



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202500193 A

(43) 公開日：中華民國 114 (2025) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：113110503

(22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 21 日

(51) Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2023/03/22 美國

63/453,929

(71) 申請人：美商信立泰生物醫藥公司 (美國) SALUBRIS BIOTHERAPEUTICS, INC. (US)  
美國(72) 發明人：墨菲 薩繆爾 MURPHY, SAMUEL L. (US)；麥克納利 喬納森 MCNALLY,  
JONATHAN P. (US)；貝札貝 賓亞姆 BEZABEH, BINYAM Z. (US)；李 月華  
LI, JOHN (US)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：85 項 圖式數：16 共 369 頁

(54) 名稱

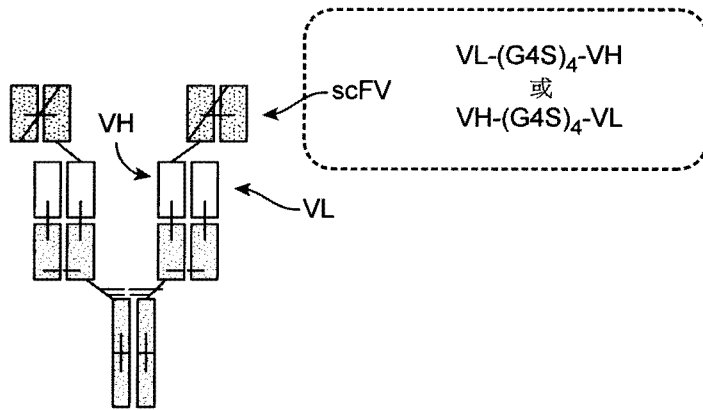
抗 5 T 4 抗原結合結構域、抗體-藥物共軛體及彼等之使用方法

(57) 摘要

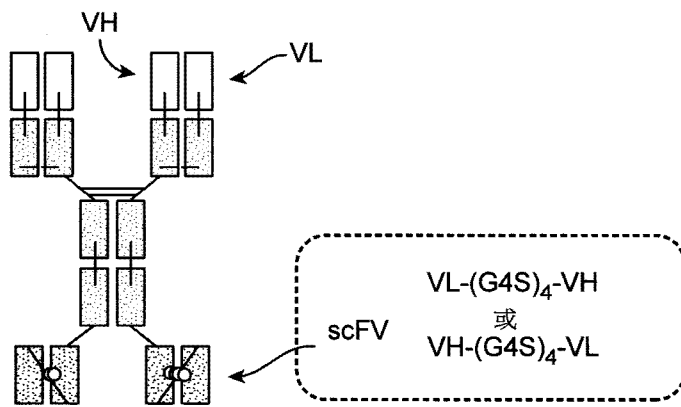
本揭露提供抗 5T4 抗原結合結構域，其可併入抗體及受體，且包括雙特异性抗 5T4 抗體、雙互補位抗 5T4 抗體、及彼等之抗體-藥物共軛體，該抗體-藥物共軛體包含特异性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；特异性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域，其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑。本揭露進一步提供使用彼等以治療癌症之方法。

The disclosure provides anti-5T4 antigen binding domains, which can be incorporated into antibodies and receptors, including bispecific anti-5T4 antibodies, biparatopic anti-5T4 antibodies, and antibody-drug conjugates of same comprising a first antigen binding domain that specifically binds to a first 5T4 epitope, a second antibody antigen binding domain that specifically binds to a second 5T4 epitope that is not the same as the first 5T4 epitope, wherein the first antigen binding domain is operably linked to the second antigen binding domain, and a chemotherapeutic agent. The disclosure further provides methods of using same for the treatment of cancer.

指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

抗 5 T 4 抗原結合結構域、抗體－藥物共軛體及彼等之使用方法

### 【英文發明名稱】

ANTI-5T4 ANTIGEN BINDING DOMAINS, ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE THEREOF

### 【中文】

本揭露提供抗 5T4 抗原結合結構域，其可併入抗體及受體，且包括雙特異性抗 5T4 抗體、雙互補位抗 5T4 抗體、及彼等之抗體-藥物共軛體，該抗體-藥物共軛體包含特異性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域，其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑。本揭露進一步提供使用彼等以治療癌症之方法。

## 【 英文 】

The disclosure provides anti-5T4 antigen binding domains, which can be incorporated into antibodies and receptors, including bispecific anti-5T4 antibodies, biparatopic anti-5T4 antibodies, and antibody-drug conjugates of same comprising a first antigen binding domain that specifically binds to a first 5T4 epitope, a second antibody antigen binding domain that specifically binds to a second 5T4 epitope that is not the same as the first 5T4 epitope, wherein the first antigen binding domain is operably linked to the second antigen binding domain, and a chemotherapeutic agent. The disclosure further provides methods of using same for the treatment of cancer.

【指定代表圖】圖 1A、圖 1B  
【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】

抗 5 T 4 抗原結合結構域、抗體－藥物共軛體及彼等之使用方法

## 【英文發明名稱】

ANTI-5T4 ANTIGEN BINDING DOMAINS, ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE THEREOF

## 【技術領域】

【0001】本申請案關於抗 5T4 抗原結合結構域、抗體-藥物共軛體及彼等之使用方法。

## 相關申請案

本申請案請求於 2023 年 3 月 22 日提交之美國臨時申請案第 63/453,929 號之優先權及益處，其內容以全文引用之方式併入本文中。

## 參考電子序列表

【0002】電子序列表的內容 (SBTI-005\_001WO\_SeqList\_St26.xml；尺寸：163,004 位元尺寸；且建檔日：2024 年 2 月 29 日) 以全文引用之方式併入本文中。

## 【先前技術】

【0003】癌症是已開發國家死亡的主要原因之一。光是在美國，估計就有180萬人新被診斷，且2020年發生超過600,000起癌症死亡。於癌症中，個體的細胞異常生長及分裂，擴散到周圍組織。認為各癌症都具有遺傳變化的組合，其可能於癌症間有變化，使癌細胞逃脫人體對細胞增生的自然控制並允許癌症擴散。雖然一些癌症目前是可治療的，但許多癌症並不是。本技術領域對治療癌症的組成物及方法存在需要。

【0004】人5T4顯現於各式癌症類型中，包括膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、肺癌、食道癌、卵巢癌、胰臟癌、胃癌、及睪丸癌。普遍不會在正常組織中發現人5T4，並且在有發現人5T4的正常組織中其以低水平表現，這使其成為治療癌症的理想治療性標靶。本揭露提供特異性結合第一5T4表位及在一些情況下特異性結合第二5T4表位之包含化療劑的抗體及抗體-藥物共軛體、包含彼等之組成物、及製作及使用彼等來治療疾病諸如癌症之方法。

#### 【發明內容】

【0005】本揭露提供5T4抗原結合結構域，以及包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體及受體。

【0006】本揭露提供5T4雙互補位(biparatopic)抗體-藥物共軛體，其包含：(a) 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；(b) 特異性結合與該第一5T4表位不

同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域；及 (c) 化療劑；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域。在本文所述的 5T4 雙互補位抗體及抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該雙互補位抗體或抗體-藥物共軛體包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含 scFv。

【0007】在本揭露之抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該第二抗原結合結構域的 N 端可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈的 C 端。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域的 C 端可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈的 N 端。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域使用連接子可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈。在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：(a) 二條多肽，其從 N 端到 C 端包含：該第一抗原結合結構域重鏈、連接子、及該第二抗原結合結構域；及 (b) 二條多肽，其包含該第一抗原結合結構域輕鏈。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：(a) 二條多肽，其從 N 端到 C 端包含：該第二抗原結合結構域、連接子、及該第一抗原結合結構域重鏈；及

(b) 二條多肽，其包含該第一抗原結合結構域輕鏈。

【0008】在一些具體例中，該化療劑是耳抑素，例如選自由耳抑素E(AE)、單甲基耳抑素D(MMAD)、單甲基耳抑素E(MMAE)、單甲基耳抑素F(MMAF)、及尾海兔素的合成類似物所組成之群組的耳抑素。

【0009】本揭露提供編碼本揭露的抗原結合結構域、抗體及受體之核酸系統及載體。

【0010】本揭露提供包含本揭露的抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及包含受體的免疫細胞之醫藥組成物。

【0011】本揭露提供包含本揭露的抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及包含受體的免疫細胞之醫藥組成物，其用於治療個體的癌症。

【0012】本揭露提供包含本揭露的抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及包含受體的免疫細胞之醫藥組成物，其用於製造用於治療個體的癌症之藥物。

【0013】本揭露提供治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投予治療有效量之本揭露的抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及包含受體的免疫細胞。在一些具體例中，該方法包含投予抗體-藥物共軛體，其包含(a) 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；(b) 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及(c) 化療劑；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結

構域。

【0014】本揭露提供製造抗體-藥物共軛體之方法，該方法包含：(a) 在導致抗體的表現的條件下，培養包含編碼該抗體之核酸系統的細胞，(b) 回收該抗體；及(c) 將該抗體與化療劑共軛。

### 【圖式簡單說明】

【0015】[圖 1A 至 1B] 是描繪示例性抗 5T4 雙互補位抗體-藥物共軛體的結構構型的示意圖。圖 1A 顯示第一示例性抗體-藥物共軛體 (Bs2 定向)。圖 1B 顯示第二示例性抗體-藥物共軛體 (Bs3 定向)。VH：可變重鏈；VL：可變輕鏈；scFv：單鏈可變片段。

【0016】[圖 2A 至 2C] 顯示描繪四種示例性抗 5T4 雙互補位抗體的蛋白 A 純化後的尺寸排除層析分析的圖表及表格。圖 2A 描繪顯示圖 1A 中所示 Bs2 定向的二種示例性抗體的單體峰分析的二張圖表。左圖顯示帶有 VL-VH 定向的 scFv 的抗體，而右圖顯示帶有 VH-VL 定向的 scFv 的抗體。圖 2B 描繪顯示圖 1B 中所示 Bs3 定向的二種示例性抗體的單體峰分析的二張圖表。左圖顯示帶有 VL-VH 定向的 scFv 的抗體，而右圖顯示帶有 VH-VL 定向的 scFv 的抗體。圖 2C 是顯示來自 10 天培養收穫的圖 2A 至 2B 中描繪的抗體變化之定量可溶性蛋白產量 (以 mg/L 計) 及相對純度 (藉由尺寸排除層析 (SEC) 峰) 的表格。

【0017】[圖 3A 至 3C] 是描繪基於 SPR 的結合測定法的

二張圖表及一個表格，以確認抗體 1 及 2 所結合的 5T4 表位是非競爭性的。圖 3A 顯示其中使用抗小鼠 IgG 抗體在感測器晶片上捕獲小鼠 Ab1((m)Ab1)，接著注射 5T4，然後注射帶有人 Fc 的人源化 Ab1 或 Ab2 之測定法。圖 3B 顯示其中使用抗小鼠 IgG 抗體在感測器晶片上捕獲小鼠 Ab2((m)Ab2)，接著注射 5T4，然後注射帶有人 Fc 的人源化 Ab1 或 Ab2 之測定法。圖 3C 是顯示用以顯示圖 3A 至 3B 的結合感測圖及注射樣品的圖例的表格。圖 3A 及 3B 中的 y 軸指示相對應答(以共振單位或 RU 計)，而 x 軸指示時間(以秒或 s 計)。

【0018】[圖 4A 至 4E] 顯示以 Biacore 分析確定的親本單特異性抗體及雙互補位抗體與 5T4 的結合親和力。圖 4A 顯示第一示例性單特異性抗體，人源化抗體 Ab1 的結合。圖 4B 顯示第二示例性單特異性抗體，人源化抗體 Ab2 的結合。圖 4C 顯示 Bs3 定向中帶有 VH-VL 定向的 scFv 的示例性雙互補位抗體(Bs3-HL)的結合。圖 4D 顯示第二示例性雙互補位抗體(Bs3-HL-FCA，Bs3 帶有 VH-VL 定向的 scFv，以及帶有 L234F、S239C 及 N434A 突變)的結合。圖 4E 為總結來自圖 4A 至 4D 之抗體結合測定法的平衡解離常數(KD)、解離速率常數(Kd)及締合速率常數(Ka)的表格。針對圖 4A 至 4D，y 軸顯示應答(以 RU 計)，而 x 軸顯示時間(以秒計)。

【0019】[圖 5] 是顯示來自恆河猴、食蟹猴、小鼠及大鼠的 5T4 蛋白與人 5T4 的序列一致性百分比的表格。

【0020】[圖 6] 是描繪使用 ELISA 測定法之 Bs3 定向的

示例性雙互補位5T4抗體與來自各式物種的5T4蛋白的結合的圖表。NHP：非人靈長動物。

【0021】[圖7A至7D]是一系列描繪以表面電漿子共振(SPR)確定之Bs3定向的示例性雙互補位抗體與來自各式物種的5T4蛋白的結合特異性的圖表。圖7A顯示與人5T4的結合。圖7B顯示與NHP 5T4的結合。NHP：非人靈長動物。圖7C顯示與小鼠5T4的結合。圖7D顯示與大鼠5T4的結合。圖7A至7D所有圖中的y軸指示相對應答(以RU計)，而x軸指示時間(以秒計)。於圖7A至7D中，抗體濃度如下：100 nM(紫色)、33.3 nM(黃色)、11.1 nM(粉色)、3.7 nM(綠色)、1.2 nM(橘色)及133 pM(藍色)。

【0022】[圖8]是描繪總結圖1A所示Bs3 HL形式帶有Fc突變的示例性雙互補位抗體以及沒有Fc突變的親本Ab1與選擇Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)的結合的平衡解離常數(KD)的表格。FCA：L234F、S239C及N434A突變。

【0023】[圖9A至9L]顯示一系列描繪一5T4陰性及5T4陽性細胞株小組中細胞表面5T4表現的流式細胞儀分析的圖表。圖9A顯示AGS細胞。圖9B顯示HepG2細胞。圖9C顯示LoVo細胞。圖9D顯示PCI-N87細胞。圖9E顯示A549細胞。圖9F顯示DU145細胞。圖9G顯示PANC-1細胞。圖9H顯示T-47D細胞。圖9I顯示MCF7細胞。圖9J顯示HEK293-5T4(3G9)細胞。圖9K顯示HEK293-5T4(4F2)細胞。圖9L顯示HEK293-5T4(5C10)細胞。

【0024】[圖10A至10F]是一系列描繪與親本單特異性

抗體(抗體 Ab1及 Ab2的人源化版本)相比下 Bs3-HL及 Bs2-HL形式帶有或沒有 FCA(L234F、S239C及 N434A)突變的雙互補位抗體所誘導的 5T4 受體內化的圖表。在多種表現 5T4 的細胞類型中測定 5T4 受體內化。圖 10A 顯示 DU145 細胞。圖 10B 顯示 PANC-1 細胞。圖 10C 顯示 MCF7 細胞。圖 10D 顯示 HEK293-5T4(3G9)細胞。圖 10E 顯示 HEK293-5T4(4F2)細胞。圖 10F 顯示 T-47D 細胞。

【0025】[圖 11A 至 11F]是一系列描繪與用對 5T4 不具有特異性之與 MMAE 共軛的 IgG 抗體 (IgG-Ctrl) 及用 MMAE(無抗體)對照孵育相比下用與 MMAE 共軛的 Bs3-HL 形式的雙互補位抗體孵育的癌細胞株的平均活力百分比的圖表。在多種表現 5T4 的細胞類型中測定 5T4 活力。圖 11A 顯示 AGS 細胞。圖 11B 顯示 DU145 細胞。圖 11C 顯示 T-47D 細胞。圖 11D 顯示 MCF7 細胞。圖 11E 顯示 HEK293-5T4(3G9)細胞。圖 11F 顯示 HEK293-5T4(4F2)細胞。cc4 及 cc8 指示不同的藥物與抗體比 (DAR)，分別為約 4 及 8。y 軸顯示活力百分比，而 x 軸指示抗體-藥物共軛體的濃度(以 pM 計)。MMAE：單甲基耳抑素 E。

【0026】[圖 12A 至 12F]是一系列描繪與用對 5T4 不具有特異性之與 MMAE 共軛的 IgG 抗體 (IgG-Ctrl) 及用 MMAE(無抗體)對照孵育相比下用與 MMAE 共軛的 Bs3-HL 形式的雙互補位 5T4 抗體孵育的癌細胞株的平均生長抑制百分比的圖表。在多種表現 5T4 的細胞類型中測定生長抑制。圖 12A 顯示 AGS 細胞。圖 12B 顯示 DU145 細胞。圖 12C

顯示 MCF7 細胞。圖 12D 顯示 T-47D 細胞。圖 12E 顯示 HEK293-5T4(3G9) 細胞。圖 12F 顯示 HEK293-5T4(4F2) 細胞。cc4 及 cc8 指示不同的藥物與抗體比 (DAR)，分別為約 4 及 8。y 軸顯示生長抑制百分比，而 x 軸指示抗體-藥物共軛體的濃度 (以 pM 計)。MMAE：單甲基耳抑素 E。

【0027】[圖 13A 至 13B] 是描繪與用與 MMAE 共軛的同型對照抗體及用模擬 PBS 對照處理相比下用與 MMAE 共軛的 Bs3 定向的 5T4 雙互補位抗體 (2 種劑量濃度) 處理且植入 NCI-H1975 肺腺癌腫瘤的免疫受損小鼠的腫瘤生長及小鼠存活的二張圖表。圖 13A 顯示腫瘤生長。圖 13B 顯示存活機率。ADC：抗體-藥物共軛體；MMAE：單甲基耳抑素 E。

【0028】[圖 14A 至 14C] 是一系列描繪與用與 MMAE 共軛的同型對照抗體或用模擬 PBS 對照處理相比下用與 MMAE 共軛的 Bs3 定向的 5T4 雙互補位抗體 (多種濃度) 處理且植入各式 CDX 腫瘤模型的免疫受損小鼠的腫瘤生長的圖表。圖 14A 顯示 MDA-MD-361 乳癌模型。圖 14B 顯示 DU145 前列腺癌模型。圖 14C 顯示 A549 肺癌模型。ADC：抗體-藥物共軛體；MMAE：單甲基耳抑素 E。

【0029】[圖 15A 至 15D] 是一系列描繪與 Bs3 構型的 5T4 雙互補位抗體相比下 5T4 親本抗體的結合親和力的感測圖。圖 15A 顯示親本抗體 (m)Ab1 的結合親和力。圖 15B 顯示親本抗體 (m)Ab2 的結合親和力。圖 15C 顯示 Bs3-HL 定向的雙特異性抗體的結合親和力。圖 15D 顯示與 MMAE (單甲

基耳抑素E)共軛之Bs3-HL定向的雙特異性抗體的結合親和力。

【0030】[圖16]是描繪總結如圖15A至15D所示5T4抗體，在有或沒有與MMAE共軛下，與5T4的結合的平衡解離常數(KD)的表格。

### 【實施方式】

詳細說明

【0031】本揭露提供特異性結合5T4之抗原結合結構域，以及製作及使用彼等之方法。本揭露之5T4抗原結合結構域包括但不限於Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、scab、dAb、單結構域抗體、全長IgG抗體及諸如此類。被認為是在本揭露的範圍內的5T4抗原結合結構域的非限制性用途包括免疫療法、用作抗體-藥物共軛體、以及併入過繼細胞療法(adoptive cell therapy)中所用的嵌合抗原受體(CAR)中。

