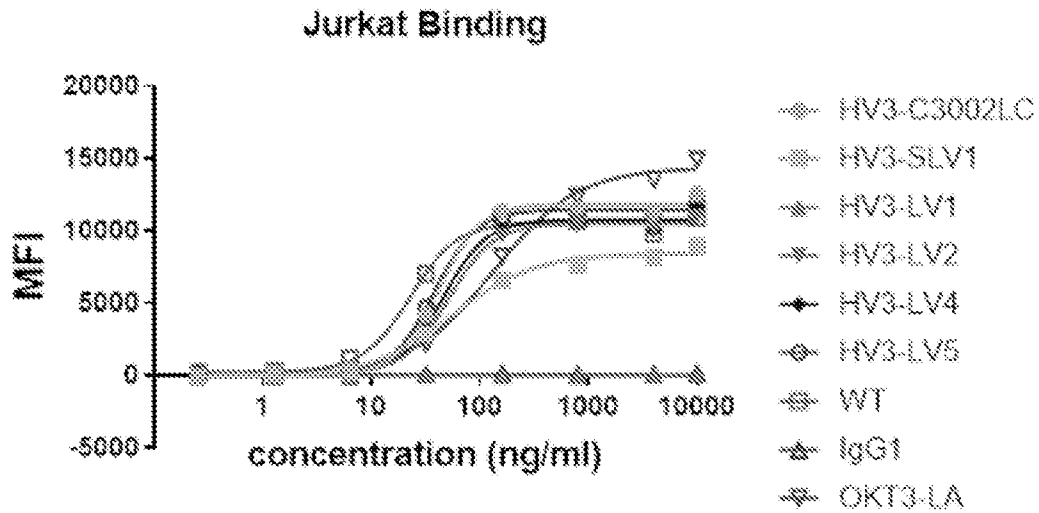
[图 6-4]



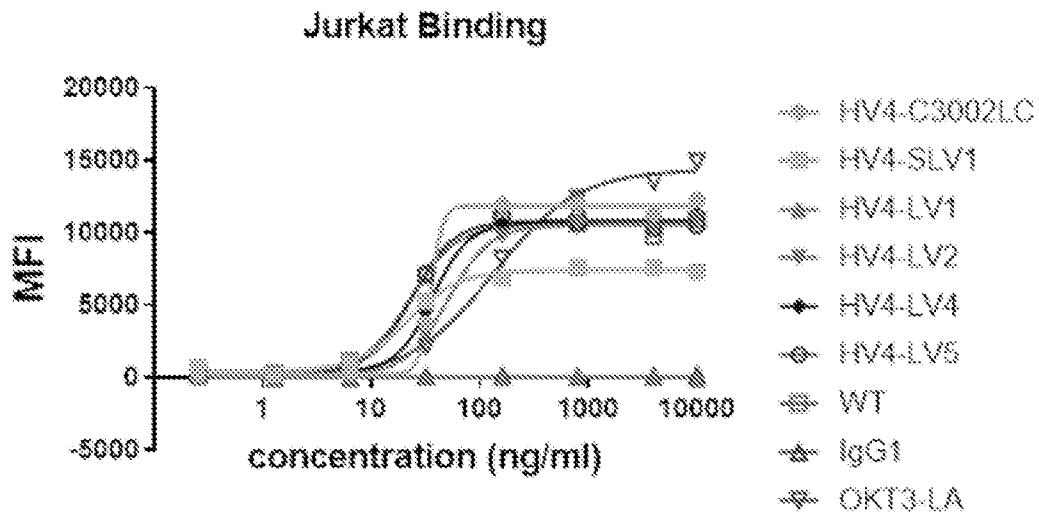
[图 6-5]



[图 6-6]