【0032】據此，本揭露提供包含本文所述的5T4抗原結合結構域之抗體-藥物共軛體。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體為雙互補位，亦即包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域及結合第二5T4表位的第二抗原結合結構域，且這二種5T4表位不同。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域及特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域，且包含化療劑。

【0033】本揭露的雙互補位抗體及其抗體-藥物共軛體結合同一標靶5T4分子的二種不同表位，從而交聯在諸如癌細胞之細胞表面上的5T4並誘導5T4-抗體免疫複合物的形成。此改善的交聯提供優於本技術領域已知的5T4結合蛋白(諸如單特異性抗體或其他特異性結合單一5T4表位的蛋白)的功能性益處。此類益處包括與抗體-藥物複合物結合的5T4分子更強力且快速的內化(internalization)，其可導致更好地細胞毒性殺滅標靶癌細胞。不希望受理論束縛，據信增加的抗體免疫複合物的交聯及/或聚集導致細胞內免疫複合物更強力的內化、溶酶體運輸及降解以及宿主細胞內細胞毒性有效負載的細胞內釋放。本文所述的雙互補位抗體-藥物共軛體顯示改善的內化及特異性殺滅表現5T4的癌細胞。因此，本揭露的雙互補位抗體及抗體-藥物共軛體可對癌細胞提供改善的效力，並為患有5T4陽性癌症的個體提供更有效的治療。

【0034】在一些具體例中，本揭露的雙互補位抗體及抗體-藥物共軛體包含IgG恆定(Fc)區結構域，該結構域包含減少效應子功能、延長半衰期、或其組合的至少一個突變。例如，與沒有Fc突變的抗體相比，本文所提供抗體-藥物共軛體中的Fc突變在不減低抗體-藥物共軛體與5T4的結合親和力下，藉由減少與至少Fc $\gamma$ 受體I(Fc $\gamma$ RI)及/或Fc $\gamma$ 受體IIIa(Fc $\gamma$ RIIIa)的親和力，而提供優於先前技術已知的5T4結合蛋白的額外益處。最小化抗體效應子功能並延長抗體-藥物共軛體半衰期的示例性Fc突變顯示於表3。

【0035】 在一些具體例中，本揭露的雙互補位抗體包含可操作地連接第二抗原結合結構域的第一抗原結合結構域。在一些具體例中，該第一及第二抗原結合結構域獨立地選自由Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、scab、dAb、單結構域重鏈抗體、單結構域輕鏈抗體、及全長IgG抗體所組成之群組。在一些具體例中，雙互補位抗體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv。在一些具體例中，該化療劑經由連接子與包含該第一抗原結合結構域或該第二抗原結合結構域的該全長IgG抗體中的至少一者共軛。在一些具體例中，該化療劑是耳抑素，諸如例如但不限於耳抑素E(AE)、單甲基耳抑素D(MMAD)、單甲基耳抑素E(MMAE)、單甲基耳抑素F(MMAF)、及尾海兔素的合成類似物所組成之群組的耳抑素。

【0036】 本文亦提供的是多核苷酸及載體，其編碼本揭露之抗原結合結構域、包含彼等之抗體及抗體-藥物共軛體、及包含該抗原結合結構域的嵌合抗原受體(CAR)；以及包含彼等之醫藥組成物；及製作及使用彼等之方法。該抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及CAR可用於治療各式疾病及病症，包括癌症。

## 定義

【0037】 除非另外定義，否則本文中所用之技術及科學術語具有與本發明所屬技術領域具有通常知識者通常理

解的相同含義。

**【0038】** 為了解釋本說明書，以下定義將適用，且只要適當，單數使用的術語亦包括複數，反之亦然。若下列任何定義與以引用之方式併入本文的任何文件相衝突，則以下列定義為準。

**【0039】** 如本文所用，術語「個體(subject)」包括但不限於哺乳動物，包括例如人、非人靈長動物(例如猴)、小鼠、豬、牛、山羊、兔、大鼠、天竺鼠、倉鼠、馬、猴、羊或其他非人哺乳動物；非哺乳動物，包括例如非哺乳類脊椎動物，諸如鳥(例如雞或鴨)或魚類；及非哺乳類無脊椎動物。在一些具體例中，本發明之方法及組成物用於治療(預防性及/或治療性二者)非人動物。術語「個體」亦可指患者，亦即等待或接受醫療護理之個人。

**【0040】** 本文中之術語「醫藥組成物」意指適於個體(包括動物或人)之醫藥用途的組成物。醫藥組成物普遍包含有效量之活性劑(例如本揭露之抗體或抗體-藥物共軛體)及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑(例如緩衝劑、佐劑或其諸如此類)。

**【0041】** 術語「有效量」意指足以生成所欲結果之劑量或量。所欲結果可以包含該劑量或量之接受者的客觀或主觀改善(例如長期存活、腫瘤之數目及/或尺寸降低、疾病狀態之有效預防等)。

**【0042】** 「預防性治療」為向未顯現疾病、病理或醫學病症之徵兆或症狀或僅顯現疾病、病理或病症之早期徵

兆或症狀的個體投予的治療，使得治療是為了減低、預防或降低發展出疾病、病理或醫學病症之風險之目的投予。預防性治療起到對抗疾病或病症之預防性治療的功能。「預防活性」為當向未顯現病理、疾病或病症之徵兆或症狀(或僅顯現病理、疾病或病症之早期徵兆或症狀)的個體投予時，劑(諸如本揭露之抗 5T4 雙特異性抗體-藥物共軛體或其組成物)減低、預防或降低個體發展出病理、疾病或病症之風險。「預防上有用」的劑或化合物(例如抗 5T4 雙特異性抗體-藥物共軛體)係指有用於減低、預防、治療或降低病理、疾病或病症之發展的劑或化合物。

**【0043】**「治療性治療」為向顯現病理、疾病或病症之症狀或徵兆之個體投予的治療，其中向個體投予治療是為了減低或消除病理、疾病或病症的那些徵兆或症狀之目的。「治療活性」為當向罹患病理、疾病或病症之徵兆或症狀之個體投予時，劑(諸如本揭露之抗體-藥物共軛體或其組成物)消除或減低此類徵兆或症狀之活性。「治療上有效」的劑或化合物(例如抗 5T4 雙特異性抗體-藥物共軛體)指示劑或化合物於減低、治療或消除病理、疾病或病症之此類徵兆或症狀為有效。

**【0044】**除非另外指示，否則如本文所用，術語「治療癌症」意指部分或完全逆轉、緩解、抑制進展或防止個體之腫瘤生長、腫瘤轉移或其他致癌或贅生性細胞。除非另外指示，否則如本文所用，術語「治療」係指治療之行為。

【0045】術語「一致」或「一致性百分比」在二或更多個核酸或多肽序列之上下文中，係指二或更多個序列或子序列在比較及比對以獲得最大對應關係時相同或具有特定百分比的核苷酸或胺基酸殘基相同。為了確定一致性百分比，對序列進行用於最佳比較目的之比對(例如，可在第一胺基酸或核酸序列之序列中引入空位以與第二胺基酸或核酸序列進行最佳比對)。隨後比較對應的胺基酸位置或核苷酸位置的胺基酸殘基或核苷酸。當第一序列中之位置被與第二序列中之對應位置相同的胺基酸殘基或核苷酸佔據時，則分子在該位置處一致。二個序列之間的一致性百分比為序列共享的相同位置數的函數(亦即一致性%等於一致位置數目/總位置數目(例如重疊位置×100)。在一些具體例中，二個序列長度相同。

【0046】術語「實質上一致」在二條核酸或多肽之上下文中，係指二或更多個序列或子序列具有至少60%、至少70%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%、至少85%、至少86%、至少87%、至少88%、至少89%、90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%一致性或至少99%一致性(例如，使用下文所列方法之一判定)。

【0047】二個序列之間的一致性百分比的確定可使用數學算法來實現。用於比較二個序列之數學演算法之非限制性實例為Karlin and Altschul, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:2264-2268之演算法，如Karlin and Altschul,

1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:5873-5877中進行修改。此類演算法併入 Altschul et al., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410之 NBLAST及 XBLAST程式中。BLAST核苷酸檢索可用 NBLAST程式(得分=100, 字長=12)執行以獲得與編碼感興趣的蛋白之核酸同源之核苷酸序列。BLAST蛋白檢索可用 XBLAST程式(得分=50, 字長=3)執行以獲得與感興趣的蛋白同源之胺基酸序列。為了獲得用於比較目的之空隙比對, 可如 Altschul et al., 1997, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402中所述使用空隙 BLAST。替代地, 可使用 PSI-Blast進行迭代搜尋, 其偵測分子間的遠端關係(同上)。當利用 BLAST、空隙 BLAST及 PSI-BLAST程式時, 可使用各自程式(例如 XBLAST及 NBLAST)之預設參數。利用來序列比較之數學演算法的另一個非限制性實例為 Myers and Miller, CABIOS(1989)之演算法。此類演算法併入 ALIGN程式(版本 2.0)中, 該程式為 GCG序列比對套裝軟體之一部分。當利用 ALIGN程式來比較胺基酸序列時, 可使用 PAM120 權重殘基表、間隙長度罰分 12及間隙罰分 4。用於序列分析之額外演算法為此項技術中已知的且包括如 Torellis and Robotti, 1994, *Comput. Appl. Biosci.* 10:3-5中所述之 ADVANCE 及 ADAM; 以及 Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:2444-8中所述之 FASTA。替代地, 可使用 CLUSTAL W演算法進行蛋白序列比對, 如 Higgins et al., 1996, *Methods Enzymol.* 266:383-402中所述。

【0048】如本文所用，術語「抗原結合結構域 (antigen binding domain)」係指抗體上結合抗原的區。示例性抗原結合結構域包含抗體重鏈及輕鏈各者的一個恆定結構域及一個可變結構域。然而，替代性排列，諸如，例如單結構域抗原結合結構域也被認為是在本揭露的範圍內，只要此類結構域能夠結合抗原。示例性抗原結合結構域包括但不限於 scFv、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段及諸如此類，並在下文中進一步詳細描述。

【0049】如本文所用，術語「結合」、「特異性結合 (specifically binds to)」或「對...具有特異性 (specific to)」係指可測量及可再現的相互作用，諸如標靶與抗原結合結構域之間的結合，其決定在包括生物分子在內的異質分子群體存在下存在有標靶。例如，特異性結合標靶 (其可為表位) 之抗體為與其結合其他標靶相比以更大的親和力、親合力、更容易及/或更長的持續時間結合此標靶的抗體。在一個具體例中，在測量下，例如藉由放射免疫分析法 (RIA) 測量，抗原結合結構域與不相關標靶的結合程度小於該抗體與標靶之結合的約 10%。在某些具體例中，特異性結合標靶之抗體的解離常數 (K<sub>d</sub>) < 1 μM、< 100 nM、< 10 nM、< 1 nM、< 0.1 nM 或 < 0.01 nM。

【0050】在某些具體例中，抗原結合結構域特異性結合蛋白上之表位，該表位在來自不同物種的蛋白中為保守的。在另一具體例中，特異性結合可包括但不要求排他性結合。

【0051】如在本說明書中所用，單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個提及物，除非上下文另外明確規定。提及「調配物」或「方法」包括本文所述類型及/或在本技術領域具有通常知識者閱讀本發明後將變得顯而易見的類型之一或多種(個)調配物、方法及/或步驟。

【0052】術語「多肽」係指胺基酸之聚合物及其等效物，而非指特定長度的產物；因此，「肽」及「蛋白」均包括在多肽的定義內。蛋白可具有一或多條多肽。多肽之定義內亦包括如本文所定義之「抗體」。「多肽區」係指多肽之區段，該區段可含有例如一或多個結構域或模體(例如，抗體之多肽區可含有例如一或多個互補決定區(CDR))。術語「片段」係指多肽的一部分，其小於天然存在的整個多肽。

【0053】除非上下文另外指示，否則「衍生物」為相對於第二多肽具有一或多個非保守或保守胺基酸取代、或相對於其之刪除或插入的多肽或其片段(亦稱為「變異體」)；或藉由共價附著第二分子，例如藉由附著異源多肽，或藉由醯基化、乙醯化、磷酸化及其諸如此類而經修飾之多肽或其片段。「衍生物」之定義內進一步包括例如含有一或多個胺基酸類似物(例如非天然胺基酸及諸如此類)之多肽、具有未經取代鍵聯以及此項技術中已知的天然及非天然存在之其他修飾之多肽。

【0054】「經單離」多肽為已經鑑別且自其自然環境之組分中單離及/或回收的多肽。其自然環境之污染組分

為會干擾多肽之診斷或治療用途的材料，且可包括酶、激素及其他蛋白或非蛋白溶質。經單離多肽包括經單離抗體或其片段或衍生物。

**【0055】**如本文所用，術語「嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor; CAR)」是指人工跨膜蛋白受體，其包含(i)能夠結合至少一種預定的CAR配體或抗原的胞外結構域，諸如如本文所述的5T4抗原結合結構域，(ii)包含一或多個衍生自訊號傳導蛋白的胞質結構域的胞內區段，該訊號傳導蛋白不同於衍生該胞外結構域的多肽，以及(iii)跨膜結構域。在一些情況下，CAR也包括鉸鏈結構域。CAR可用於將人工特異性移植到特定的免疫效應細胞上，諸如輔助T細胞(CD4+)、細胞毒性T細胞(CD8+)或NK細胞。可採用CAR將單克隆抗體的特異性賦予T細胞，從而允許產生大量特異性T細胞，例如用於過繼性細胞療法。取決於CAR的特定結構及所採用的細胞內傳訊結構域，CAR可以是活化因子受體或抑制受體。示例性活化因子CAR包含CD3 $\zeta$ 胞內結構域、額外共刺激傳訊的一或多個胞內結構域，諸如ICOS、CD137(4-1BB)、CD27、CD28、CD134、CD152(CTLA-4)、CD223(LAG4)、DAP10、及/或OX-40，以及視需要地細胞外鉸鏈區，例如衍生自CD8a或CD28。許多不同的CAR是本技術領域已知的，所有這些都被設想在本發明的範圍內。

**【0056】**如本文所用，術語「T細胞雙特異性抗體(T cell bispecific antibody)」是指對癌症相關抗原(諸如5T4)

及存在於T細胞表面上的CD3次單元(例如CD3 $\epsilon$ 、CD3 $\gamma$ 、CD3 $\delta$ 或CD3 $\zeta$ 之任何一者)具有雙重結合特異性的抗體。不希望受理論束縛，據信這允許T細胞雙特異性抗體交聯T細胞與癌細胞並將T細胞帶到與癌細胞接近，誘導T細胞活化及隨後的癌細胞死亡。

**【0057】**如本文所用，術語「約」就數量來看意指加或減5%，或在另一具體例中，加或減10%，或在另一具體例中，加或減15%，或在另一具體例中，加或減20%。

**【0058】**本文所述的所有方法可為以任何合適的順序進行，除非本文另外指示或與上下文明顯矛盾。本文所提供的任何及所有實例或示例性語言(例如，「諸如」)的使用僅意圖更好地闡明本發明，並且不將本發明的範圍限制於此，除非另外請求。說明書中的任何語言均不應被解構為指示任何未請求保護的元素對於本發明的實踐是必要的。

**【0059】**本說明書中提及的所有出版物、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文，其程度如同各個別出版物、專利或專利申請案被具體且個別地指示以引用之方式併入一樣。

## 5T4

**【0060】**與癌症相關的抗原的一個實例是滋養層糖蛋白(TPBG)，也稱為人5T4抗原(5T4)、5T4致癌胎兒抗原或Wnt活化的抑制因子1(WAIF1)。人5T4抗原是一種72kDa I

型跨膜糖蛋白，在胚胎組織(諸如胎盤)以及各式類型的實體腫瘤及癌症(包括前列腺癌、胃癌及大腸癌)中表現。參見，例如，美國專利案第 7,074,909 號或美國專利案第 7,514,546 號。然而，5T4 抗原在大多數健康成人上皮組織中要麼低水平表現要麼不表現。參見 Woods et al , *Biochem. J.* (2002) 366, 353-365。

**【0061】** 在各式腫瘤類型中，特別是在卵巢腫瘤、胃腫瘤及結直腸腫瘤中，5T4 抗原的表現或過度表現與不良的臨床結果相關。額外地，過度表現與細胞形態及運動性的變化(該等變化與腫瘤侵襲一致)相關。因此，據信 5T4 抗原在一些實體瘤的進展或惡性中扮演角色。

**【0062】** 本揭露提供抗原結合結構域，以及包含結合 5T4 的抗原結合結構域的抗體、抗體-藥物共軛體及受體。

**【0063】** 本揭露提供抗原結合結構域，其有用於靶向表現 5T4 抗原之細胞，諸如癌細胞。在一些具體例中，抗原結合結構域被併入抗體-藥物共軛體中，其可用於靶向 5T4 之癌症療法。示例性抗體-藥物共軛體包括結合二種不同 5T4 表位的雙互補位抗體，以及可結合單一 5T4 表位的 5T4 抗體-藥物共軛體。在一些具體例中，5T4 抗體-藥物共軛體包含雙互補位 5T4 抗體，並結合二種不同 5T4 表位。本文所提供的抗體-藥物共軛體可包含被工程化成單鏈形式並與化療劑融合之抗 5T4 抗體的 5T4 抗原結合部分。在一些具體例中，5T4 抗體-藥物共軛體包含雙互補位 5T4 抗體，其包含連接 scFv 的全長 IgG 抗體。

【0064】本揭露提供包含本文所述的抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體、及受體之醫藥組成物。在一些具體例中，醫藥組成物包含雙互補位5T4抗體-藥物共軛體，其包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域、特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域、及化療劑。

【0065】額外地，本揭露提供治療涉及5T4抗原的細胞表現之疾病或病症之方法，該方法包含向有需要之個體投予治療有效量之本文所述的醫藥組成物，例如包含雙互補位5T4抗體-藥物共軛體的醫藥組成物，該雙互補位5T4抗體-藥物共軛體包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域、特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域、及化療劑。

【0066】本揭露提供結合人5T4抗原的抗原結合結構域。人5T4包含根據/NCBI參考序列NP\_001363851.1的胺基酸序列：

```

1  MPGGCSRGA  AGDGRRLRLAR  LALVLLGWVS  SSSPTSSASS  FSSSAPFLAS  AVSAQPPLPD
61  QCPALCECSE  AARTVKCVNR  NLTEVPTDLP  AYVRNLFLTG  NQLAVLPAGA  FARRPPLAEL
121 AALNLSGSRL  DEVRAGAFEH  LPSLRQLDLS  HNPLADLSPF  AFSGSNASVS  APSPLVELIL
181 NHIVPPEDER  QNRSFEGMVV  AALLAGRALQ  GLRRLELASN  HFLYLPRDVL  AQLPSLRHLD
241 LSNNSLVSLT  YVSFRNLTHL  ESLHLEDNAL  KVLHNGTLAE  LQGLPHIRVF  LDNNPWVDCD
301 HMADMVTWLK  ETEVVQKDR  LTCAYPEKMR  NRVLLELNSA  DLDCDPILPP  SLQTSYVFLG
361 IVLALIGAIF  LLVLYLNRKG  IKKWMHNIRD  ACRDHMEGYH  YRYEINADPR  LTNLSSNSDV
(SEQ ID NO: 27)。