[图 6-7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120746

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|---|--|
| C07K16/28(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)j | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) | | |
| IPC: C07K A61K A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) | | |
| CNTXT, WPABSC, WPABS, ENTXTC, ENTXT, DPWI, VEN, CNKI, Web of Science, 百度学术, Baidu Scholar, HimmPat, 中国生物序列检索系统, China Biological Sequence Search System, NCBI, EBI, STNext: 申请人/发明人, applicant/inventor, CD3, 抗体, antibody, CDR, 可变区, variable domain, 重链, heavy chain, 轻链, light chain, 序列 1-40, sequences 1-40 | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | CN 107428835 A (SANOFI SA) 01 December 2017 (2017-12-01) claims 1-31 | 1-40 |
| A | CN 104704004 A (ROCHE GLYCART AG) 10 June 2015 (2015-06-10) claims 1-18 | 1-40 |
| A | CN 107108748 A (MERCK PATENT GMBH) 29 August 2017 (2017-08-29) claims 1-71 | 1-40 |
| A | WO 2016081490 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 2016 (2016-05-26) claims 1-21 | 1-40 |
| A | CN 104220461 A (ATYR PHARMA, INC.) 17 December 2014 (2014-12-17) claims 1-55 | 1-40 |
| PX | WO 2022199555 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 29 September 2022 (2022-09-29) claims 1-39 | 1-40 |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 09 December 2023 | | 14 December 2023 |
| Name and mailing address of the ISA/CN | | Authorized officer |
| China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 | | Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/120746

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|---|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| PX | WO 2023072217 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 04 May 2023 (2023-05-04) claims 1-50 | 1-40 |
| ----- | | |

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed.
 - b. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
 accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **37-40**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 37-40 relate to a method for treating cancer in a subject, which falls within technical solutions for which no search is required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1(iv). However, a search is conducted on the basis that the above-mentioned subject matter is amended to be a corresponding pharmaceutical use.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/120746

| Patent document cited in search report | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date (day/month/year) |
|--|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| CN 107428835 A | 01 December 2017 | IL 299975 A | 01 March 2023 |
| | | EA 201791666 A1 | 30 November 2017 |
| | | TN 2017000275 A1 | 19 October 2018 |
| | | EP 3812398 A2 | 28 April 2021 |
| | | EP 3812398 A3 | 21 July 2021 |
| | | TN 2018000325 A1 | 16 January 2020 |
| | | MX 2021011697 A | 22 October 2021 |
| | | MA 40801 A1 | 31 July 2018 |
| | | CL 2017001866 A1 | 27 April 2018 |
| | | MX 2017009535 A | 02 November 2017 |
| | | GT 201700162 A | 24 October 2018 |
| | | PL 3247725 T3 | 11 January 2021 |
| | | SI 3247725 T1 | 30 November 2020 |
| | | JP 2023093625 A | 04 July 2023 |
| | | AR 103488 A1 | 10 May 2017 |
| | | HRP 20201517 T1 | 11 December 2020 |
| | | NZ 734803 A | 31 March 2023 |
| | | SG 10201906762 YA | 27 September 2019 |
| | | TW 202130662 A | 16 August 2021 |
| | | JP 2018513831 A | 31 May 2018 |
| | | JP 6817211 B2 | 20 January 2021 |
| | | BR 112017014805 A2 | 09 January 2018 |
| | | EP 3247725 A1 | 29 November 2017 |
| | | EP 3247725 B1 | 01 July 2020 |
| | | ES 2824167 T3 | 11 May 2021 |
| | | UY 36536 A | 31 August 2016 |
| | | PH 12017501190 A1 | 18 December 2017 |
| | | UA 126269 C2 | 14 September 2022 |
| | | PT 3247725 T | 07 October 2020 |
| | | CA 2974453 A1 | 28 July 2016 |
| | | HUE 052011 T2 | 28 April 2021 |
| | | TN 2018000324 A1 | 16 January 2020 |
| | | EP 4039710 A2 | 10 August 2022 |
| | | EP 4039710 A3 | 19 October 2022 |
| | | MX 2021011696 A | 22 October 2021 |
| | | SG 11201705925 PA | 30 August 2017 |
| | | US 2021292423 A1 | 23 September 2021 |
| | | CL 2018002490 A1 | 26 July 2019 |
| | | LT 3247725 T | 12 October 2020 |
| | | CR 20170383 A | 22 November 2017 |
| | | CO 2017008462 A2 | 16 January 2018 |
| | | PE 20171764 A1 | 21 December 2017 |
| | | JP 2021072784 A | 13 May 2021 |
| | | JP 7269215 B2 | 08 May 2023 |
| | | IL 253569 A0 | 28 September 2017 |
| | | IL 253569 B2 | 01 June 2023 |
| | | RS 60916 B1 | 30 November 2020 |
| | | US 2018057597 A1 | 01 March 2018 |
| | | US 2018222987 A1 | 09 August 2018 |
| | | US 10906978 B2 | 02 February 2021 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/120746