```

【0067】能夠特異性結合5T4或其片段的任何合適的抗原結合結構域被設想在本揭露的範圍內，包括但不限於包含如下文進一步詳細描述的抗原結合結構域的Fab片

段、F(ab')<sub>2</sub>、單鏈可變片段(scFv)、scab、dAb、單結構域抗體(sdAb)(諸如VHH單結構域抗體、單結構域重鏈抗體或單結構域輕鏈抗體)、全長IgG抗體、抗體片段、抗原結合結構域、或片段。另外，本文所述的全長抗體、雙互補位抗體、T細胞雙特異性抗體、融合蛋白、及受體諸如嵌合抗原受體也涵蓋在本揭露的範圍內。

**【0068】** 本揭露提供包含本文所述的對5T4抗原具有特異性的抗原結合結構域的抗體。例如，抗體可為單克隆抗體，諸如全長IgG抗體。

**【0069】** 如本文所用，「抗體」係指包含一或多條實質上或部分由免疫球蛋白基因或免疫球蛋白基因之片段編碼之多肽的蛋白。公認的免疫球蛋白基因包括κ、λ、α、γ、δ、ε及μ恆定區基因，以及無數免疫球蛋白可變區基因。輕鏈分類為κ或λ。重鏈分類為γ、μ、α、δ或ε，其繼而分別定義免疫球蛋白類別IgG、IgM、IgA、IgD及IgE。典型的免疫球蛋白(例如抗體)結構單元包含四聚體。各四聚體由二對相同的多肽鏈構成，各對具有一條「輕」鏈(約25 kD)及一條「重」鏈(約50至70 kD)。各鏈之N端定義約100至110或更多個胺基酸的可變區，主要負責抗原辨認。術語可變輕鏈(VL)及可變重鏈(VH)分別係指此等輕鏈及重鏈。術語「抗體」包括藉由重組手段製備、表現、創造或單離的抗體分子，諸如從轉染以表現抗體的宿主細胞中單離的抗體。術語抗體也包括雙特異性抗體(例如，T細胞雙特異性抗體)或雙互補位抗體，其可包括可結合多於

一種不同表位的異四聚體免疫球蛋白。雙特異性抗體普遍描述於美國專利申請案公開第2010/0331527號中，其透過引用併入本申請案中。本文中的術語抗體以最廣泛的含義使用並且具體涵蓋完整的單克隆抗體、多克隆抗體、由至少二種完整抗體形成的多特異性抗體(例如雙特異性抗體)、及抗體片段，只要它們表現出所欲生物活性。

【0070】術語「抗體」也包括抗體的一或多個保留特異性結合抗原能力的片段，諸如例如抗體的抗體結合部分或結構域，有時在本文中稱為「抗原結合結構域」或「抗原結合部分(antigen binding portion)」。

【0071】如本文所用的術語「抗原結合結構域」或「抗原結合區」是指抗原結合部分(moiety)中負責抗原結合部分與抗原之間特異性結合的結構域。例如，抗體或其片段的抗原結合區由重鏈的N端可變區(本文縮寫為VH)及輕鏈的N端可變區(本文縮寫為VL)的胺基酸殘基形成。VH及VL的可變區各包含三個高度可變異區，稱為互補決定區(CDR)。VH的3個CDR及VL的3個CDR相對於彼此三維部署以形成抗原結合表面。涵蓋在抗體的術語「抗原結合部分」內的結合片段的實例包括(i)Fab片段，由VL、VH、CL及CH1結構域所組成的單價片段；(ii)F(ab')<sub>2</sub>片段，包含藉由鉸鏈區二硫橋連接的二個Fab片段的二價片段；(iii)由VH及CH1結構域所組成的Fd片段；(iv)由抗體的單臂的VL及VH結構域所組成的Fv片段；(v)dAb片段(Ward et al.(1989)Nature 241 :544-546)，其由VH結構域所組成；

(vi)經單離 CDR；及(vii)scFv，其由Fv片段的二個結構域(VL及VH)所組成，該VL及VH透過合成連接子連結形成單一蛋白鏈，其中VL及VH區配對形成單價分子。其他形式的單鏈抗體諸如雙抗體(diabody)也涵蓋在術語「抗體」中(參見例如Holliger et al.(1993)PNAS USA 90:6444-6448；Poljak et al.(1994) Structure 2:1 121 -1 123)。

【0072】又者，抗體或其抗原結合結構域可以是較大免疫黏附分子的一部分，其藉由抗體或抗原結合結構域與一或多種其他蛋白或肽共價或非共價締合而形成。此類免疫黏附分子的實例包括使用鏈黴親和素(streptavidin)核心區來製作四聚體scFv分子(Kipriyanov et al.(1995)Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101)以及利用半胱胺酸殘基、標記肽及C端多組胺酸標籤來製作二價且生物素化的scFv分子(Kipriyanov et al.(1994)Mol. Immunol. 31: 1047-1058)。可使用常規技術，諸如經由木瓜蛋白酶或胃蛋白酶消化整個抗體，而從整個抗體製備抗體片段，諸如Fab及F(ab')<sub>2</sub>片段。此外，可使用本技術領域公知的標準重組DNA技術來獲得抗體、抗體片段及免疫黏附分子(參見Sambrook et al., 1989)。

【0073】術語「人抗體(human antibody)」或「人源化抗體(humanized antibody)」意圖包括具有衍生自人種系免疫球蛋白序列的可變區及恆定區的抗體。本發明的人抗體可以包括不是由人種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如，藉由活體外之隨機誘變或定點誘變(site-specific

mutagenesis)或藉由活體內之體細胞突變引入的突變)，例如在CDR且特別是CDR3中。非人(例如鼠類)抗體的「人源化」形式是嵌合免疫球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(例如Fv、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>或抗體的其他抗原結合子序列)，其含有最少的衍生自非人免疫球蛋白的序列。人源化抗體大多數是人免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者的互補決定區(CDR)的殘基被非人物種(諸如小鼠、大鼠或兔)之具有所欲特異性、親和力、及能力的CDR殘基(供給者抗體)置換。在一些情形下，人免疫球蛋白的Fv框架殘基會被對應的非人殘基置換。再者，人源化抗體可以包含既不在接受者抗體中也不在引入的CDR或框架序列中發現的殘基。這些修改是為了進一步完善與最佳化抗體性能而作。普遍來說，人源化抗體將包含至少一個及典型地二個可變結構域中的實質上所有者，其中CDR區中的所有或實質上所有者對應於非人免疫球蛋白的CDR區，以及FR區中的所有或實質上所有者是人免疫球蛋白序列的FR區。人源化抗體也可包含免疫球蛋白恆定區(Fc)，通常地人免疫球蛋白的恆定區，的至少一部分。

【0074】本文所用的術語「重組人抗體(recombinant human antibody)」意圖包括藉由重組手段製備、表現、創造或單離的所有人抗體，諸如使用轉染至宿主細胞中的重組表現載體表現的抗體；從重組、組合人抗體庫單離的抗體；從人免疫球蛋白基因的轉基因動物(例如小鼠)單離的抗體；或藉由涉及人免疫球蛋白基因序列剪接到其他DNA

序列的任何其他手段製備、表現、創造或單離的抗體。此類重組人抗體具有衍生自人種系免疫球蛋白序列的可變區及恆定區。然而，在某些具體例中，此類重組人抗體經歷活體外誘變(或者，當使用人Ig序列的轉基因動物時，活體內體細胞誘變)，並且因此重組人抗體的VH及VL區的胺基酸序列是雖然衍生自人種系VH及VL序列並與其相關但可能不是天然存在於活體內人抗體種系庫內的序列。抗體的普遍結構是本技術領域已知的。簡言之，免疫球蛋白單體包含經由二硫鍵連接的二條重鏈及二條輕鏈。各重鏈與輕鏈中其透過二硫鍵直接鍵結的那一者配對。各重鏈包含恆定區(其取決於抗體的同型而變化)及可變區。可變區包含三個高度可變異區(或互補決定區)，其等被劃定為CDRH1、CDRH2及CDRH3並且被支載在框架區內。各輕鏈包含恆定區及可變區，其中可變區包含以與重鏈可變區類似的方式由框架區支載的三個高度可變異區(被劃定為CDRL1、CDRL2及CDRL3)。

【0075】每對重鏈及輕鏈的高度可變異區相互協作以提供能夠結合標靶抗原的抗原結合位點。重鏈及輕鏈對的結合特異性由重鏈及輕鏈的CDR1、CDR2及CDR3的序列定義。因此，一旦確定了產生特定結合特異性的一組CDR序列(即重鏈及輕鏈的CDR1、CDR2及CDR3序列)，則該組CDR序列原則上可插入到與任何抗體恆定區連接之任何其他抗體框架區內的適當位置，以便提供具有相同抗原結合特異性的不同抗體。

【0076】抗體、或抗原結合結構域以完整免疫球蛋白之形式存在，或以各式肽酶消化生成之許多特徵明確的片段形式存在。因此，例如，胃蛋白酶消化鉸鏈區二硫鍵聯下方的抗體，生成 $F(ab')_2$ ， $Fab$ 之二聚體，其本身為藉由二硫鍵連結至 $VH-CH1$ 之輕鏈。 $F(ab')_2$ 可在溫和條件下還原以破壞鉸鏈區中之二硫鍵聯，從而將 $F(ab')_2$ 二聚體轉化為 $Fab'$ 單體。 $Fab'$ 單體本質上為具有鉸鏈區之一部分的 $Fab$ 。儘管各式抗體片段係就完整抗體之消化來看而定義，但本技術領域中具有通常知識者應瞭解，此類 $Fab'$ 片段等可以化學方式或藉由使用重組DNA方法來從頭合成。因此，如本文所用，術語抗體亦包括藉由修飾整個抗體生成或使用重組DNA方法從頭合成的抗體片段。

【0077】抗體、或抗原結合結構域包括單鏈抗體，例如單鏈 $Fv$ ( $sFv$ 或 $scFv$ )抗體，其中可變重鏈及可變輕鏈連結在一起(直接或透過肽連接子)以形成連續多肽。

【0078】抗體、或抗原結合結構域包括單結構域抗體，其包含由能夠選擇性地結合抗原結構域之單一單體可變抗體結構域所組成的抗體片段。實例包括但不限於重鏈抗體、天然缺乏輕鏈的抗體、衍生自常規4鏈抗體的單結構域抗體、工程化抗體及除衍生自抗體的單結構域支架之外的單結構域支架。單結構域抗體可以是本技術領域的任何抗體，或任何未來的單結構域抗體。單結構域抗體可衍生自任何物種，包括但不限於小鼠、人、駱駝、美洲駝、山羊、兔、牛。

【0079】如上文所闡釋，本文所用之抗體或抗原結合結構域視需要地包含F(ab)<sub>2</sub>、F(ab')<sub>2</sub>、Fab、Fab'、scFv、單結構域抗體等，取決於具體例之具體要求而定。一些具體例使用包含IgG結構域之抗體。然而，其他具體例包含替代免疫球蛋白，諸如IgM、IgA、IgD及IgE。再者，各式免疫球蛋白之所有可能的同型亦涵蓋在當前具體例內。因此，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等均為本發明中使用之抗體結構域中的所有可能分子。除了在選擇免疫球蛋白之類型及同型方面的選擇之外，本發明之不同具體例可以包含各式鉸鏈區(或其功能等效物)。此類鉸鏈區提供抗體不同結構域之間的可撓性，及例如與抗體融合的效應子。

【0080】本揭露的抗體或抗原結合結構域包括「嵌合(chimeric)」抗體或抗原結合結構域(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈的一部分與衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或亞類的抗體中的對應序列一致或同源，而鏈的其餘部分與衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或亞類的抗體中的對應序列一致或同源，以及此類抗體的片段，只要它們展現所欲的生物活性。

【0081】在一些具體例中，本揭露的抗體及抗體-藥物共軛體包含對5T4具有特異性的抗原結合結構域，其包含表1至2中所揭示的任何CDR。

表1. 5T4結合結構域的重鏈CDR序列

No.	CDRH1	CDRH2	CDRH3
1	GYSFTDYMH (SEQ ID NO: 1)	RVSPNNGATNTNQKFK D (SEQ ID NO: 2)	STMITSYYFDY (SEQ ID NO: 3)
2	GFDFSRYWMT (SEQ ID NO: 4)	EINPDSRTINYTPSLKD (SEQ ID NO: 5)	PDHDYNPYFNY (SEQ ID NO: 6)
3	GFDFSRYWMT (SEQ ID NO: 4)	EINPDSNTINYTPSLKD (SEQ ID NO: 24)	PDYDYNPYFAY (SEQ ID NO: 40)
4	GFTFSSFGLH (SEQ ID NO: 13)	YISVGSSTIYYADPVKG (SEQ ID NO: 25)	SRTYYRSEIDS (SEQ ID NO: 41)
5	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO: 14)	RIDPADGNTKFDPKFQ G (SEQ ID NO: 26)	FRRYDYVMDY (SEQ ID NO: 42)
6	GYSFTGYLH (SEQ ID NO: 15)	RVNPNGATVYNQNF KG (SEQ ID NO: 28)	SIMITTYDFDY (SEQ ID NO: 43)
7	GYSFTGYLH (SEQ ID NO: 15)	RVNPNGGTIYNQNF G (SEQ ID NO: 29)	SIMITTFDFDY (SEQ ID NO: 44)
8	GYTFSSYWIE (SEQ ID NO: 16)	EILPGSGRTNYNEKFKG (SEQ ID NO: 30)	GNYGSSPYFDY (SEQ ID NO: 45)
9	GYTFTHYVIS (SEQ ID NO: 17)	EIYPGSGSTYYNEKFKG (SEQ ID NO: 31)	GGRYGFDY (SEQ ID NO: 46)
10	GFSLTSGVGVD (SEQ ID NO: 18)	HIWWDDVKRYNPALK S (SEQ ID NO: 32)	IADGYSAPWFAY (SEQ ID NO: 47)
11	GFTFSNFGMH (SEQ ID NO: 19)	YISSGTSTIYYADTVKG (SEQ ID NO: 33)	SRAYRYEIDH (SEQ ID NO: 48)
12	GFTFSSFGMH (SEQ ID NO: 20)	YISSGGSNIYYADTVKG (SEQ ID NO: 34)	WGDSYRYFDV (SEQ ID NO: 49)
13	GFDFSRYWMT (SEQ ID NO: 4)	EINPDSRTINYTPPLKD (SEQ ID NO: 35)	PDHEYNPYFNN (SEQ ID NO: 50)
14	GFDFSRYWMT (SEQ ID NO: 4)	EINPDSRTINYTPSLKD (SEQ ID NO: 5)	PDHDYNPYFNY (SEQ ID NO: 6)
15	GFDFSRYWMT (SEQ ID NO: 4)	EINPDSRTINYTPSLKD (SEQ ID NO: 5)	PDHDYNPYFNY (SEQ ID NO: 6)

16	GFNIKDTYMH (SEQ ID NO: 14)	RIDPANGNTKYDPKFQ G (SEQ ID NO: 36)	FRRYALVMDY (SEQ ID NO: 51)
17	GYSFTGYYLH (SEQ ID NO: 15)	RVNPNNGGTSYNQKFK G (SEQ ID NO: 37)	STMITSYYFDY (SEQ ID NO: 3)
18	GYSFTGYIIH (SEQ ID NO: 21)	RVNPNNGGTIYNQKFK G (SEQ ID NO: 38)	STMITSYYFDY (SEQ ID NO: 3)
19	GYTFSTYWIE (SEQ ID NO: 22)	EILPGSGRNNYNEKFK G (SEQ ID NO: 39)	GNYGSSPYFDY (SEQ ID NO: 45)
20	GFSLSTSGMGVG (SEQ ID NO: 23)	HIWWDDVKRYNPALK S (SEQ ID NO: 32)	IADGYYAPWFAY (SEQ ID NO: 52)

表2. 5T4結合結構域的輕鏈CDR序列

No.	CDRL1	CDRL2	CDRL3
1	KASQSVSTDVA (SEQ ID NO: 7)	FASDRYT (SEQ ID NO: 8)	QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 9)
2	RPSQSVSTSSNSYI H (SEQ ID NO: 10)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QQSWEIPLT (SEQ ID NO: 12)
3	RASQSVSTSRYSY MH (SEQ ID NO: 53)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QHSWEIPLT (SEQ ID NO: 76)
4	RASQSVSSSYNY MH (SEQ ID NO: 54)	SASTLES (SEQ ID NO: 67)	QHSWEIPYT (SEQ ID NO: 77)
5	RASESVDSYGNIF MH (SEQ ID NO: 55)	LASNLES (SEQ ID NO: 68)	QQNEDPWT (SEQ ID NO: 78)
6	KASQDVSIDVG (SEQ ID NO: 56)	WASTRHT (SEQ ID NO: 69)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO: 79)
7	KASQDVNTAVV (SEQ ID NO: 57)	WASTRHT (SEQ ID NO: 69)	QQHYSTPPT (SEQ ID NO: 79)
8	RASQSVSTSRNSY MH (SEQ ID NO: 58)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QHSWEIPLT (SEQ ID NO: 76)

9	TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 59)	STSNLAS (SEQ ID NO: 70)	HQYHRSPLT (SEQ ID NO: 80)
10	KASQDINKYIA (SEQ ID NO: 60)	YTSTLQP (SEQ ID NO: 71)	LQCDNLWT (SEQ ID NO: 81)
11	RASQSVSTSSNS YVH (SEQ ID NO: 61)	NASNLES (SEQ ID NO: 72)	QHSWEIPYT (SEQ ID NO: 77)
12	SASSSVSFMH (SEQ ID NO: 62)	STSNLAS (SEQ ID NO: 70)	QQRSGYPPKFT (SEQ ID NO: 82)
13	RPSQSVSTSSNSYI H (SEQ ID NO: 10)	YASNLEP (SEQ ID NO: 73)	QQSWEIPLT (SEQ ID NO: 12)
14	RPSQSVSTSSNSYI H (SEQ ID NO: 10)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QQSWEIPLT (SEQ ID NO: 12)
15	RASQSVSTSRYSY IH (SEQ ID NO: 63)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QHSWEIPLT (SEQ ID NO: 76)
16	RASETIDSYGNTF MH (SEQ ID NO: 64)	LASNLES (SEQ ID NO: 68)	QQNNEDPWT (SEQ ID NO: 78)
17	KASQSVSNDVA (SEQ ID NO: 65)	YVSNRYI (SEQ ID NO: 74)	QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 9)
18	KASQSVNYDVA (SEQ ID NO: 66)	YASKRYT (SEQ ID NO: 75)	QQDYSSPPT (SEQ ID NO: 9)
19	RASQSVSTSRNSY MH (SEQ ID NO: 58)	YASNLES (SEQ ID NO: 11)	QHSWEIPLT (SEQ ID NO: 76)
20	KASQDINKYIA (SEQ ID NO: 60)	YTSTLQP (SEQ ID NO: 71)	LQCDDLWT (SEQ ID NO: 83)

【0082】本技術領域中具有通常知識者將理解，表1中的各列揭示三個重鏈CDR序列，並且表2中的各列揭示三個輕鏈CDR序列，它們一起可結合5T4。因此，在一些具體例中，本文所揭示對5T4具有特異性的抗原結合結構