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|-----------|---|-----------------------------------|-------------------------|--------------|----|-----------------------------------|
| | | | | DOP | 2017000160 | A | 15 August 2017 |
| | | | | TW | 201639885 | A | 16 November 2016 |
| | | | | TWI | 726862 | B | 11 May 2021 |
| | | | | AU | 2022200467 | A1 | 17 February 2022 |
| | | | | AU | 2016210068 | B2 | 28 October 2021 |
| | | | | KR | 20170101311 | A | 05 September 2017 |
| | | | | MY | 191964 | A | 21 July 2022 |
| | | | | WO | 2016116626 | A1 | 28 July 2016 |
| | | | | ECSP | 17054182 | A | 30 November 2017 |
| CN | 104704004 | A | 10 June 2015 | MX | 2015003616 | A | 05 June 2015 |
| | | | | JP | 2015536908 | A | 24 December 2015 |
| | | | | JP | 6444874 | B2 | 26 December 2018 |
| | | | | KR | 20150064068 | A | 10 June 2015 |
| | | | | EP | 2904016 | A1 | 12 August 2015 |
| | | | | EP | 2904016 | B1 | 14 November 2018 |
| | | | | HK | 1211303 | A1 | 20 May 2016 |
| | | | | RU | 2015117393 | A | 10 December 2016 |
| | | | | WO | 2014056783 | A1 | 17 April 2014 |
| | | | | CA | 2879768 | A1 | 17 April 2014 |
| | | | | US | 2016130347 | A1 | 12 May 2016 |
| | | | | US | 10087250 | B2 | 02 October 2018 |
| | | | | BR | 112015007120 | A2 | 12 December 2017 |
| CN | 107108748 | A | 29 August 2017 | SG | 11201701189 | TA | 30 March 2017 |
| | | | | JP | 2017525698 | A | 07 September 2017 |
| | | | | JP | 6764858 | B2 | 07 October 2020 |
| | | | | LT | 3180363 | T | 25 November 2019 |
| | | | | BR | 112017002646 | A2 | 27 February 2018 |
| | | | | CA | 2956126 | A1 | 18 February 2016 |
| | | | | HRP | 20191872 | T1 | 07 February 2020 |
| | | | | KR | 20170036796 | A | 03 April 2017 |
| | | | | RU | 2017108203 | A | 17 September 2018 |
| | | | | RU | 2017108203 | A3 | 13 March 2019 |
| | | | | ES | 2751915 | T3 | 02 April 2020 |
| | | | | ES | 2751915 | T5 | 23 December 2022 |
| | | | | AU | 2015303135 | A1 | 23 February 2017 |
| | | | | AU | 2015303135 | B2 | 20 May 2021 |
| | | | | EP | 3180363 | A1 | 21 June 2017 |
| | | | | EP | 3180363 | B1 | 25 September 2019 |
| | | | | EP | 3180363 | B2 | 14 September 2022 |
| | | | | IL | 250622 | A0 | 30 April 2017 |
| | | | | IL | 250622 | B | 01 December 2022 |
| | | | | IL | 250622 | B2 | 01 April 2023 |
| | | | | US | 2016177276 | A1 | 23 June 2016 |
| | | | | US | 11021694 | B2 | 01 June 2021 |
| | | | | PL | 3180363 | T3 | 28 February 2020 |
| | | | | DK | 3180363 | T3 | 04 November 2019 |
| | | | | HUE | 046661 | T2 | 30 March 2020 |
| | | | | WO | 2016024021 | A1 | 18 February 2016 |
| | | | | ZA | 201701810 | B | 28 October 2020 |
| | | | | SI | 3180363 | T1 | 29 May 2020 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/120746