域將被理解為具有六個 CDR，三個用於可變重結構域，三個用於可變輕結構域，分別對應於表 1 及 2 中以左側數字鑑別之相同位置的列。包含一列來自表 1 的 CDR 與一列來自表 2 的 CDR 的任何 CDR 組合被設想為在本揭露的 5T4 抗體的範圍內。另外，特異性結合 5T4 表位的抗體、抗原結合結構域、CDR 及其序列可藉由本技術領域已知的方法衍生。例如，將於本文中使用的單克隆抗體可以藉由 Kohler et al., 1975, Nature 256:495 首次描述的雜交瘤 (hybridoma) 方法來製作，或者可以藉由重組 DNA 方法來製作 (參見，例如，美國專利編號第 4,816,567 號)。單克隆抗體也可以使用例如，Clackson et al., 1991, Nature 352:624-628 及 Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581-597 中描述的技術，以及以本技術領域已知的方法確定的抗體序列及對應的編碼核酸從噬菌體抗體庫中單離。

**【0083】** 雙特異性抗體是對至少二種不同抗原具有結合特異性的抗體。雙互補位抗體是結合同一抗原的二種不同表位的抗體。雙特異性抗體，例如使用本文所述的 5T4 抗原結合結構域結合 5T4 並且也結合額外的抗原的抗體；以及結合 5T4 的雙互補位抗體，二者均被認為是在本揭露的範圍內。

**【0084】** 本揭露提供雙互補位抗體-藥物共軛體，其具有結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域及結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域，其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合

結構域。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域經由連接子連接該第二抗原結合結構域。

【0085】具有多於二價的抗體也被認為是在本揭露的範圍內。例如，可製備三特異性抗體。參見 Tutt et al., *J. Immunol.* 147:60(1991)。

【0086】在一些態樣中，該第一及第二抗原結合結構域獨立地選自由 Fab 片段、F(ab')<sub>2</sub> 片段、scFv、scab、dAb、單結構域重鏈抗體、單結構域輕鏈抗體、及全長 IgG 抗體所組成之群組。

【0087】在一些態樣中，本揭露之雙互補位抗體包含第一抗體，該第一抗體包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含第一抗原結合結構域。在一些態樣中，該第二抗原結合結構域包含 scFv。在一些態樣中，抗體-藥物共軛體對於結合 5T4 抗原是四價。

【0088】在一些態樣中，本文所述的 5T4 雙互補位抗體包含 scFv。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含二個 scFv，其二者都特異性結合 5T4 表位。在一些態樣中，scFv 包含重鏈及輕鏈，其中輕鏈的 C 端經由連接子可操作地連接重鏈的 N 端，或重鏈的 C 端經由連接子可操作地連接輕鏈的 N 端。在一些具體例中，連接子包含 SEQ ID NO: 153 的序列。

【0089】在一些態樣中，雙互補位抗體包含 scFv 及全長 IgG 抗體。在一些具體例中，該 scFv 的 N 端可操作地連接該全長 IgG 抗體的重鏈的 C 端。在一些態樣中，該 ScFv 的 C

端可操作地連接該全長IgG抗體的重鏈的N端。

【0090】在一些態樣中，該scFv使用連接子可操作地連接該全長IgG抗體的重鏈。在一些態樣中，連接子包含SEQ ID NO: 152的胺基酸序列或由其所組成。

【0091】在本文所述的雙互補位抗體-藥物共軛體的一些態樣中，雙互補位抗體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：二條多肽，其從N端到C端包含：該全長IgG抗體重鏈、連接子、及該第二抗原結合結構域；及二條多肽，其包含該全長IgG抗體輕鏈。

【0092】在抗體-藥物共軛體的一些態樣中，抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：二條多肽，其從N端到C端包含：該第二抗原結合結構域、連接子、及該全長IgG抗體重鏈；及二條多肽，其包含該全長IgG抗體輕鏈。

【0093】如本文所用，「結合親和力」是指一個分子結合(通常非共價地)另一個分子的傾向，諸如特異性結合對中的一個成員對特異性結合對中的另一個成員的傾向。結合親和力可作為解離常數來測量，對於特定的結合對(諸如抗體/抗原對)，其可為低於 $1 \times 10^{-5}$  M、低於 $1 \times 10^{-6}$  M、低於 $1 \times 10^{-7}$  M、低於 $1 \times 10^{-8}$  M、低於 $1 \times 10^{-9}$  M、低於

$1 \times 10^{-10}$  M、低於  $1 \times 10^{-11}$  M 或低於  $1 \times 10^{-12}$  M。在一個態樣中，結合親和力藉由 Frankel et al., *Mol. Immunol.*, 16:101-106, 1979 所述的 Scatchard 方法的修改版來計算。在另一個態樣中，結合親和力藉由結合常數來測量。在另一個態樣中，結合親和力藉由抗原/抗體解離速率來測量。在又一個態樣中，高結合親和力藉由競爭放射免疫測定法來測量。

【0094】如本文所用之術語「解離常數(dissociation constant)」或「KD」(M)是指特定抗體-抗原交互作用的解離平衡常數。在一個態樣中，以例如表面等電漿體共振 (SPR) 技術，在 BIAcore 8000 儀器中使用抗原作為配體及抗體作為分析物來確定 KD。在一些態樣中，抗體以對應於 KD 的親和力結合預定抗原，其為用於除結合預定抗原或密切相關抗原以外的非特異性抗原(例如 BSA、酪蛋白)的結合親和力的至少十倍低，諸如至少 100 倍低，例如至少 1,000 倍低，諸如至少 10,000 倍低，例如至少 100,000 倍低。親和力是多低的量取決於抗體的 KD，因此當抗體的 KD 非常低時(即抗體具有高度特異性)，則對抗原的親和力是對非特異性抗原的親和力的至少 10,000 倍低的量。

【0095】在一些態樣中，抗原結合結構域用於結合 5T4 的平衡解離常數(KD)在約  $1 \times 10^{-12}$  及約  $1 \times 10^{-7}$  M 之間、在約  $1 \times 10^{-12}$  及約  $1 \times 10^{-8}$  M 之間、在約  $1 \times 10^{-12}$  及約  $1 \times 10^{-9}$  M 之間、在約  $1 \times 10^{-11}$  及約  $1 \times 10^{-9}$  M 之間、或在約  $1 \times 10^{-11}$  及約  $9 \times 10^{-10}$  M 之間。在一些態樣中，抗原結合結

構域用於結合5T4的KD在約 $7.42 \times 10^{-11}$ 及約 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。在一些態樣中，KD係少於或等於 $7.75 \times 10^{-10}$  M，例如少於或等於 $3.20 \times 10^{-10}$  M、少於或等於 $1.98 \times 10^{-10}$  M、或少於或等於 $7.42 \times 10^{-11}$  M。在一些態樣中，用於結合5T4的KD在約 $3.63 \times 10^{-12}$ 及約 $1.43 \times 10^{-9}$  M之間。在一些態樣中，用於結合5T4的KD在約 $3.63 \times 10^{-12}$ 及約 $1.34 \times 10^{-9}$  M之間。在一些態樣中，抗原結合結構域用於結合5T4的KD在約 $3.63 \times 10^{-12}$ 及約 $1.59 \times 10^{-11}$  M。在一些態樣中，用於結合5T4的KD在約 $7.42 \times 10^{-11}$ 及約 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。在一些態樣中，用於結合5T4的KD在約 $7.42 \times 10^{-11}$ 及約 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。

**【0096】** 在本文所述的雙互補位抗體或雙互補位抗體-藥物共軛體的一些態樣中，第一抗原結合結構域或第二抗原結合結構域中之至少一者用於結合5T4的平衡解離常數(KD)在約 $1 \times 10^{-12}$ 及約 $1 \times 10^{-7}$  M之間、在約 $1 \times 10^{-12}$ 及約 $1 \times 10^{-8}$  M之間、在約 $1 \times 10^{-12}$ 及約 $1 \times 10^{-9}$  M之間、在約 $1 \times 10^{-11}$ 及約 $1 \times 10^{-9}$  M之間、或在約 $1 \times 10^{-11}$ 及約 $9 \times 10^{-10}$  M之間。在一些態樣中，第一抗原結合結構域或第二抗原結合結構域中之至少一者用於結合5T4的KD在約 $7.42 \times 10^{-11}$ 及約 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。在一些態樣中，第一抗原結合結構域或第二抗原結合結構域中之至少一者用於結合5T4的KD在約 $3.63 \times 10^{-12}$ 及約 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。在一些態樣中，KD係少於或等於 $7.75 \times 10^{-10}$  M，例如少於或等於 $3.20 \times 10^{-10}$  M、少於或等於 $1.98 \times 10^{-10}$  M、或少於或等於 $7.42$

$\times 10^{-11}$  M。在一些態樣中，第一抗體或抗原結合結構域用於結合 5T4 的 KD 在約  $7.42 \times 10^{-11}$  及約  $7.75 \times 10^{-10}$  M 之間。在一些態樣中，第一抗體或抗原結合結構域用於結合 5T4 的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.43 \times 10^{-9}$  M 之間。在一些態樣中，第一抗體或抗原結合結構域的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.34 \times 10^{-9}$  M 之間。在一些態樣中，第一抗體或抗原結合結構域的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.59 \times 10^{-11}$  M 之間。在一些態樣中，至少第二抗體或抗原結合結構域用於結合 5T4 的 KD 在約  $7.42 \times 10^{-11}$  及約  $7.75 \times 10^{-10}$  M 之間。在一些態樣中，第二抗體或抗原結合結構域用於結合 5T4 的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.43 \times 10^{-9}$  M 之間。在一些態樣中，第二抗體或抗原結合結構域的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.34 \times 10^{-9}$  M 之間。在一些態樣中，第二抗體或抗原結合結構域的 KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.59 \times 10^{-11}$  M 之間。在一些態樣中，第一抗體或抗原結合結構及至少第二抗體或抗原結合結構域用於結合 5T4 的 KD 二者都在約  $7.42 \times 10^{-11}$  及約  $7.75 \times 10^{-10}$  M 之間。在一些態樣中，KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $7.75 \times 10^{-10}$  M 之間。在一些態樣中，KD 在約  $3.63 \times 10^{-12}$  及約  $1.59 \times 10^{-11}$  M 之間。

**【0097】** 在一些態樣中，包含抗原結合結構域的抗體用於結合 Fc $\gamma$  受體 I 的平衡解離常數 (KD) 係少於或等於約  $1.0 \times 10^{-7}$  M，例如少於或等於約  $5.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約  $4.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約  $3.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約  $1.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約  $5.0 \times 10^{-9}$  M 或少於或等於約

$1.0 \times 10^{-9} \text{ M}$ 。在一些態樣中，KD係少於或等於約  $3.96 \times 10^{-8} \text{ M}$ 。在一些態樣中，KD係少於  $3.73 \times 10^{-9} \text{ M}$ 。

**【0098】** 在一些態樣中，包含抗原結合結構域的抗體用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約  $3.74 \times 10^{-6} \text{ M}$ ，例如少於或等於約  $5.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $9.86 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $9.15 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 或少於或等於約  $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 。在一些態樣中，包含抗原結合結構域的抗體用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約  $9.15 \times 10^{-8} \text{ M}$ 。在一些態樣中，用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約  $9.86 \times 10^{-8} \text{ M}$ 。

**【0099】** 在一些態樣中，包含抗原結合結構域的抗體用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約  $2.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ ，例如少於或等於約  $1.16 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $1.11 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 或少於或等於約  $5.0 \times 10^{-9} \text{ M}$ 。在一些態樣中，用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約  $1.16 \times 10^{-7} \text{ M}$ 。在一些態樣中，用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約  $1.11 \times 10^{-7} \text{ M}$ 。

**【0100】** 在一些態樣中，包含抗原結合結構域的抗體用於結合 Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約  $6.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ ，例如少於或等於約  $1.0 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、少於或等於約  $7.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $5.05 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $5.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、少於或等於約  $1.0 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、或少於或等於約  $5.0 \times 10^{-9}$

M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約 $6.0 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約 $5.05 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，未檢測到抗體結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa。

【0101】 在一些態樣中，未檢測到包含抗原結合結構域的抗體結合Fc $\gamma$ 受體 IIIb。

【0102】 在一些態樣中，包含第一及/或第二抗原結合結構域中之至少一者的抗體用於結合Fc $\gamma$ 受體 I的KD係少於或等於約 $1.0 \times 10^{-7}$  M，例如少於或等於約 $5.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $4.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $3.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $1.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $5.0 \times 10^{-9}$  M或少於或等於約 $1.0 \times 10^{-9}$  M。在一些態樣中，KD係少於或等於約 $3.96 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，KD係少於 $3.73 \times 10^{-9}$  M。

【0103】 在一些態樣中，包含第一及/或第二抗原結合結構域中之至少一者的抗體用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約 $3.74 \times 10^{-6}$  M，例如少於或等於約 $5.0 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $1.0 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $9.86 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $9.15 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $5.0 \times 10^{-8}$  M或少於或等於約 $1.0 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約 $9.15 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIa的KD係少於或等於約 $9.86 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約 $1.16 \times 10^{-7}$  M。

【0104】 在一些態樣中，包含第一及/或第二抗原結合結構域中之至少一者的抗體用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約 $2.0 \times 10^{-7}$  M，例如少於或等於約 $1.16 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $1.11 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $1.0 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $5.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $1.0 \times 10^{-8}$  M或少於或等於約 $5.0 \times 10^{-9}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約 $1.16 \times 10^{-7}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIb的KD係少於或等於約 $1.11 \times 10^{-7}$  M。

【0105】 在一些態樣中，包含第一及/或第二抗原結合結構域中之至少一者的抗體用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約 $6.0 \times 10^{-7}$  M，例如少於或等於約 $1.0 \times 10^{-7}$  M、少於或等於約 $7.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $5.05 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $5.0 \times 10^{-8}$  M、少於或等於約 $1.0 \times 10^{-8}$  M、或少於或等於約 $5.0 \times 10^{-9}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約 $6.0 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，用於結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa的KD係少於或等於約 $5.05 \times 10^{-8}$  M。在一些態樣中，未檢測到抗體結合Fc $\gamma$ 受體 IIIa。

【0106】 在一些態樣中，未檢測到包含第一及/或第二抗原結合結構域中之至少一者的抗體結合Fc $\gamma$ 受體 IIIb。

【0107】 在一些態樣中，第一及第二抗體結合不同癌細胞表面上的不同5T4分子。在某些態樣中，第一及第二抗體結合同一癌細胞表面上的不同5T4分子。在一些態樣中，第一抗體及第二抗體結合癌細胞表面上同一5T4分

子。在一些態樣中，第一及第二5T4表位是不重疊的表位。

### **Fc效應子功能**

【0108】在一些具體例中，抗體-藥物共軛體的Fc區中的位點突變減輕由抗體效應子功能，例如至少與Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)的結合親和力的抗體效應子功能，引起的潛在副作用。不希望受理論束縛，據信與Fc $\gamma$ 受體的結合可誘導免疫系統的活化或抑制途徑，諸如例如抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及補體依賴性細胞毒性(CDC)。

【0109】在一些具體例中，本文所述的抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體。在一些具體例中，該全長IgG抗體包含恆定區(Fc)結構域。在一些具體例中，例如其中抗體-藥物共軛體包含IgG Fc結構域的那些具體例，該Fc結構域是IgG1同型恆定區結構域。在一些具體例中，該IgG1恆定區結構域包含減少效應子功能、延長半衰期、或其組合的至少一個突變。在一些具體例中，本文所揭示的抗體-藥物共軛體包含減少與Fc $\gamma$ 受體的結合親和力的Fc突變。在一些具體例中，該Fc突變減少與包括Fc $\gamma$ RI之Fc $\gamma$ 受體的結合親和力。在一些具體例中，該Fc突變減少與包括Fc $\gamma$ RII之Fc $\gamma$ 受體的結合親和力。在一些具體例中，該Fc突變減少與包括Fc $\gamma$ RIII之Fc $\gamma$ 受體的結合親和力。在一些具體例中，與沒有Fc突變的5T4抗體相比下，抗體-藥物共軛體的

該 Fc 突變減少與 Fc $\gamma$ RI 的結合親和力。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 237 的 F(L234F)、相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 242 的 C 或 A(S239C/A)、或其組合。

【0110】在一些具體例中，減少與 Fc $\gamma$ RI 的結合親和力的該 Fc 位點突變包含 L234F 及 S239C、或 S239A。

【0111】在一些具體例中，該 Fc 結構域可為 IgG1 同型恆定區結構域。在一些具體例中，該 IgG1 恆定區結構域包含減少效應子功能、延長半衰期、或其組合的至少一個突變。在一些具體例中，該 IgG1 同型恆定區結構域突變延長抗體-藥物共軛體的半衰期。抗體-藥物共軛體的 Fc 突變可延長抗體-藥物共軛體的半衰期。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 437 的突變 (N434)。在一些具體例中，該至少一個突變，其中該突變包含相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 437 的 A(N434A)。這些胺基酸在下表 5 中以粗體及下底線指示。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含延長抗體-藥物共軛體的半衰期的至少一個突變，其中該至少一個突變包含在位置 437 的突變，其中該突變進一步包含相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 437 的 A(N434A)。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含延長抗體-藥物共軛體的半衰期的突變，其中該突變包含在位置 437 的突變，其中該突變進一步包含相對於 SEQ ID NO: 100 在位置 437 的 A(N434A)。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含延長抗體-藥物共軛體的半衰期的一個

突變，其中該一個突變包含在位置437的突變，其中突變進一步包含相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)。

表3. 用於結合示例性抗體-藥物共軛體的平衡解離常數(KD)的總結，以選出Fc受體(FcγR)

Fc受體	KD	
	5T4-Bs3- FCA	沒有Fc突變的親本Ab1
FcγRI	3.96E-08	3.73E-09
FcγRIIa	9.15E-08	9.86E-08
FcγRIIb	1.16E-07	1.11E-07
FcγRIIIa	沒有結合	5.05E-08
FcγRIIIb	沒有結合	沒有結合

【0112】 在一些態樣中，本文所揭示的抗體-藥物共軛體包含單克隆抗體。在一些態樣中，該單克隆抗體僅結合單一5T4表位。在一些態樣中，該單克隆抗體僅包含第一抗體，亦即不是雙特異性抗體。在一些態樣中，該單克隆抗體僅包含單一表位，亦即不是雙互補位抗體。

【0113】 在一些態樣中，本文所揭示的抗體是雙特異性或雙互補單克隆抗體。在一些態樣中，該抗體包含第一抗原結合結構域(例如scFv)及第二抗原結合結構域(例如全長IgG抗體)。在一些態樣中，該抗體包含結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域及結合第二5T4表位的第二抗原

結合結構域。

【0114】在一些態樣中，該抗體包含結合5T4表位的第一抗原結合結構域及結合第二抗原(例如由癌細胞表現的抗原)的第二抗原結合結構域。合適的癌症抗原，及結合這些抗原的抗原結合結構域將為本技術領域具有通常知識者所知，並且包括例如B細胞成熟抗原(BCMA)、CD19分子(CD19)、CD20、CD30、CD33、CD38、CD44、CD123、CD138、細胞黏附分子(CEA)、C型凝集素結構域家族12成員A(CLEC12A)、絨膜體乳促素激素1(CS-1)、表皮生長因子受體(EGFR)、EGFRvIII、上皮細胞細胞黏附分子(EPCAM)、 $\delta$ 樣典型Notch配體3(DLL3)、含有富含白胺酸重複之G蛋白偶合受體5(LGR5)、間皮素(MSLN)、程序性死亡配體1(PD-L1)、葉酸受體 $\alpha$ (FOLR1)、葉酸受體 $\gamma$ (FOLR3)、erb-b2受體酪胺酸激酶2(ERBB2或HER2)、HER3、骨髓基質細胞抗原2(HM1.24)、精子粒線體相關富含半胱胺酸蛋白(MCSP)、及前列腺特異性膜抗原(PSMA)。替代地，本文所揭示的雙特異性抗體是T細胞雙特異性(TCB)抗體。在這些情況下，第二抗原由T細胞表現，例如CD3e抗原，且本文所述的雙特異性抗體有助於在5T4陽性癌細胞存在下招募及接合T細胞。