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|----|-----------------------------------|
| | | | | EP | 3643727 | A1 | 29 April 2020 |
| | | | | MX | 2017001712 | A | 27 April 2017 |
| | | | | PT | 3180363 | T | 05 November 2019 |
| WO | 2016081490 | A1 | 26 May 2016 | ZA | 201703290 | B | 30 June 2021 |
| | | | | JP | 2018505129 | A | 22 February 2018 |
| | | | | JP | 6681396 | B2 | 15 April 2020 |
| | | | | IL | 252232 | A0 | 31 July 2017 |
| | | | | IL | 252232 | B | 25 March 2021 |
| | | | | AU | 2015350075 | A1 | 29 June 2017 |
| | | | | AU | 2015350075 | B2 | 03 June 2021 |
| | | | | SI | 3221359 | T1 | 31 August 2020 |
| | | | | EP | 3221359 | A1 | 27 September 2017 |
| | | | | EP | 3221359 | B1 | 27 May 2020 |
| | | | | KR | 20170089881 | A | 04 August 2017 |
| | | | | MX | 2017006312 | A | 21 August 2017 |
| | | | | ES | 2809455 | T3 | 04 March 2021 |
| | | | | US | 2018194841 | A1 | 12 July 2018 |
| | | | | US | 10662244 | B2 | 26 May 2020 |
| | | | | HUE | 050831 | T2 | 28 January 2021 |
| | | | | EP | 3699198 | A1 | 26 August 2020 |
| | | | | HRP | 20201001 | T1 | 16 October 2020 |
| | | | | LT | 3221359 | T | 27 July 2020 |
| | | | | CY | 1123688 | T1 | 24 March 2022 |
| | | | | PT | 3221359 | T | 23 June 2020 |
| | | | | RS | 60739 | B1 | 30 September 2020 |
| | | | | HK | 1244293 | A1 | 03 August 2018 |
| | | | | PL | 3221359 | T3 | 16 November 2020 |
| | | | | DK | 3221359 | T3 | 22 June 2020 |
| | | | | CA | 2967820 | A1 | 26 May 2016 |
| CN | 104220461 | A | 17 December 2014 | JP | 2015503349 | A | 02 February 2015 |
| | | | | JP | 6169608 | B2 | 26 July 2017 |
| | | | | AU | 2012368189 | A1 | 17 July 2014 |
| | | | | AU | 2012368189 | B2 | 31 August 2017 |
| | | | | EP | 2797959 | A2 | 05 November 2014 |
| | | | | EP | 2797959 | A4 | 26 August 2015 |
| | | | | CA | 2858613 | A1 | 08 August 2013 |
| | | | | WO | 2013115926 | A2 | 08 August 2013 |
| | | | | WO | 2013115926 | A3 | 31 October 2013 |
| | | | | US | 2014335087 | A1 | 13 November 2014 |
| | | | | US | 9688978 | B2 | 27 June 2017 |
| WO | 2022199555 | A1 | 29 September 2022 | None | | | |
| WO | 2023072217 | A1 | 04 May 2023 | None | | | |

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列列表进行的:
 - a. 作为国际申请的一部分提交的:
 - b. 为国际检索的目的在国际申请日之后提交(细则13之三.1(a)),
 附有说明序列列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。
2. 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。
3. 补充意见:

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 37-40
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求37-40涉及治疗受试者的癌症的方法，属于PCT实施细则39.1(iv)规定的不要国际检索单位检索的技术方案。但是，基于上述主题修改为相应的制药用途进行检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07K16/28(2006.01)i; A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|---|-----|-------------------|---------|---|--|------|---|---|------|---|---|------|---|--|------|---|--|------|----|--|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07K A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTEXT, WPABSC, WPABS, ENTXTC, ENTXT, DPWI, VEN, CNKI, Web of Science, 百度学术, HimPat, 中国生物序列检索系统, NCBI, EBI, STNext: 申请人/发明人, CD3, 抗体, antibody, CDR, 可变区, variable domain, 重链, heavy chain, 轻链, light chain, 序列1-40</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 107428835 A (赛诺菲) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 权利要求1-31</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104704004 A (罗切格利卡特公司) 2015年6月10日 (2015 - 06 - 10) 权利要求1-18</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107108748 A (默克专利有限公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-71</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2016081490 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 2016年5月26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1-21</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104220461 A (ATYR医药公司) 2014年12月17日 (2014 - 12 - 17) 权利要求1-55</td> <td>1-40</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022199555 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 2022年9月29日 (2022 - 09 - 29) 权利要求1-39</td> <td>1-40</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | A | CN 107428835 A (赛诺菲) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 权利要求1-31 | 1-40 | A | CN 104704004 A (罗切格利卡特公司) 2015年6月10日 (2015 - 06 - 10) 权利要求1-18 | 1-40 | A | CN 107108748 A (默克专利有限公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-71 | 1-40 | A | WO 2016081490 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 2016年5月26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1-21 | 1-40 | A | CN 104220461 A (ATYR医药公司) 2014年12月17日 (2014 - 12 - 17) 权利要求1-55 | 1-40 | PX | WO 2022199555 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 2022年9月29日 (2022 - 09 - 29) 权利要求1-39 | 1-40 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 107428835 A (赛诺菲) 2017年12月1日 (2017 - 12 - 01) 权利要求1-31 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 104704004 A (罗切格利卡特公司) 2015年6月10日 (2015 - 06 - 10) 权利要求1-18 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 107108748 A (默克专利有限公司) 2017年8月29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-71 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | WO 2016081490 A1 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.) 2016年5月26日 (2016 - 05 - 26) 权利要求1-21 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A | CN 104220461 A (ATYR医药公司) 2014年12月17日 (2014 - 12 - 17) 权利要求1-55 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2022199555 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 2022年9月29日 (2022 - 09 - 29) 权利要求1-39 | 1-40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年12月9日</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年12月14日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> | | <p>授权官员</p> <p>冯晓亮</p> <p>电话号码 (+86) 010-53961927</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| C. 相关文件 | | |
|---------|--|---------|
| 类型* | 引用文件，必要时，指明相关段落 | 相关的权利要求 |
| PX | WO 2023072217 A1 (GUANGZHOU LINTONPHARM CO., LTD.) 2023年5月4日 (2023 - 05 - 04) 权利要求1-50 | 1-40 |
| ----- | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/120746

| 检索报告引用的专利文件 | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | 公布日 (年/月/日) |
|----------------|----------------|--------------------|----------------|
| CN 107428835 A | 2017年12月1日 | IL 299975 A | 2023年3月1日 |
| | | EA 201791666 A1 | 2017年11月30日 |
| | | TN 2017000275 A1 | 2018年10月19日 |
| | | EP 3812398 A2 | 2021年4月28日 |
| | | EP 3812398 A3 | 2021年7月21日 |
| | | TN 2018000325 A1 | 2020年1月16日 |
| | | MX 2021011697 A | 2021年10月22日 |
| | | MA 40801 A1 | 2018年7月31日 |
| | | CL 2017001866 A1 | 2018年4月27日 |
| | | MX 2017009535 A | 2017年11月2日 |
| | | GT 201700162 A | 2018年10月24日 |
| | | PL 3247725 T3 | 2021年1月11日 |
| | | SI 3247725 T1 | 2020年11月30日 |
| | | JP 2023093625 A | 2023年7月4日 |
| | | AR 103488 A1 | 2017年5月10日 |
| | | HRP 20201517 T1 | 2020年12月11日 |
| | | NZ 734803 A | 2023年3月31日 |
| | | SG 10201906762 YA | 2019年9月27日 |
| | | TW 202130662 A | 2021年8月16日 |
| | | JP 2018513831 A | 2018年5月31日 |
| | | JP 6817211 B2 | 2021年1月20日 |
| | | BR 112017014805 A2 | 2018年1月9日 |
| | | EP 3247725 A1 | 2017年11月29日 |
| | | EP 3247725 B1 | 2020年7月1日 |
| | | ES 2824167 T3 | 2021年5月11日 |
| | | UY 36536 A | 2016年8月31日 |
| | | PH 12017501190 A1 | 2017年12月18日 |
| | | UA 126269 C2 | 2022年9月14日 |
| | | PT 3247725 T | 2020年10月7日 |
| | | CA 2974453 A1 | 2016年7月28日 |
| | | HUE 052011 T2 | 2021年4月28日 |
| | | TN 2018000324 A1 | 2020年1月16日 |
| | | EP 4039710 A2 | 2022年8月10日 |
| | | EP 4039710 A3 | 2022年10月19日 |
| | | MX 2021011696 A | 2021年10月22日 |
| | | SG 11201705925 PA | 2017年8月30日 |
| | | US 2021292423 A1 | 2021年9月23日 |
| | | CL 2018002490 A1 | 2019年7月26日 |
| | | LT 3247725 T | 2020年10月12日 |
| | | CR 20170383 A | 2017年11月22日 |
| | | CO 2017008462 A2 | 2018年1月16日 |
| | | PE 20171764 A1 | 2017年12月21日 |
| | | JP 2021072784 A | 2021年5月13日 |
| | | JP 7269215 B2 | 2023年5月8日 |
| | | IL 253569 A0 | 2017年9月28日 |
| | | IL 253569 B2 | 2023年6月1日 |
| | | RS 60916 B1 | 2020年11月30日 |
| | | US 2018057597 A1 | 2018年3月1日 |
| | | US 2018222987 A1 | 2018年8月9日 |
| | | US 10906978 B2 | 2021年2月2日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/120746