【0115】在一些具體例中，本揭露的抗原結合結構域包含對5T4具有特異性的抗原結合結構域，其包含表1至2中所揭露的任何CDR。併入有表1至2中所揭示的CDR的本揭露的抗原結合結構域的示例性可變重鏈及輕鏈在下表4

中提供。

表4. 抗5T4重鏈及輕鏈序列

Ab	胺基酸序列	核苷酸序列
VH-1  (可變重鏈)	QVQLVQSGAEVKKPGA SVKVSCKASGYSFTDY YMHWVRQAPGQGLEWM GRVSPNNGATNTNQKF KDRVMTMRDTSISTAY MELRSLRSEDVAVYYC ARSTMITSYFDYWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)	CAGGTTCACTGGTACAGAGCGGAGCTGAAGTCAAGAA ACCTGGGGCTTCAGTGAAGGTTAGCTGCAAAGCCTCTG GCTACAGCTTCACAGACTACTACATGCACTGGGTTAGA CAGGCACCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTCGAGT GTCTCCCAACAATGGAGCCACCAATACCAACCAGAAGT TCAAGGATCGTGTACCATGACTCGGGATACCTCCATT TCCACTGCCTATATGGAAGTGCCTCCTTGAGGAGTGA GGACACAGCAGTGTACTATTGCGCTAGGAGTACCATGA TAACGTCTATTACTTCGACTATTGGGGCCAAGGTA CTGGTGACAGTGTCTAGC (SEQ ID NO: 144)
VH-2	EVQLLESGGLVQPGG SLRLSCAASGFDLSRY WMTWVRQAPGKLEWV SEINPDSRTINYTPSL KDRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYC ARPDHDYNPYYFNYWG QGTTVTVSS (SEQ ID NO: 97)	GAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCA GCCTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCTG GCTTCGACTTCTCCCGGATTGGATGACCTGGGTCCGA CAGGCTCCTGGCAAGTGTCTGGAATGGGTGTCCGAGAT CAACCCCGACAGCCGGACCATCAACTACACCCCTAGCC TGAAGGACCGGTTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAG AACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGA GGACACCGCGTGTACTACTGTGCCAGACCTGACCACG ACTACAACCCCTACTACTTCAACTACTGGGGCCAGGGC ACCACCGTGACAGTTTCTAGC (SEQ ID NO: 145)
VL-1	DIVMTQSPSFLSVSVG DRVITCKASQSVSTD VAWYQQKPGQAPKLLI YFASDRYTGVPDRFSG SGSGTDFFTISSLQA EDVAVYYCQDYSSPP TFGGGTKLEIK (SEQ ID NO: 98)	GACATCGTGATGACACAGTCACCCTCCTTTCTGAGTGT GAGTGTGGGGATAGAGTCACCATCACATGCAAAGCCA GCCAATCAGTCAGCACCGATGTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAAGCTCCCAAGCTGCTGATCTACTTCGC AAGCGACAGGTACACTGGTGTGCCAGATCGGTTTTCTG GGTCTGGATCTGGTACTGACTTCACCTTCACGATCTCC AGTCTGCAGGCTGAAGATGTTGCCGTCTACTACTGTCA GCAGGACTATTCCTCTCCTCCTACCTTTGGAGGAGGCA CTAAGCTGGAGATAAAGC (SEQ ID NO: 146)
VL-2	DIVLTQSPASLAVSLG QRATISCRPSQSVSTS SNSYIHWHYQKPGQPP KLLIKYASNLESGVPA RFSGSGSGTDFLTIS PVEAEDTATYQCQSW EIPLTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO: 99)	GATATCGTGCTGACCCAGTCTCCTGCCAGCCTGGCTGT TTCTCTGGGACAGAGAGCCACCATCAGCTGCCGGCCTT CTCAGTCCGTGTCCACCTCCTCCAACCTACATCCAC TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGCT GATTAAGTACGCCTCCAACCTGGAATCCGGCGTGCCAG CCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCAGACTTCACC CTGACAATCTCTCCCGTGGAAAGCTGAGGATAACCGCCAC CTACTACTGCCAGCAGTCCTGGGAGATCCCTCTGACCT TTGGCTGTGGCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 147)

<b>HC恆定</b>	ASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDK RVEPKSCDKTHSTCPPC PAPEFLGGPCVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTIISKAKG QPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHAHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 148)	GCGTCGACAAAGGGCCCCCTCCGTGTTTTCTCTGGCTCC AAGCTCTAAGAGCACCTCTGGAGGAACAGCCGCTCTGG GATGTCTGGTGAAGGATTACTTCCCTGAGCCAGTGACC GTGAGCTGGAACCTCTGGCGCCCTGACCTCCGGAGTGCA TACATTTCCCGCTGTGCTGCAGTCCAGCGGCCTGTATA GCCTGTCTTCCGTGGTGACCGTGCCTAGCTCTTCCCTG GGCACCCAGACATACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CTCCAATACAAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGCCTAAGA GCTGTGATAAGACCCATACATGCCCACCATGTCCAGCT CCTGAGTTCCTGGGAGGACCTTGGCGTGTTCCTGTTTCC TCCAAAGCCAAAGGACACCCCTGATGATCTCTCGCACCC CTGAGGTGACATGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAG GATCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT GGAGGTGCATAATGCTAAGACCAAGCCTAGGGAGGAGC AGTACAACAGCACCTATCGGGTGGTGTCTGTGCTGACA GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTGAGCAATAAGGCCCTGCCAGCTCCCATCG AGAAGACCATCTCTAAGGCCAAGGGCCAGCCAGAGAG CCTCAGGTGTATACACTGCCCCCTAGCCGCGAGGAGAT GACCAAGAACCAGGTGTCTCTGACCTGTCTGGTGAAGG GCTTCTACCCATCTGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCC AATGGCCAGCCCGAGAACAATTATAAGACCACACCACC CGTGCTGGACTCCGATGGCAGCTTCTTTCTGTACTCCA AGCTGACCGTGGATAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAAC GTGTTTTCTGTCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACGC TCATTATACACAGAAATCTCTGTCCCTGAGCCCAGGCA AG (SEQ ID NO: 150)
<b>LC恆定</b>	RTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 149)	GTACGGTGGCCGCTCCATCCGTGTTTCATCTTTCCACCC TCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGAACCGCTAGCGTGGT GTGCCCTGCTGAACAACCTTACCCAAGAGAGGCCAAGG TGCAGTGAAGGTGGATAACGCTCTGCAGAGCGGCAAT TCTCAGGAGTCCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGATTC TACATATCCCTGAGCTCTACCCTGACACTGTCCAAGG CCGATTACGAGAAGCACAAGGTGTATGCTTGCGAGGTG ACCCATCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACAAAGAGCTT CAACCGCGGCGAGTGT (SEQ ID NO: 151)
<b>連接子-1</b>	GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 152)	GGTGGAGGGGATCCGGCGGCGGCGGCAGTGGCGGAGG AGGCTCC (SEQ ID NO: 154)
<b>連接子-2</b>	GGGSGGGSGGGSG GGGS (SEQ ID NO: 153)	GGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGAGGTAGTGGTGGTGG CGGATCTGGTGGCGGTGGATCT (SEQ ID NO: 155)

本揭露的抗原結合結構域的示例性全長重鏈及輕鏈在下表5中提供(HC：重鏈；LC：輕鏈)。在表5中，第一抗體(全長IgG1抗體)的全序列重鏈以斜體標註，所帶有的突變在恆定區中以底線標註。第一連接子以底線標註，第二抗體(scFv)的VH及VL序列以粗體標註，並藉由以斜體及底線標註的連接子連結。

表5.抗5T4重鏈及輕鏈全長胺基酸序列

Ab	胺基酸序列	核苷酸序列
HC1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKASGYSF <sup>Y</sup> TDYMHVWRQA PGQGLEWMGRVSPNNGATNT NQKFKDRVTMTRDTSISTAY MELRSLRSEDTAVYYCARST MITSYYFDYWGGTLVTVSS <b>重鏈全長</b> ASTKGPSVFLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVTVPSSSLGTQT YICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTH <sup>T</sup> CTCPPCPAPEFLGG PCVFLFPPKPKDTLMISRTPE EVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYCKVSNKALPAPIEKTLS KAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPV LDSDGSEFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFS <sup>C</sup> SMHEALHAYHT QKSLSLSPGKGGGSGGGGS GGGGSEVQLLES <sup>G</sup> GGGLVQPG GSLRLSCAASGFD <sup>S</sup> SR <sup>Y</sup> WMT WVRQAPGKCLEWVSEINPDS RTIN <sup>Y</sup> TPSLKDRFTISR <sup>D</sup> NA KNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARPDH <sup>D</sup> YNPYYFNYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGG SGGGGSDIVLTQSPASLAVS LGQRATISCRPSQSVSTSSN SYIH <sup>W</sup> YQKPKQPPKLLIKY ASNLES <sup>G</sup> VPARFSGSGSGTD FTLTISPVEAEDTATYYCQ SWEIPLTFGCGTKLEIK (SEQ ID NO: 100)	CAGGTT <sup>C</sup> AGCTGGTACAGAGCGGAGCTGAAGTCAAGAA ACCTGGGGCTTCAGTGAAGGTTAGCTGCAAAGCCTCTG GCTACAGCTTCACAGACTACTACATGCACTGGGTTAGA CAGGCACCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGTTCGAGT GTCTCCCAACAATGGAGCCACCAATACCAACCAGAAGT TCAAGGATCGTGTCCACCATGACTCGGGATACCTCCATT TCCACTGCCTATATGGA <sup>A</sup> CTGCGCTCCTTGAGGAGTGA GGACACAGCAGTGTACTATTGCGCTAGGAGTACCATGA TAACGTCTCTATTACTTCGACTATTGGGGCCAAGGTA <sup>C</sup> T CTGGTGACAGTGTCTAGC <sup>G</sup> CGTCGACAAAAGGGCCCTC CGTGTTCCTCTGGCTCCAAGCTCTAAGAGCACCTCTG GAGGAACAGCCGCTCTGGGATGTCTGGTGAAGGATTAC TTCCCTGAGCCAGTGACCGTGAGCTGGA <sup>A</sup> CTCTGGCGC CCTGACCTCCGGAGTGCATACATTTCCCGCTGTGCTGC AGTCCAGCGGCTGTATAGCCTGTCTTCCGTGGTGACC GTGCCTAGCTCTTCCCTGGGCACCAGACATACATCTG CAACGTGAATCACAAGCCCTCCAATACAAAGGTGGACA AGAGAGTGGAGCCTAAGAGCTGTGATAAGACCCATACA TGCCACCATGTCCAGCTCCTGAGTTCCTGGGAGGACC TTGCGTGTTCCTGTTTCTCCAAAGCCAAAGGACACCC TGATGATCTCTCGACCCCTGAGGTGACATGCGTGGTG GTGGACGTGTCCACGAGGATCCAGAGGTGAAGTTCAA CTGGTACGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCTAAGA CCAAGCCTAGGGAGGAGCAGTACAACAGACCTATCGG GTGGTGTCTGTGCTGACAGTGTGACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGAGCAATAAGG CCCTGCCAGCTCCCATCGAGAAGACCATCTCTAAGGCC AAGGGCCAGCCAGAGAGCCTCAGGTGTATACACTGCC CCCTAGCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCTC TGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCATCTGACATC GCTGTGGAGTGGGAGTCCAATGGCCAGCCCAGAAACAA TTATAAGACCACACCACCCGTGCTGGACTCCGATGGCA GCTTCTTTCTGTACTCCAAGCTGACCGTGGATAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTTCTGCAGCGTGAT GCACGAGGCCCTGCACGCTCATTATACACAGAAATCTC TGTCCCTGAGCCAGGCAAGGGTGGAGGGGGATC <sup>G</sup> GGC GCGCGCGCAGTGGCGGAGGAGGCTCCGAGGTGCAGCT GCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTTCAGCCTGGCGGCT CTCTGAGACTGTCTTGTGCGCCCTCTGGCTTCGACTTC TCCC <sup>G</sup> GTATTGGATGACCTGGGTCCGACAGGCTCCTGG CAAGTGTCTGGAATGGGTGTCCGAGATCAACCCCGACA GCCGGACCATCAACTACACCCTAGCCTGAAGGACCGG TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACCCTGTA CCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGTGCCAGACCTGACCACGACTACAACCCC TACTACTTCAACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGAC AGTTTCTAGCGGCGGAGGTGGAAGCGGAGGCGGAGGTA GTGGTGGTGGCGGATCTGGTGGCGGTGGATCTGATATC GTGCTGACCCAGTCTCCTGCCAGCCTGGCTGTTTCTCT GGGACAGAGAGCCACCATCAGCTGCCGGCCTTCTCAGT CCGTGTCCACCTCCTCAA <sup>A</sup> CTCTACATCCACTGGTAT CAGCAGAAGCCCGGCCAGCCTCCTAAGCTGATTAAGTA CGCCTCCAACCTGGAATCCGGCGTGCCAGCCAGATTTT CCGGCTCTGGCTCTGGCACCGACTTCACCCCTGACAATC TCTCCCGTGGAAAGCTGAGGATACCGCCACCTACTACTG CCAGCAGTCTGGGAGATCCCTCTGACCTTTGGCTGTG GCACCAAGCTGGAAATCAAA (SEQ ID NO: 142)

LC-1  輕鏈 全長	DIVMTQSPSFLSVSVGDRVT ITCKASQSVSTDVAWYQQKP GQAPKLLIYFASDRYTGVPD RFSGSGSGTDFFTISSLQA EDVAVYYCQDYSSPPTFGG GTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 101)	GACATCGTGATGACACAGTCACCCTCCTTTCTGAGTGT GAGTGTGGGGATAGAGTCACCATCACATGCAAAGCCA GCCAATCAGTCAGCACCGATGTAGCCTGGTATCAGCAG AAACCAGGCCAAGCTCCCAAGCTGCTGATCTACTTCGC AAGCGACAGGTACACTGGTGTGCCAGATCGGTTTTCTG GGTCTGGATCTGGTACTGACTTCACCTTCACGATCTCC AGTCTGCAGGCTGAAGATGTTGCCGTCTACTACTGTCA GCAGGACTATTCCTCTCCTCCTACCTTTGGAGGAGGCA CTAAGCTGGAGATAAAGCGTACGGTGGCCGCTCCATCC GTGTTCACTTTCCACCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTC CGGAACCGCTAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT ACCCAAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGATAAC GCTCTGCAGAGCGGCAATTCTCAGGAGTCCGTGACCGA GCAGGACAGCAAGGATTCTACATATTCCTGAGCTCTA CCCTGACACTGTCCAAGGCCGATTACGAGAAGCACAAAG GTGTATGCTTGCAGGTGACCCATCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACAAAGAGCTTCAACCGCGCGAGTGT (SEQ ID NO: 143)
----------------------	---	--

表 6 及 7 提供了編碼用於本揭露的 5T4 抗原結合結構域的  
的示例性 CDR 的核苷酸序列。

表 6. 示例性抗 5T4 重鏈 CDR 核苷酸序列

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
A	GGCTACAGCTT CACAGACTACT ACATGCACT (SEQ ID NO: 84)	CGAGTGTCTCCCAA CAATGGAGCCACCA ATACCAACCAGAAG TTCAAGGAT (SEQ ID NO: 85)	AGTACCATGATAACGTCCTATTACTTC GACTATT (SEQ ID NO: 86)
B	GGCTTCGACTT CTCCCGGTATT GGATGACC (SEQ ID NO: 87)	GAGATCAACCCCGA CAGCCGGACCATCA ACTACACCCCTAGC CTGAAGGAC (SEQ ID NO: 88)	TGACCACGACTACAACCCCTACTACTT CAACTAC (SEQ ID NO: 89)

表 7. 示例性抗 5T4 輕鏈 CDR 核苷酸序列

	CDRH1	CDRH2	CDRH3
C	GCCAGCCAATCAGT CAGCACCGATGTAG CC (SEQ ID NO: 90)	GCAAGCGACAG GTACTACT (SEQ ID NO: 91)	CAGCAGGACTATTCCTCTCCTCCTACC (SEQ ID NO: 92)
D	CGGCCTTCTCAGTC CGTGTCCACCTCCT CCAACCTCTACATC CAC (SEQ ID NO: 93)	TACGCCTCCAA CCTGGAATCC (SEQ ID NO: 94)	CAGCAGTCCCTGGGAGATCCCTCTGACC (SEQ ID NO: 95)