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|-----------|---|----------------|------|--------------|----|----------------|
| | | | | DOP | 2017000160 | A | 2017年8月15日 |
| | | | | TW | 201639885 | A | 2016年11月16日 |
| | | | | TWI | 726862 | B | 2021年5月11日 |
| | | | | AU | 2022200467 | A1 | 2022年2月17日 |
| | | | | AU | 2016210068 | B2 | 2021年10月28日 |
| | | | | KR | 20170101311 | A | 2017年9月5日 |
| | | | | MY | 191964 | A | 2022年7月21日 |
| | | | | WO | 2016116626 | A1 | 2016年7月28日 |
| | | | | ECSP | 17054182 | A | 2017年11月30日 |
| CN | 104704004 | A | 2015年6月10日 | MX | 2015003616 | A | 2015年6月5日 |
| | | | | JP | 2015536908 | A | 2015年12月24日 |
| | | | | JP | 6444874 | B2 | 2018年12月26日 |
| | | | | KR | 20150064068 | A | 2015年6月10日 |
| | | | | EP | 2904016 | A1 | 2015年8月12日 |
| | | | | EP | 2904016 | B1 | 2018年11月14日 |
| | | | | HK | 1211303 | A1 | 2016年5月20日 |
| | | | | RU | 2015117393 | A | 2016年12月10日 |
| | | | | WO | 2014056783 | A1 | 2014年4月17日 |
| | | | | CA | 2879768 | A1 | 2014年4月17日 |
| | | | | US | 2016130347 | A1 | 2016年5月12日 |
| | | | | US | 10087250 | B2 | 2018年10月2日 |
| | | | | BR | 112015007120 | A2 | 2017年12月12日 |
| CN | 107108748 | A | 2017年8月29日 | SG | 11201701189 | TA | 2017年3月30日 |
| | | | | JP | 2017525698 | A | 2017年9月7日 |
| | | | | JP | 6764858 | B2 | 2020年10月7日 |
| | | | | LT | 3180363 | T | 2019年11月25日 |
| | | | | BR | 112017002646 | A2 | 2018年2月27日 |
| | | | | CA | 2956126 | A1 | 2016年2月18日 |
| | | | | HRP | 20191872 | T1 | 2020年2月7日 |
| | | | | KR | 20170036796 | A | 2017年4月3日 |
| | | | | RU | 2017108203 | A | 2018年9月17日 |
| | | | | RU | 2017108203 | A3 | 2019年3月13日 |
| | | | | ES | 2751915 | T3 | 2020年4月2日 |
| | | | | ES | 2751915 | T5 | 2022年12月23日 |
| | | | | AU | 2015303135 | A1 | 2017年2月23日 |
| | | | | AU | 2015303135 | B2 | 2021年5月20日 |
| | | | | EP | 3180363 | A1 | 2017年6月21日 |
| | | | | EP | 3180363 | B1 | 2019年9月25日 |
| | | | | EP | 3180363 | B2 | 2022年9月14日 |
| | | | | IL | 250622 | A0 | 2017年4月30日 |
| | | | | IL | 250622 | B | 2022年12月1日 |
| | | | | IL | 250622 | B2 | 2023年4月1日 |
| | | | | US | 2016177276 | A1 | 2016年6月23日 |
| | | | | US | 11021694 | B2 | 2021年6月1日 |
| | | | | PL | 3180363 | T3 | 2020年2月28日 |
| | | | | DK | 3180363 | T3 | 2019年11月4日 |
| | | | | HUE | 046661 | T2 | 2020年3月30日 |
| | | | | WO | 2016024021 | A1 | 2016年2月18日 |
| | | | | ZA | 201701810 | B | 2020年10月28日 |
| | | | | SI | 3180363 | T1 | 2020年5月29日 |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/120746