表 8 提供了本揭露的 5T4 抗原結合結構域之額外的人源  
化可變重鏈及輕鏈胺基酸序列。在表 8 中，CDR 序列以粗

體標註。

表8.抗5T4人源化可變重鏈及可變輕鏈胺基酸序列

No.	結構域	胺基酸序列	SEQ ID NO
2	5T4-VH	EVQLLES <del>GGGLVQ</del> PGGSLRLSCAASGFD <del>FSRY</del> WMTWVR QAPGKGLEWVSEINPDSRTIN <del>YTP</del> SLKDRFTISRDN AKNTLYLQMN <del>SLRAEDTAVYYCAR</del> PDHDY <del>NPYY</del> FNYWGQG TTVTVSS	102
	5T4-VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNS <del>YIH</del> WYQQKPGQP <del>PKLLIKYAS</del> NLESGV <del>PARFSGSGSGTDFT</del> LTISPVEAEDTATYYCQ <del>QSWEI</del> PLTFGGG <del>TKLEIK</del>	103
3	5T4-VH	EVQLLES <del>GGGLVQ</del> PGGSLRLSCAASGFD <del>FSRY</del> WMTWVR QAPGKGLEWVSEINPDSNTIN <del>YTP</del> SLKDRFTISRDN AKNTLYLQMN <del>SLRAEDTAVYYCAS</del> PDYDYN <del>PYFAY</del> WGQG TLVTVSS	104
	5T4-VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYS <del>YMH</del> WYQQKPGQP <del>PKLLIKYAS</del> NLESGV <del>PARFSGSGSGTDFT</del> LTISSLQAE <del>DFATYYCQHS</del> WEIPLTFGGG <del>TKLEIK</del>	105
4	5T4-VH	EVQLVES <del>GGGLVQ</del> PGGSLRLSCAASGFT <del>FSS</del> FGLHWVR QAPGKGLEWVAYISVGSSTI <del>YYADPV</del> KGRFTISRDN AKNTLYLQMN <del>SLRAEDTAVYYCAR</del> SRTYRSEIDSWGQGT TVTSS	106
	5T4-VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSSSY <del>NMH</del> WYQQKPGQP <del>PKLLIYSAS</del> TLESGV <del>PARFSGSGSGTDFT</del> LTISSLQAE <del>DFATYYCQHS</del> WEI <del>PYTF</del> GGG <del>TKLEIK</del>	107
5	5T4-VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV <del>SCKASG</del> FN <del>IKD</del> TYMHWVR QAPGQGLEWMGRIDPADGN <del>TKFDP</del> KFQGRVTITADTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARFR <del>RYDY</del> VMDYWGQGT VTSS	108
	5T4-VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATITCRASEVDSY <del>GNIF</del> MH WYQQKPGQP <del>PKLLIYLAS</del> NLESGV <del>PARFSGSGSGTDFT</del> LTISSLEAEDFATYYCQ <del>QNNED</del> PWTFGGG <del>TKLEIK</del>	109
1	5T4-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV <del>SCKASGYS</del> F <del>TDY</del> MHWVR QAPGQGLEWMGRVSPNNGATN <del>TNQK</del> FKDRVTMTRDTSI STAYMELRSLRSEDTAVYYCARST <del>MITS</del> Y <del>YFD</del> YWGQGT LVTSS	96
	5T4-VL	DIVMTQSPSPFLSVSGDRVTITCKASQSVST <del>DVA</del> WYQQ KPGQAPKLLIYFASDRY <del>TGVPDR</del> FSGSGSGTDFTFTIS SLQAE <del>DVAVYYCQ</del> QDYSSPPTFGGG <del>TKLEIK</del>	98
6	5T4-VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV <del>SCKASGYS</del> F <del>TGY</del> LHWVR QAPGKGLEWMGRVNPNGATV <del>VYNQ</del> NFKGRVTMTRDKSI STAYMELRSLRSEDTAVYYCV <del>RSIMIT</del> TYDFDYWGQGT LVTSS	112
	5T4-VL	DIVMTQSPSSLSASVSGDRVTITCKASQD <del>VSID</del> VGWYQQ KPGQAPKLLIYWASTRHT <del>GVPDR</del> FSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQ <del>QH</del> HIVPPTFGG <del>TKVEIK</del>	113
7	5T4-VH	EVQLVQSGAEVKKPGASVKV <del>SCKASGYS</del> F <del>TGY</del> LHWVR QAPGQCLEWMGRVNPNGGTI <del>VYNQ</del> NFKGRVTMTRDKSI STAYMELRSLRSEDTAVYYCAR <del>SIMIT</del> TFDFDYWGQGT LVTSS	114
	5T4-VL	DIVMTQSPSSLSASVSGDRVTITCKASQD <del>VNTAV</del> VWYQQ KPGQAPPELLIYWASTRHT <del>GVPDR</del> FSGSGSGTDYTLTIS SLQAE <del>DFATYYCQ</del> QH <del>YSTP</del> PPTFGG <del>TKVEIK</del>	115

8	5T4-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFSSYIEWVR QAPGQGLEWMGEILPGSGRNTNYNEKFKGRVTITADTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYGSSPYFDYWGQG TLVTVSS	116
	5T4-VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTRNSYMH WYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFT LTISSLEPEDFATYYCQHSWEIPLTFGGGTKLEIK	117
9	5T4-VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTHYVISWVR QATGQGLEWIGEIYPGSGSTYYNEKFKGRVTMTADKSI STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRYGFYDWGQTTVT VSS	118
	5T4-VL	EIVLTQSPATLSASPERVTLTCTASSVSSSYLHWYQ QKPGLAPKLLIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTI SSLEPEDFATYYCHQYHRSPLTFGGGTKLEIK	119
10	5T4-VH	QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGDW IRQPPGKALEWLAHIWDDVKRYNPALKSRLTISKDTS KNQVVLMTNMDPVDATYYCARIADGYSAPWFAYWQG GTLVTVSS	120
	5T4-VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQDINKYIAWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLQPGIPSRFSGSGSGTDFTFTIS SLQPEDIATYYCLQCDNLWTFGGGTKLEIK	121

本技術領域具有通常知識者將瞭解，5T4抗原結合結構域可以包含表8或9中所揭露的可變重鏈及可變輕鏈結構域的任何組合。替代地，5T4抗原結合結構域可以包含由表8或9左欄中的數字鑑別的特定可變重鏈及可變輕鏈結構域對。

表9提供了本揭露的5T4抗原結合結構域之額外的小鼠可變重鏈及輕鏈胺基酸序列。本技術領域具有通常知識者將理解可將小鼠可變重鏈及輕鏈結構域人源化。

表9.抗5T4小鼠可變重鏈及可變輕鏈胺基酸序列

Ab	結構域	胺基酸序列	SEQ ID NO
11	5T4_VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAASGFTFSNFGMHWVR QAPEKGLEWVAYISSGTSTIYYADTVKGRFTISRDNPK NTLFLQMTSLRSEDTAMYICARSRAYRYEIDHWGQGT TLTVSS	122
	5T4_VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSNSYV HWYQQKLGQPPKLLIKNASNLESGVPARFSGSGSGTDF ILNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLYTFGGGTKLEIK	123
12	5T4_VH	DVQLVESGGGLAQPGGSRKLSCEASGFTFSFGMHWVR QPPEKGLEWVAYISSGGSNIYYADTVKGRFTISRDNPK NTLSLQMTSLRSEDTAMYICARWGDSYRYFDVWGAGTT VTVSS	124
	5T4_VL	QIVLTQSPAILSASPGEKVSITCSASSSVFMHWFQQK PGTSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISR MEAEDAATYYCQQRSGYPPKFTFGSGTKLEIK	125
13	5T4_VH	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMTWVR QAPGKGLEWIGEINPDSRTINYTPPLKDKIIISRDNK NTLYLQMNKVRSEDTALYYCARPDHEYNPYFNNWGQG TTLTVSS	126
	5T4_VL	DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIH WYQQKPGQPPKLLIKYASNLEPGVPARFSGSGSGTDF LNIHPVEEEDTATYYCQQSWEIPLTFGAGTKLELK	127
2, 14	5T4_VH	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMTWVR QAPGKGLEWIGEINPDSRTINYTPSLKDKFIIISRDNK NTLYLHMSKVRSEDTALYYCARPDHDYNPYFNYWGQG TTLTVSS	128
	5T4_VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIH WYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDF LNIHPVEEEDTATYYCQQSWEIPLTFGAGTKLELK	129
15	5T4_VH	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMTWVR QAPGKGLEWIGEINPDSRTINYTPSLKDKFIIISRDNK NTLYLHMSKVRSEDTALYYCARPDHDYNPYFNYWGQG TTLTVSS	128
	5T4_VL	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYIH WYQQKPGQSPKLLIKYASNLESGVPPRFSGSGSGTDF LNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK	131
16	5T4_VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMHVVK QRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDPKFGKATITSDTSS NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARFRRYALVMDYWGQGT STVTVSS	132
	5T4_VL	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASETIDSYGNTFMH WYHQKPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDF LTIDPVEADDAATYYCQNNEDPWTFGGGTKLEIK	133
17	5T4_VH	EVQLQQSGPDLVKPGASVRIISCKASGYSFTGYLHWVK QSHGESLEWIGRVNPNNGGTSYNQKFKGKAILTVDTSS NTVYMELRSLTSEDSAVYNCARSTMITSYFDYWGQGT TLTVSS	134
	5T4_VL	SIVMTQTQPKFLLVSSGDRVTMTCKASQSVSNDVAWYQQ KPGQSPKLLIYYVSNRYIGVDPDRFTGSGYGTDFFTIS TVQAEDLAVYFCQDYSSPPTFGGGTKLEIK	135

18	5T4_VH_	EVQLQQSGPDLVKPGASVRISCKASGYSFTGYIHWVK QSHGKSLEWIGRVNPNNGGTIYNQKFKGKAILTVDKSS NTASMEYRSLTSEDSAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGT TLTVSS	136
	5T4_VL_	NIVMTQTPKFLVLSAGDRVITITCKASQSVNYDVAWYQQ KPGQSPKPLIYYASKRYTGVPDRFTGSGFGTDFTFTIN TVQAGDLAIYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK	137
19	5T4_VH_	QVQLQQSGAELMKPGASVRISCKATGYTFSTYWIEWVR QRPGHGLEWIGEILPGSGRNNYNEKFKGKATFTADTSS NTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAKGNYSYSSPYFFDYWGQG TTLTVSS	138
	5T4_VL_	DIVLTQSPASLVSLGQRATISCRASQSVSTSRNSYMH WYQQKPGQPPKVLIKYASNLESGVPARFSGSGSDTFT LNHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK	139
20	5T4_VH_	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTSGMGVGV IRQPSGKLEWLAHIWDDVKRYNPALKSRLTISKDTS SSQVFLNIASVDTADTATYYCARIADGYAPWFAYWGO GTLVTVSA	140
	5T4_VL_	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQH KPGKGPRLIIHYTSTLQPDIPSRFSGSGSGRDYSFSSIS NLEPEDIATYFCLQCDDLWTFGGGKIEIK	141
3	5T4-VH	EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSAASGFDFSRWMTWVR QAPGKLEWIGEINPDSNTINYTPSLKDKFIIISRDNAK NTLYLQLTKVRSEDTGLYYCASPDYDYNPYFFAYWGQG TPLTVSS	156
	5T4_VL	DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYMH WYQQKPGQSPKLLIKYASNLESGVPPRFSGSGSGTDFT LNHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK	157
4	5T4-VH	DVQLVESGGGLVQPGGSRVTLSCAASGFTFSSFGLHWVR QSPEKLEWVAYISVGSSTIYYADPVKGRFTISRDNPK NTLFLQMTSLRSEDTAIYYCARSTRYYRSEIDSWGQGT TLTVSS	158
	5T4_VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATISCRASQSVSSSYNYMH WYRQKPGQPPKLLIKSASTLESGVPARFSGSGSDTFT LNHPVEEEDTATYYCQHSWEIPTYTFGGGKLEIK	159
5	5T4-VH	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYMHWVK QRPEQGLEWIGRIDPADGNTKFDPKFQKATITADTSS NTAYLQLSSLTSEDTAVYYCARFRRYDYVMDYWGQGS VTVSS	160
	5T4_VL	NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNIFMH WYQQIPGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVEADDAATYYCQNNEDPWTFGGGKLEIK	161
1	5T4-VH	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFTDYIMHWVK QSHGKSLEWIGRVSPNNGATNTNQKFKDKAILTVDKSS STAYMDLRSLTSEDSAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGT TLTVSS	162
	5T4_VL	SIVMTQTPKFLVLSAGDRITITCKASQSVSTDVAWYQQ KPGQSPKLLIYFASDRYTGVPDRFTGSGNGTDFTFTIT TVQAEDLAIYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK	163
6	5T4-VH	EVQLQQSGPDLVKPGASVRISCKASGYSFTGYLHWVK QSHGKSLEWIGRVNPNNGATVYVYQNFKGAFLTVDKSS STAYMELRSLTSEDSAVYYCVRSIMITTYDFDYWGQGT TLTVSS	164
	5T4_VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIITCKASQDVSIDVGWYQQ KPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRFTGSGSGTDYTLTIS NVQAEDLALYYCQHHIVPPTFGSGTKLEIK	165

7	5T4-VH	EVQLQQSGPDLVLRPGASVKISCKASGYSFTGYLHWVK QSHGKSLIEWIGRVNPNNGGTIYNQNFK GKAMLNVDKSS TTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSIMITTFDFDYWGQGT TLTVSS	166
	5T4_VL	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVVWYQQ KPGQSPPELLIYWASTRHTGVPDRFSGSGSGTDYTLTIS SVQAEDLALYYCQHYSTPPTFGSGTKLEIK	167
8	5T4-VH	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVR QRPGHGLEWIGEILPGSGRTNYNEKFKGKATFTADTSS NTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAKGNYGSSPYFDYWGQG TTLTVSS	168
	5T4_VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRNSYMH WYQQKPGQPPKVLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFT LNHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK	169
9	5T4-VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTHYVISWVK QRTGQGLEWIGEIYPGSGSTYYNEKFKGKATLTADKSS NTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGRYGFYDWGQGTTLT VSS	170
	5T4_VL	QIVLTQSPAIMASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQ QKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTI SSMEAEDAVTYCHQYHRSPLTFGAGTKLELK	171
10	5T4-VH	QVTLKESGPGILQPSQTLSTLCSFSGFSLSTSGVGVWD IRQPSGKGLEWLAHIWDDVKRYNPALKSRLTISKDTS SSQVFLKIASVDTADTATYYCARIADGYSAPWFAYWQ GTLVTVSA	172
	5T4_VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQH KPGKPRLLIHYTSTLQPGIPSRFSGSGSGRDYSFSSIS NLEPEDIATYYCLQCDNLWTFGGGKLEIK	173

【0116】本揭露提供包含表8及9中所列與任何可變輕鏈結構域配對的可變重鏈結構域之抗原結合結構域、包含該抗原結合結構域的抗體、雙特異性抗體(例如，T細胞雙特異性抗體)、抗體-藥物共軛體、及嵌合受體(CAR)。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含雙互補位抗體，其包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域，其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑。在一些具體例中，該第一及/或第二抗原結合結構域包含表8及9中所列與任何可變輕鏈結構域配對的任何可變重鏈結構域。

【0117】本文提供的是結合5T4蛋白的至少一種表位

的抗體-藥物共軛體。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體結合5T4抗原的一種表位。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體結合5T4抗原的二種表位。

【0118】 在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域。在一些具體例中，該第一及第二抗原結合結構域獨立地選自由Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、scab、dAb、單結構域重鏈抗體、單結構域輕鏈抗體、及全長IgG抗體所組成之群組。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含全長IgG抗體。在一些具體例中，該全長IgG抗體包含二條重鏈及二條輕鏈。在本文所揭示的抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該第二抗原結合結構域包含scFv。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含二個第二抗原結合結構域scFv，其二者都特異性結合該第二5T4表位。

【0119】 在一些具體例中，該scFv包含重鏈及輕鏈。在一些具體例中，該輕鏈的C端經由連接子可操作地連接該重鏈的N端，或該重鏈的C端經由連接子可操作地連接該輕鏈的N端。在一些具體例中，連接該重鏈及該輕鏈的該連接子包含SEQ ID NO: 153的序列。

【0120】 在一些具體例中，該第二抗原結合結構域的N端可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈的C端。

在一些具體例中，該第二抗原結合結構域的C端可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈的N端。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域使用連接子可操作地連接該第一抗原結合結構域的重鏈。在一些具體例中，該連接子包含SEQ ID NO: 152的胺基酸序列或由其所組成。

### 抗體恆定區結構域

【0121】抗體，包括包含全長IgG抗體的單克隆、雙特異性及雙互補位抗體，被認為是在本揭露的範圍內。在一些具體例中，全長IgG抗體包含二條重鏈及二條輕鏈，各包含可變區結構域及恆定區結構域，如下文更詳細地描述。技術領域中具通常知識者將瞭解，包含具有下述排列之可變結構域及恆定結構域的全長IgG抗體的單克隆抗體以及雙特異性及雙互補位抗體被認為是在本揭露的範圍內。

【0122】在一些具體例中，該恆定區結構域為IgG1同型恆定區結構域。在一些具體例中，該恆定區結構域包含SEQ ID NO: 148的胺基酸序列。

【0123】在一些具體例中，該抗體輕鏈包含可變區結構域及恆定區結構域。在一些具體例中，該恆定區結構域為IgG1同型恆定區結構域。在一些具體例中，該輕鏈包含IgG1同型恆定區結構域，該恆定區結構域包含SEQ ID NO: 149的胺基酸序列。

【0124】在一些具體例中，例如其中抗體包含IgG1恆

定區結構域的那些具體例，該IgG1恆定區結構域包含減少效應子功能、延長半衰期、或其組合的至少一個突變。

**【0125】** 在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置237的F(L234F)、相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C或A(S239C/A)、相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)、或其組合。在一些具體例中，該恆定區結構域包含相對於SEQ ID NO: 100在位置237的F(L234F)、相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C或A(S239C/A)、及相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置237的F(L234F)。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C或A(S239C/A)。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C(S239C/A)。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置242的A(S239C/A)。在一些具體例中，該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)。

**【0126】** 在一些具體例中，該抗體重鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含SEQ ID NO: 148的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該抗體輕鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含SEQ ID NO: 149的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至

少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，該抗體重鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 148 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及該第一抗體輕鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 149 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【0127】** 在一些具體例中，該抗體重鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 148 的胺基酸序列。在一些具體例中，該抗體輕鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 149 的胺基酸序列。在一些具體例中，該抗體重鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 148 的胺基酸序列；及該第一抗體輕鏈包含恆定區結構域，該恆定區結構域包含 SEQ ID NO: 149 的胺基酸序列。

**【0128】** 在本文所揭示的抗體-藥物共軛體的一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含全長 IgG 抗體及第二抗原結合結構域，該全長 IgG 抗體包含第一抗原結合結構域，該第二抗原結合結構域包含 scFv。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含四條多肽。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含二條多肽，其從 N 端到 C 端包含該 IgG 抗體重鏈、連接子、及該第二抗原結合結構域。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含 (a)

二條多肽，其從N端到C端包含該全長IgG抗體重鏈、連接子、及該第二抗原結合結構域；及(b)二條多肽，其包含該全長IgG抗體輕鏈。在一些具體例中，連接該全長IgG抗體重鏈及該第二抗原結合結構域的該連接子包含SEQ ID NO: 152的胺基酸序列。

**【0129】** 在本文所揭示的抗體-藥物共軛體的一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體及第二抗原結合結構域，該全長IgG抗體包含第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且抗體-藥物共軛體包含二條多肽，該二條多肽從N端到C端包含：該第二抗原結合結構域、連接子、及該全長IgG抗體重鏈。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含全長IgG抗體，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：(a)二條多肽，其從N端到C端包含：該第二抗原結合結構域、連接子、及該第一抗原結合結構域重鏈；及(b)二條多肽，其包含該第一抗原結合結構域輕鏈。在一些具體例中，連接該第二抗原結合結構域及該第一抗原結合結構域重鏈的該連接子包含SEQ ID NO: 152的胺基酸序列。

## 重鏈 CDR

**【0130】** 在一些具體例中，本文所述的抗原結合結構域、以及包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體、及受體包含選自由SEQ ID NO: 1、4、及13至23所組成之群組的重

鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 2、5、及24至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及選自由SEQ ID NO: 3、6、及40至52所組成之群組的HC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列。

**【0131】** 在一些具體例中，本文所述的抗原結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 1、4、及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列；選自由SEQ ID NO: 2、5、24至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列之群組的HC CDR3序列。

**【0132】** 在一些具體例中，本文所述的抗原結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 1、4、及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列；選自由SEQ ID NO: 2、5、24至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 3、6、及40至52的胺基酸序列之群組的HC CDR3序列。

**【0133】** 在一些具體例中，本文所述的抗體及抗體-藥物共軛體包含第一及至少第二抗原結合結構域，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈，該重鏈包含選自由SEQ ID NO: 1、4、及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 2、5、24

至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及選自由SEQ ID NO: 3、6、及40至52所組成之群組的HC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列，其中在該第一及第二抗原結合結構域之間的該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

【0134】在一些具體例中，本文所述的抗體及抗體-藥物共軛體包含第一及至少第二抗原結合結構域，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈，該重鏈包含選自由SEQ ID NO: 1、4、及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列；選自由SEQ ID NO: 2、5、24至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列；及選自由SEQ ID NO: 3、6、及40至52所組成之群組的HC CDR3序列，其中在該第一及第二抗原結合結構域之間的該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

【0135】在一些具體例中，本文所述的抗體及抗體-藥物共軛體包含抗原結合結構域，該抗原結合結構域包含選自表1中列出的任何重鏈CDR1(CDRH1)序列的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列；選自表1中列出的任何重鏈CDR2(CDRH2)的HC CDR2序列；及選自表1中列出的任何重鏈CDR3(CDRH3)序列的HC CDR3序列。

【0136】本技術領域具有通常知識者將理解，本揭露之抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體及受體可包含重鏈，該重鏈包含表1中列出的任何CDRH1、CDRH2、

或CDRH3序列。在一些具體例中，該重鏈可包含表1的單一系列內的一個CDRH1、一個CDRH2、及一個CDRH3的組合。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體可包含重鏈，該重鏈包含一個CDRH1、一個CDRH2、及一個CDRH3的組合，其中該CDRH1、CDRH2、及CDRH3不在表1中的同一列。本技術領域具有通常知識者將理解，本揭露之抗體-藥物共軛體可包含重鏈，該重鏈包含表1中列出的任何一個CDRH1序列，組合上表1中列出的任何一個CDRH2序列，組合上表1中列出的任何一個CDRH3序列。

【0137】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含：(a) 包含SEQ ID NO: 1的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 2的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3；(b) 包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 5的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 6的HC CDR3；(c) 包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 24的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 40的HC CDR3；(d) 包含SEQ ID NO: 13的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 25的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 41的HC CDR3；(e) 包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 26的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 42的HC CDR3；(f) 包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 28的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 43的HC CDR3；(g) 包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 29的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 44的HC CDR3；(h) 包含SEQ ID NO: 16的HC CDR1、包含SEQ ID

NO: 30的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 45的HC CDR3；  
(i) 包含SEQ ID NO: 17的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 31的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 46的HC CDR3；(j) 包含SEQ ID NO: 18的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 32的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 47的HC CDR3；(k) 包含SEQ ID NO: 19的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 33的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 48的HC CDR3；(l) 包含SEQ ID NO: 20的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 34的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 49的HC CDR3；(m) 包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 35的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 50的HC CDR3；(n) 包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 36的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 51的HC CDR3；(o) 包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 37的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3；  
(p) 包含SEQ ID NO: 21的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 38的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3；(q) 包含SEQ ID NO: 22的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 39的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 45的HC CDR3；或(r) 包含SEQ ID NO: 23的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 32的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 52的HC CDR3。

## 輕鏈 CDR

【0138】 在一些具體例中，本文所述的抗原結合結構域、以及包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體、及受體包

含選自由SEQ ID NO: 7、10、及53至66所組成之群組的輕鏈(LC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 8、11、及67至75所組成之群組的LC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 9、12、及76至83所組成之群組的LC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列。

**【0139】** 在一些具體例中，本文所述的抗體-藥物共軛體包含第一及第二抗原結合結構域，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 7、10、及53至66所組成之群組的輕鏈(LC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 8、11、及67至75所組成之群組的LC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；選自由SEQ ID NO: 9、12、及76至83所組成之群組的LC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列，其中在該第一及第二抗原結合結構域之間的該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

**【0140】** 在一些具體例中，本文所述的抗體-藥物共軛體包含第一及第二抗原結合結構域，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含選自由SEQ ID NO: 7、10、及53至66所組成之群組的輕鏈(LC)互補決定區(CDR1)序列；選自由SEQ ID NO: 8、11、及67至75所組成之群組的LC CDR2序列；選自由SEQ ID NO: 9、12、及76至83所組成之

群組的LC CDR3序列，其中在該第一及第二抗原結合結構域之間的該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

**【0141】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列。

**【0142】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的HC CDR1序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的HC CDR2序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的HC CDR3序列、或相對於其具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列。

**【0143】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列。在一些具體例中，該第

一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列。

【0144】在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列。

【0145】在抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列。

【0146】在一些具體例中，該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含

SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列。

**【0147】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列，且該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及該輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列。

**【0148】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包

含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列，且該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列。

【0149】本技術領域具有通常知識者將理解，本揭露之抗原結合結構域、包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體及受體可包含輕鏈，該輕鏈包含表2中列出的任何CDRL1、CDRL2、或CDRL3序列。在一些具體例中，該輕鏈可包含表2的單一系列內的一個CDRL1、一個CDRL2、及一個CDRL3的組合。在一些具體例中，該抗原結合結構域可包含輕鏈，該輕鏈包含一個CDRL1、一個CDRL2、及一個CDRL3的組合，其中該CDRL1、CDRL2、及CDRL3不在表2中的同一列。本技術領域具有通常知識者將理解，本

揭露之抗原結合結構域可包含輕鏈，該輕鏈包含表2中列出的任何一個CDRL1序列，組合上表2中列出的任何一個CDRL2序列，組合上表2中列出的任何一個CDRL3序列。

【0150】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：(a) 包含SEQ ID NO: 7的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 8的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 9的LC CDR3；(b) 包含SEQ ID NO: 10的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 12的LC CDR3；(c) 包含SEQ ID NO: 53的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；(d) 包含SEQ ID NO: 54的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 67的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 77的LC CDR3；(e) 包含SEQ ID NO: 55的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 68的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 78的LC CDR3；(f) 包含SEQ ID NO: 56的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 69的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 79的LC CDR3；(g) 包含SEQ ID NO: 57的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 69的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 79的LC CDR3；(h) 包含SEQ ID NO: 58的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；(i) 包含SEQ ID NO: 59的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 70的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 80的LC CDR3；(j) 包含SEQ ID NO: 60的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 71的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 81的LC CDR3；(k) 包含SEQ ID NO: 61的LC CDR1、

包含 SEQ ID NO: 72 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 77 的 LC CDR3；(l) 包含 SEQ ID NO: 62 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 70 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 82 的 LC CDR3；(m) 包含 SEQ ID NO: 10 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 73 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 12 的 LC CDR3；(n) 包含 SEQ ID NO: 63 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76 的 LC CDR3；(o) 包含 SEQ ID NO: 64 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 68 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 78 的 LC CDR3；(p) 包含 SEQ ID NO: 65 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 74 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9 的 LC CDR3；(q) 包含 SEQ ID NO: 66 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 75 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9 的 LC CDR3；(r) 包含 SEQ ID NO: 58 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76 的 LC CDR3；或 (s) 包含 SEQ ID NO: 60 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 71 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 83 的 LC CDR3。

**【0151】** 在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 1 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 2 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 3 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 7 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 8 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9 的 LC CDR3。

**【0152】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 4 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 5 的 HC

CDR2、及包含SEQ ID NO: 6的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 10的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 12的LC CDR3。

**【0153】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 24的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 40的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 53的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3。

**【0154】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 13的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 25的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 41的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 54的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 67的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 77的LC CDR3。

**【0155】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 26的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 42的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 55的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 68的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 78的LC CDR3。

**【0156】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 28的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 43的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 56的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 69的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 79的LC CDR3。

**【0157】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含

包含 SEQ ID NO: 15 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 29 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 44 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 57 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 69 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 79 的 LC CDR3。

**【0158】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 16 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 30 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 45 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 58 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76 的 LC CDR3。

**【0159】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 17 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 31 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 46 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 59 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 70 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 80 的 LC CDR3。

**【0160】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 18 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 32 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 47 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 60 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 71 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 81 的 LC CDR3。

**【0161】** 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 19 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 33 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 48 的 HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含 SEQ ID NO: 61 的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 72 的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 77 的 LC CDR3。

【0162】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 20的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 34的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 49的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 62的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 70的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 82的LC CDR3。

【0163】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 35的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 50的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 10的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 73的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 12的LC CDR3。

【0164】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 5的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 6的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 63的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3。

【0165】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 36的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 51的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 64的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 68的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 78的LC CDR3。

【0166】 在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 37的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 65的LC CDR1、包含SEQ ID

NO: 74的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 9的LC CDR3。

【0167】在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 21的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 38的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 66的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 75的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 9的LC CDR3。

【0168】在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 22的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 39的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 45的HC CDR3，而該輕鏈可變區包含包含SEQ ID NO: 58的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3。

【0169】在一些具體例中，該重鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 23的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 32的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 52的HC CDR3，而該輕鏈可變區結構域包含包含SEQ ID NO: 60的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 71的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 83的LC CDR3。

### 重鏈可變區結構域

【0170】在本揭露之抗原結合結構域，以及包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體及受體的一些具體例中，該抗原結合結構域包含至少一個重鏈可變區結構域，該至少一個重鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、

160、162、164、166、169、170、及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該抗原結合結構域包含單一重鏈可變區結構域，該單一重鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、169、170、及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0171】在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含至少二個重鏈可變區結構域，該至少二個重鏈可變區結構域各包含獨立地選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、169、170、及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含二個重鏈可變區結構域，該二個重鏈可變區結構域各包含獨立地選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、169、170、及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、

至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，該二個重鏈可變區結構域不同。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含多於二個重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、169、170、及 172 所組成之群組的序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【0172】** 在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 96 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【0173】** 在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 97 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【0174】** 在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 102 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【0175】** 在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 104 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0176】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 106的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0177】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 108的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0178】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 112的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0179】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 114的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0180】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 116的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0181】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 118的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0182】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 120的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0183】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 122的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0184】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 124的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0185】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 126的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0186】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 128的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0187】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 132的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0188】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 134的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0189】在一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 136的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0190】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 138的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0191】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 140的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0192】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 156的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0193】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 158的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0194】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 160的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0195】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 162的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0196】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 164的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0197】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 166的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0198】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 168的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0199】在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 170的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0200】** 在一些具體例中，該抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 172的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0201】** 在一些具體例中，例如其中抗原結合結構域併入雙互補位抗體或抗體-藥物共軛體中的那些具體例，第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、56、158、160、162、164、166、169、170、及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0202】** 在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 102的胺基酸序列或與其具有至少

80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 104 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 106 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 108 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 112 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 114 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗

原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 118 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 120 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 122 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 124 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 126 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 128 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 132 的胺基酸序列或與

其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 134 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 136 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 138 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 140 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 156 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 158 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具

體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 160的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 162的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 164的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 166的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 168的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 170的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 172的

胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。

**【0203】** 在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 96 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 97 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 102 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 104 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 106 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 108 的胺基酸序列或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或

至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 112的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 114的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 116的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 118的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 120的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 122的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈

可變區結構域包含SEQ ID NO: 124的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 126的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 128的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 132的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 134的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 136的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 138的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少

95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 140的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 156的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 158的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 160的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 162的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 164的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結

構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 166的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 168的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 170的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 172的胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

### 輕鏈可變區結構域

【0204】在本揭露之抗原結合結構域，以及包含彼等之抗體、抗體-藥物共軛體及受體的一些具體例中，抗體-藥物共軛體包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少

99%一致性的序列。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含至少一個輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0205】** 在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含至少二個輕鏈可變區結構域，該至少二個輕鏈可變區結構域各包含獨立地選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含二個輕鏈可變區結構域，該二個輕鏈可變區結構域各包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該二個輕鏈可變區結構域不同。在本揭露

之抗體或抗體-藥物共軛體的一些具體例中，抗體或抗體-藥物共軛體包含多於二個輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0206】** 在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0207】** 在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結

合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 103的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 105的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 107的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 109的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在本揭露之輕鏈可變區結構域的一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 113的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 115的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 117的胺基酸序

列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 119的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 121的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 123的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 125的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 127的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 129的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例

中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 131的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 133的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 135的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 137的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 139的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 141的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 157的胺基酸序列、或與其具有

至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 159 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 161 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 163 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 165 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 167 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 169 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域

包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 171的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 173的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0208】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列。

【0209】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列。

【0210】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 102的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 103的胺基酸序列。

【0211】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 104的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 105的胺基酸序列。

【0212】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 106的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 107的胺基酸序列。

【0213】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 108的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含

SEQ ID NO: 109的胺基酸序列。

【0214】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 112的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 113的胺基酸序列。

【0215】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 114的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 115的胺基酸序列。

【0216】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 116的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 117的胺基酸序列。

【0217】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 118的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 119的胺基酸序列。

【0218】在一些具體例中，重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 120的胺基酸序列，且輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 121的胺基酸序列。

【0219】在一些具體例中，例如其中抗原結合結構域併入雙互補位抗體或抗體-藥物共軛體中的那些具體例，第一及/或第二抗體包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少

97%或至少99%一致性的序列。

【0220】在一些具體例中，第一及第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0221】在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 103的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 105的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致

性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 107的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 109的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 113的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 115的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 117的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 119的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈

可變區結構域包含 SEQ ID NO: 121 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 123 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 125 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 127 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 129 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 131 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 133 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少

90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 135的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 137的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 139的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 141的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 157的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 159的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結

合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 161的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 163的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 165的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 167的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 169的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 171的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 173的胺基酸序

列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。

**【0222】** 在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 98 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 99 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 103 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 105 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 107 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 109 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少

95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 113的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 115的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 117的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 119的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 121的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 123的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕

鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 125的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 127的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 129的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 131的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 133的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 135的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 137的胺基酸序列、或與其

具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 139的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 141的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 157的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 159的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 161的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 163的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一

些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 165的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 167的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 169的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 171的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 173的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0223】** 在本揭露之抗體或抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、

134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、168、170及172所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列，該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所組成之群組的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0224】** 在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96或97的胺基酸序列。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98或99的胺基酸序列。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96或97的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98或 99的胺基酸序列。

**【0225】** 在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構

域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0226】** 在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0227】** 在一些具體例中，該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、

至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0228】在一些具體例中，該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；且該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0229】在一些具體例中，該雙互補位抗體或抗體-藥物共軛體包含全長IgG1抗體，該全長IgG1抗體包含該第一抗原結合結構域，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 96的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 97的第二抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 99的輕鏈可變區。在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 98的輕鏈

可變區結構域。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體包含二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 96的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 97的第二抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 99的輕鏈可變區，且該抗體或抗體-藥物共軛體進一步包含二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 98的抗體輕鏈可變區結構域。在一些具體例中，該全長IgG1的該重鏈及輕鏈包含IgG1同型恆定區結構域。

**【0230】** 在一些具體例中，該第二抗原結合結構域是scFv，其包含第一重鏈結構域，該第一重鏈結構域包含SEQ ID NO: 97、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域是scFv，其包含第一重鏈結構域，該第一重鏈結構域包含SEQ ID NO: 97。

**【0231】** 在一些具體例中，該第二抗原結合結構域是scFv，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。在一些具體例中，該第二抗原結合結構域是scFv，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99。

**【0232】** 在抗體-藥物共軛體的一些具體例中，該第二抗原結合結構域是scFv，其包含第一重鏈結構域及輕鏈

可變區結構域，該第一重鏈結構域包含SEQ ID NO: 97，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99。

【0233】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該抗原結合結構域抗體包含scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 96的第一抗體重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 148的IgG1同型恆定區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 97的第二抗體重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 99的輕鏈可變區。在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 96的第一抗體重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 148的IgG1同型恆定區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 99的第二抗體輕鏈可變區、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 97的重鏈可變區結構域。

【0234】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 98的第一抗體可變輕鏈結構域、及SEQ ID NO: 149的第一抗體輕鏈恆定區結構域。

【0235】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合

結構域，且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 96的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 148的IgG1同型恆定區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 97的第二抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 99的輕鏈可變區；二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 98的第一抗原結合結構域可變輕鏈結構域、及SEQ ID NO: 149的第一抗原結合結構域輕鏈恆定區結構域。

【0236】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 96的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、SEQ ID NO: 148的IgG1同型恆定區結構域、SEQ ID NO: 152的第一連接子、SEQ ID NO: 99的第二抗原結合結構域輕鏈可變區、SEQ ID NO: 153的第二連接子、及SEQ ID NO: 97的重鏈可變區結構域；二條多肽，其從N端到C端包含SEQ ID NO: 98的第一抗原結合結構域可變輕鏈結構域、及SEQ ID NO: 149的第一抗原結合結構域輕鏈恆定區結構域。

【0237】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含：二條多肽，其包含SEQ ID NO: 100的序列、或與

其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及二條多肽，其包含 SEQ ID NO: 101 的序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

【0238】在一些具體例中，該抗體或抗體-藥物共軛體包含：二條多肽，其包含 SEQ ID NO: 100 的序列；及二條多肽，其包含 SEQ ID NO: 101 的序列。

【0239】本揭露提供抗體及抗體-藥物共軛體，其包含特異性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑，其中該第一抗原結合結構域包含全長 IgG 抗體且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含：(a) 二條多肽，其包含至少一個重鏈可變區結構域，該至少一個重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的 HC CDR1 序列；包含 SEQ ID NO: 2 的胺基酸序列的 HC CDR2 序列；包含 SEQ ID NO: 3 的胺基酸序列的 HC CDR3 序列；且其中該多肽進一步包含 SEQ ID NO: 100 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；以及 (b) 二條多肽，其包含至少一個輕鏈可變區結構域，該至少一個輕鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列的 LC CDR1 序列；包含 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列的 LC CDR2 序列；包含 SEQ

ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含EQ ID NO:101的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【0240】本揭露提供抗體或抗體-藥物共軛體，其包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑，其中該第一抗原結合結構域包含全長IgG抗體且該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含：(a) 二條多肽，其包含至少一個重鏈可變區結構域，該至少一個重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含SEQ ID NO: 100的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；以及(b) 二條多肽，其包含至少一個輕鏈可變區結構域，該至少一個輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含EQ ID NO:101的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少

99%一致性的序列。

**【0241】** 本揭露提供抗體或抗體-藥物共軛體，其包含特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑，其中該第一抗原結合結構域包含全長IgG抗體且該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含：(a) 二條多肽，其包含第一重鏈可變區結構域，該第一重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；及至少第二重鏈可變區結構域，該至少第二重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；及包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含SEQ ID NO: 100的胺基酸序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；以及(b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；包

含 SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的 LC CDR2序列；包含 SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的 LC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含 EQ ID NO:101的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97%或至少 99%一致性的序列。

【0242】本揭露提供抗體或抗體-藥物共軛體，其包含特異性結合第一 5T4表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一 5T4表位不同的第二 5T4表位的第二抗原結合結構域；其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；及化療劑，其中該第一抗原結合結構域包含全長 IgG 抗體且該第二抗原結合結構域包含 scFv，且該抗體或抗體-藥物共軛體包含：(a) 二條多肽，其包含第一重鏈可變區結構域，該第一重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的 HC CDR1序列；包含 SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的 HC CDR2序列；包含 SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的 HC CDR3序列；及至少第二重鏈可變區結構域，該至少第二重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的 HC CDR1序列；包含 SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的 HC CDR2序列；包含 SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的 HC CDR3序列；以及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的 LC CDR1序列；包含 SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的 LC CDR2序列；及包含 SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的 LC CDR3序列；且其中該多肽進一步包含 SEQ ID NO: 100的胺

基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；以及 (b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列的 LC CDR1 序列；包含 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列的 LC CDR2 序列；包含 SEQ ID NO: 9 的胺基酸序列的 LC CDR3 序列；且其中該多肽進一步包含 EQ ID NO: 101 的胺基酸序列、或與其具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

## 治療劑

【0243】所揭示的對 5T4 具有特異性的抗原結合結構域及抗體可與治療劑或效應子分子共軛，包括但不限於其中有治療劑到抗原結合結構域或抗體的共價鍵聯的分子。治療劑是針對特定標靶分子或攜帶標靶分子的細胞具有特定生物活性的劑。本技術領域具有通常知識者將瞭解，治療劑可包括各式藥物，諸如長春花鹼、道諾黴素及諸如此類；細胞毒素，諸如天然或修飾的假單胞菌外毒素或白喉毒素；本身含有藥理組成物的囊封劑(諸如脂質體)；放射活性劑，諸如  $^{125}\text{I}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^3\text{H}$  及  $^{35}\text{S}$  以及其他標籤、標靶部分及配體。