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| | | | | EP | 3643727 | A1 | 2020年4月29日 |
| | | | | MX | 2017001712 | A | 2017年4月27日 |
| | | | | PT | 3180363 | T | 2019年11月5日 |
| WO | 2016081490 | A1 | 2016年5月26日 | ZA | 201703290 | B | 2021年6月30日 |
| | | | | JP | 2018505129 | A | 2018年2月22日 |
| | | | | JP | 6681396 | B2 | 2020年4月15日 |
| | | | | IL | 252232 | A0 | 2017年7月31日 |
| | | | | IL | 252232 | B | 2021年3月25日 |
| | | | | AU | 2015350075 | A1 | 2017年6月29日 |
| | | | | AU | 2015350075 | B2 | 2021年6月3日 |
| | | | | SI | 3221359 | T1 | 2020年8月31日 |
| | | | | EP | 3221359 | A1 | 2017年9月27日 |
| | | | | EP | 3221359 | B1 | 2020年5月27日 |
| | | | | KR | 20170089881 | A | 2017年8月4日 |
| | | | | MX | 2017006312 | A | 2017年8月21日 |
| | | | | ES | 2809455 | T3 | 2021年3月4日 |
| | | | | US | 2018194841 | A1 | 2018年7月12日 |
| | | | | US | 10662244 | B2 | 2020年5月26日 |
| | | | | HUE | 050831 | T2 | 2021年1月28日 |
| | | | | EP | 3699198 | A1 | 2020年8月26日 |
| | | | | HRP | 20201001 | T1 | 2020年10月16日 |
| | | | | LT | 3221359 | T | 2020年7月27日 |
| | | | | CY | 1123688 | T1 | 2022年3月24日 |
| | | | | PT | 3221359 | T | 2020年6月23日 |
| | | | | RS | 60739 | B1 | 2020年9月30日 |
| | | | | HK | 1244293 | A1 | 2018年8月3日 |
| | | | | PL | 3221359 | T3 | 2020年11月16日 |
| | | | | DK | 3221359 | T3 | 2020年6月22日 |
| | | | | CA | 2967820 | A1 | 2016年5月26日 |
| CN | 104220461 | A | 2014年12月17日 | JP | 2015503349 | A | 2015年2月2日 |
| | | | | JP | 6169608 | B2 | 2017年7月26日 |
| | | | | AU | 2012368189 | A1 | 2014年7月17日 |
| | | | | AU | 2012368189 | B2 | 2017年8月31日 |
| | | | | EP | 2797959 | A2 | 2014年11月5日 |
| | | | | EP | 2797959 | A4 | 2015年8月26日 |
| | | | | CA | 2858613 | A1 | 2013年8月8日 |
| | | | | WO | 2013115926 | A2 | 2013年8月8日 |
| | | | | WO | 2013115926 | A3 | 2013年10月31日 |
| | | | | US | 2014335087 | A1 | 2014年11月13日 |
| | | | | US | 9688978 | B2 | 2017年6月27日 |
| WO | 2022199555 | A1 | 2022年9月29日 | 无 | | | |
| WO | 2023072217 | A1 | 2023年5月4日 | 无 | | | |