【0244】在一些具體例中，該治療劑是化療劑。

【0245】特定治療劑的選擇取決於特定標靶分子或細胞以及所欲的生物效果。因此，例如，治療劑可為用於引

來特定標靶細胞(諸如腫瘤細胞)死亡的細胞毒素。相反，當所欲的是帶來非致命性生物應答時，該治療劑可與非致命性藥理劑或含有非致命性藥理劑的脂質體共軛。

**【0246】** 可使用本技術領域具有通常知識者已知的任何數量的手段將效應子分子連接感興趣的抗原結合結構域或抗體。可以使用共價及非共價附著手段二者。用於將效應子分子附著到抗體上的程序會根據效應子的化學結構而變化。多肽典型地含有各式官能基；諸如羧酸(COOH)、游離胺(-NH<sub>2</sub>)或巰基(-SH)基團，它們可與抗體上合適的官能基反應以導致與效應子分子的結合。替代地，抗原結合結構域或抗體被衍生化以暴露或附著額外的反應性官能基。衍生化可以涉及許多已知連接子分子中的任一者的附著。連接子可為用來將抗體與效應子分子連結的任何分子。連接子能夠與蛋白及與效應子分子二者形成共價鍵。合適的連接子是本技術領域具有通常知識者眾所周知的，並且包括但不限於直鏈或支鏈碳連接子、雜環碳連接子或肽連接子。當蛋白及效應子分子是多肽時，連接子可以透過它們的側基(諸如透過到半胱胺酸的二硫鍵聯)與組成胺基酸連結，或與末端胺基酸的 $\alpha$ 碳胺基及羧基連結。

**【0247】** 在一些情況下，所欲的是當免疫共軛體到達其標靶位點時，將效應子分子從抗原結合結構域或抗體中釋放出來。因此，在這些情況下，免疫共軛體將包含在標靶位點附近可切斷的鍵聯。可以藉由酶活性或免疫共軛體在要麼標靶細胞內或要麼標靶位點附近所經歷的條件來促

使連接子切斷以從抗體釋放效應子分子。

**【0248】** 本技術領域具有通常知識者將能夠確定用於將給定劑附著到抗體或其他多肽的合適方法。

**【0249】** 在一些態樣中，該化療劑經由連接子與本文所述的雙互補位抗體的該第一抗原結合結構域或第二抗原結合結構域中的至少一者共軛。在一些態樣中，該化療劑是耳抑素。在一些態樣中，該耳抑素選自由耳抑素 E(AE)、單甲基耳抑素 D(MMAD)、單甲基耳抑素 E(MMAE)、單甲基耳抑素 F(MMAF)、及尾海兔素的合成類似物所組成之群組。在一些態樣中，該連接子是可切斷的連接子。在一些態樣中，該連接子是不可切斷的連接子。

**【0250】** 本揭露的抗 5T4 雙互補位抗體-藥物共軛體 (ADC) 包含特異性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；特異性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域，其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域，並與細胞毒性劑或免疫抑制劑共軛，而使得所得 ADC 對表現 5T4 的癌細胞發揮細胞毒性或細胞生長抑制效果。因此，該抗 5T4 雙互補位抗體-藥物共軛體 (ADC) 對表現 5T4 的癌細胞發揮細胞毒性或細胞生長抑制效果。在一個具體例中，該抗 5T4 ADC 在表現 5T4 的細胞 (其中 ADC 發揮治療效果 (例如，細胞毒性、細胞生長抑制或免疫抑制效果) 內內化並累積。

**【0251】** 用來與抗原結合結構域及抗體共軛的合適部

分的實例包括化療劑、前藥轉化酶、放射活性同位素或化合物、或毒素。在示例性具體例中，該抗5T4抗體、或其抗原結合部分與耳抑素，例如MMAF或MMAE共軛。對癌細胞或活化的免疫細胞發揮治療效果的任何劑都可用作與抗5T4抗體或其衍生物共軛的治療劑(參見，例如WO 2004/010957, “Drug Conjugates and Their Use for Treating Cancer, An Autoimmune Disease or an Infectious Disease” (同上)及美國臨時申請案第60/400,403號(同上))。典型地，該治療劑是細胞毒性劑。在一些具體例中，抗5T4抗體-藥物共軛體包含每個共軛體多於一個治療劑，例如每個共軛體約1至約20個治療劑(常見稱為藥物與抗體比率，或DAR)。

**【0252】** 在一些具體例中，已顯示該抗5T4抗體、或其抗原結合部分與耳抑素共軛。耳抑素可干擾微管動力學、GTP水解、及/或核及細胞分裂，並具有抗癌及/或抗真菌活性。

**【0253】** 本揭露的抗5T4抗體或抗原結合結構域可以與至少一個耳抑素共軛。耳抑素代表一群尾海兔素類似物，普遍已顯示其等藉由干擾微管動力學及GTP水解而具有抗癌活性，從而抑制細胞分裂。例如耳抑素E(描述於美國專利第5,635,483號，透過引用併入本文)是海洋天然產物尾海兔素10的合成類似物，尾海兔素10是一種藉由與抗癌藥物長春新鹼結合到微管蛋白上的相同位點來抑制微管蛋白聚合的化合物(G. R. Pettit, Prog. Chem. Org. Nat. Prod,

70: 1-79(1997))。尾海兔素 10、耳抑素 PE、及耳抑素 E 是具有四個胺基酸的線性肽，其中三個胺基酸是尾海兔素類化合物所獨有的。有絲分裂抑制劑的耳抑素亞類的示例性具體例包括但不限於單甲基耳抑素 D(MMAD 或耳抑素 D 衍生物)、單甲基耳抑素 E(MMAE 或耳抑素 E 衍生物)、單甲基耳抑素 F(MMAF 或耳抑素 F 衍生物)、耳抑素 F 苯二胺(AFP)、耳抑素 EB(AEB)、耳抑素 EFP(AEFP)、及 5-苯甲醯基戊酸-AE 酯(AEVB)。耳抑素衍生物的合成與結構描述於美國專利申請案公開第 2003-0083263、2005-0238649 及 2005-0009751 號；國際專利申請案公開第 WO 04/010957 號、國際專利申請案公開第 WO 02/088172 號、及美國專利案第 6,323,315；6,239,104；6,034,065；5,780,588；5,665,860；5,663,149；5,635,483；5,599,902；5,554,725；5,530,097；5,521,284；5,504,191；5,410,024；5,138,036；5,076,973；4,986,988；4,978,744；4,879,278；4,816,444；及 4,486,414 號中，其之各者以引用之方式併入本文。

【0254】在一些具體例中，抗 5T4 抗體或抗原結合結構域與至少一個 MMAF(單甲基耳抑素 F)藉由連接子，諸如但不限於馬來醯亞胺己醯基共軛(mc-MMAF)。抗 5T4 ADC 可以具有 2、4、6、或 8 的藥物與抗體比率(DAR)。值得注意的是，ADC 的 DAR 範圍可為 0 至 8，盡管亦也可能使用更高的負載，例如 10、12 或 14。單甲基耳抑素 F(MMAF)藉由阻斷微管蛋白的聚合來抑制細胞分裂。它具有帶電荷的 C

端苯丙胺酸殘基，與不帶電荷的對應物MMAE相比，該殘基將其細胞毒性活性減弱。因為其之毒性，它本身不能用作藥物，但可以將它連接將其引導至癌細胞的單克隆抗體(mAb)。在一個具體例中，與抗5T4抗體連接的连接子在細胞外流體中是穩定的，但一旦共軛體進入腫瘤細胞，就會被組織蛋白酶切斷，因而活化抗有絲分裂機制。

【0255】在一些具體例中，本發明的抗5T4抗體或抗原結合結構域與至少一個MMAE(單甲基耳抑素E)共軛。單甲基耳抑素E(MMAE，維多汀)藉由阻斷微管蛋白的聚合來抑制細胞分裂。因為其之毒性，它本身常常不能用作藥物。最近的癌症療法發展中，將它連接辨認癌細胞中的特定標記物表現並將MMAE引導至癌細胞的單克隆抗體(mAb)。在一些具體例中，將MMAE連接抗5T4抗體或抗原結合結構域的连接子在細胞外流體(即，細胞外部的介質或環境)中是穩定的，但一旦ADC已與特定癌症抗原結合並進入癌細胞，就會被組織蛋白酶切斷，因而釋放有毒的MMAE並活化有力的抗有絲分裂機制。

【0256】在一些具體例中，該抗5T4抗體、或其抗原結合部分與為MMAF的耳抑素共軛。在一些具體例中，該抗5T4 ADC共價地連接一或多個分子的單甲基耳抑素F(MMAF)。在一些具體例中，為了產生共價地連接一或多個分子的MMAF的該抗5T4 ADC，該ADC的鏈間二硫鍵被還原為巰基。然後MMAF經由這些巰基與該抗體偶合。在一些具體例中，該抗5T4 ADC使用不可切斷的连接子，即

不可切斷的馬來醯亞胺己醯基(mc)鍵聯來產生。

【0257】可用可偵測或功能標籤將ADC打標籤。可偵測的標籤包括但不限於放射標籤，諸如同位素 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{51}\text{Cl}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{58}\text{Co}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{121}\text{I}$ 、 $^{124}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{225}\text{Ac}$ 、 $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{99}\text{Tc}$ 及 $^{186}\text{Re}$ ，可使用抗體成像技術領域已知的常規化學將它們附著到本發明的抗體。標籤亦包括螢光標籤及本技術領域常規用於MRI-CT成像的標籤。它們亦包括酶標籤，諸如辣根過氧化物酶。標籤進一步包括化學部分，諸如生物素，其可經由結合特定的同源可檢測部分(例如打標籤的抗生物素蛋白)來檢測。

【0258】功能標籤亦可以包括被設計為靶向腫瘤部位而引起腫瘤組織破壞的物質。此類功能標籤包括細胞毒性藥物諸如5-氟尿嘧啶或蓖麻毒素，以及酶諸如細菌羧肽酶或硝基還原酶，這些酶能夠在腫瘤部位將前藥轉化為活性藥物。

【0259】本技術領域具有通常知識者將理解的，上列試劑以及其他合適的試劑可以與抗5T4抗體，諸如圖1A至1B中描繪的抗體以任何合適的方式共軛或附著到該抗體而生成本揭露之抗5T4 ADC。例如但不限於，在本揭露的各式具體例中，抗5T4抗體及劑可以使用連接子、間隔子及/或延伸子化合物(其等在本揭露的各式具體例中是可切斷的或不可切斷的)共價附著及/或共軛，並且導致治療劑被標靶細胞內化。

【0260】在一個具體例中，使用不可切斷的馬來醯亞胺己醯基鍵聯將該抗5T4抗體或抗原結合結構域與至少一個MMAF共軛。

【0261】用於將治療劑與蛋白，且特別是與抗體共軛的技術是本技術領域已知的(參見，例如 Arnon et al., “Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy,” in *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy* (Reisfeld et al. eds., Alan R. Liss, Inc., 1985); Hellstrom et al., “Antibodies For Drug Delivery,” in *Controlled Drug Delivery* (Robinson et al. eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd ed. 1987); Thorpe, “Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review,” in *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications* (Pinchera et al. eds., 1985); “Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy,” in *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy* (Baldwin et al. eds., Academic Press, 1985); 及 Thorpe et al., 1982, *Immunol. Rev.* 62:119-58。亦參見，例如PCT案公開第WO 89/12624號)。

【0262】在一些具體例中，ADC包含細胞毒性劑與抗體或抗原結合結構域之間的連接子區。例如，此類連接子、間隔子及/或延伸子化合物包括但不限於以下：胺基苯甲酸間隔子(參見，例如但不限於，美國專利案第

7,091,186及7,553,816號，藉此其之各者以全文引用之方式併入本文)；馬來醯亞胺己醯基；p-胺基苄基胺基甲醯基(PAB)；溶小體酶可切斷連接子(參見，例如但不限於，美國專利案第6,214,345號，藉此其以全文引用之方式併入本文)；馬來醯亞胺己醯基-聚乙二醇20(MC(PEG)6-OH)；N-甲基-纈胺酸瓜胺酸；4-(N-馬來醯亞胺甲基)環己烷-1-甲酸N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)(參見，例如但不限於Yoshitake et al. (1979) Eur. J. Biochem., 101, 395-399，藉此其藉由以全文引用之方式併入本文)；4-(2-吡啶基二硫基)丁酸N-琥珀醯亞胺酯(SPDB)(參見，例如但不限於，美國專利案第4,563,304號，藉此其以全文引用25之方式併入本文)；4-(2-吡啶硫基)戊酸N-琥珀醯亞胺酯(SPP)；纈胺酸瓜胺酸；及其他連接子、間隔子及/或延伸子化合物(參見，例如但不限於，美國專利案第7,090,843、7,223,837、及7,659,241號及美國專利申請案公開第2004/0018194、2004/0121940、2006/0116422、2007/0258987、2008/0213289、2008/0241128、2008/0311136、2008/0317747、及2009/0010945,號，藉此其之各者以全文引用之方式併入本文)。普遍而言，用於將上列劑以及其他劑附著到本發明的特異性結合成員，特別是抗體及其片段及/或與之共軛的技術是本技術領域已知的。參見，例如但不限於，Hellstrom et al., “Antibodies For Drug Delivery”, in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson et al. (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987)；

Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", In *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera et al. (eds.), pp. 475-506 (1985), 藉此其之各者以全文引用之方式併入本文)。

**【0263】**有許多不同的反應可用於將藥物共價附著至抗體或抗原結合結構域。這常常藉由抗體分子的胺基酸殘基的反應來完成，該胺基酸殘基包括離胺酸的胺基、穀胺酸及天冬胺酸的游離羧酸基、半胱胺酸的巰基以及芳族胺基酸的各式部分。最常見使用的非特異性共價附著方法中的之一種是將化合物的羧基(或胺基)基團連接抗體的胺基(或羧基)基的碳二亞胺反應。額外地，雙功能劑諸如二醛或亞胺酸酯(imidoester)已被用來將化合物的胺基連接抗體分子的胺基。亦用於將藥物共價附著至抗體的是希夫鹼反應。此方法涉及含有二醇或羥基的藥物的高碘酸鹽氧化，因此形成醛，然後其與抗體分子反應。經由與抗體分子的胺基形成希夫鹼而發生附著。異硫氰酸鹽也可用作將藥物共價附著至抗體的偶合劑。其他技術對於本技術領域具有通常知識者來說是已知的並且在本發明的範圍內。此類技術的非限制性範例描述於美國專利案第 5,665,358；5,643,573；及 5,556,623 號中，其等以全文引用之方式併入本文。

**【0264】**在某些具體例中，為連接子前驅物的中間體在適當的條件下與藥物反應。在某些具體例中，在藥物及

/或中間體上使用反應性基團。藥物與中間體之間的反應產物或衍生藥物隨後在適當的條件下與抗5T4抗體反應。

【0265】共軛方法的其他實例描述於美國專利第7,837,980號(Seattle Genetics)、Carter and Senter (2008) Cancer J, 14(3):154、以及美國公開之申請案第2004-0157782 A1及2005-0238649號以及國際專利申請案第PCT/US04/038392號中。

【0266】在某些具體例中，可以純化抗5T4 ADC以獲得具有所欲藥物與抗體率(DAR)的ADC。在本發明的一個具體例中，該調配物含有抗5T4 ADC混合物，其包含具有平均所欲藥物與抗體率(DAR)(例如約3的平均DAR)的抗5T4 ADC。在本發明的一個具體例中，該調配物包含ADC混合物，其包含具有所欲DAR範圍(例如約2至4、或約2至8、或約4至8的DAR)的抗5T4 ADC。

【0267】在一個具體例中，該調配物含有ADC混合物，其中70%所存在ADC具有8或更少種載藥物種，並且其中ADC包含抗5T4抗體及耳抑素。替代地，70%所存在ADC具有8或更少種載藥物種；80%所存在ADC具有8或更少種載藥物種；85%所存在ADC具有4或更少種載藥物種；90%所存在ADC具有8或更少種載藥物種；或95%所存在ADC具有8或更少種載藥物種。

## 多核苷酸及載體

【0268】本揭露提供多核苷酸及包含一或多條多核苷

酸的多核苷酸系統，該多核苷酸編碼本文所述的抗5T4的抗體、抗原結合結構域、及受體。

**【0269】** 在一些具體例中，本文所述的多核苷酸或多核苷酸系統包含編碼本文所述的抗5T4雙互補位抗體的任何輕鏈CDR序列及/或重鏈CDR序列的序列。

**【0270】** 在一些具體例中，本文所述的多核苷酸或多核苷酸系統包含編碼本文所述的抗5T4雙互補位抗體的任何輕鏈及重鏈的序列。

**【0271】** 在一些具體例中，本文所述的多核苷酸或多核苷酸系統包含如表4至7中任一個所示的序列。

**【0272】** 本揭露提供編碼本揭露的抗5T4抗原結合結構域的第一重鏈的第一多核苷酸，以及編碼抗5T4抗原結合結構域的輕鏈的第二多核苷酸。在一些具體例中，第一多核苷酸及第二多核苷酸是分開的分子。替代地，第一及第二多核苷酸可以形成單一連續多核苷酸分子的一部分。

**【0273】** 在一些具體例中，本揭露提供編碼第一抗5T4抗原結合結構域重鏈、連接子、及第二抗5T4抗原結合結構域的第一多核苷酸；以及編碼第一抗5T4抗原結合結構域輕鏈的第二多核苷酸。在一些具體例中，本揭露提供編碼第一抗5T4抗原結合結構域重鏈、第一抗5T4抗原結合結構域輕鏈、及第二抗5T4抗原結合結構域的單一連續多核苷酸分子。

**【0274】** 在一些具體例中，該第一多核苷酸編碼第一多肽序列，該第一多肽序列從N端到C端包含第一抗5T4抗

原結合結構域重鏈、連接子、及第二抗5T4抗原結合結構域。在一些具體例中，該第一多核苷酸編碼第一多肽序列，該第一多肽序列從N端到C端包含第二抗5T4抗原結合結構域、連接子、及第一抗5T4抗原結合結構域重鏈。在一些具體例中，該第一多核苷酸編碼第一多肽序列，該第一多肽序列從N端到C端包含第二抗5T4抗原結合結構域、連接子、及第一抗5T4抗原結合結構域重鏈。在一些具體例中，該第一多核苷酸包含SEQ ID NO: 144或145的核苷酸序列。在一些具體例中，該第一多核苷酸包含SEQ ID NO: 144及150的核苷酸序列。在一些具體例中，該第一多核苷酸包含SEQ ID NO: 145及150的核苷酸序列。在一些具體例中，該第一多核苷酸包含SEQ ID NO: 142的核苷酸序列。

**【0275】** 在一些具體例中，該第二多核苷酸編碼第二多肽，該第二多肽包含第一抗5T4抗原結合結構域輕鏈。在一些具體例中，該第二多核苷酸包含SEQ ID NO: 146或147的核苷酸序列。在一些具體例中，該第二多核苷酸包含SEQ ID NO: 146及151的核苷酸序列。在一些具體例中，該第二多核苷酸包含SEQ ID NO: 147及151的核苷酸序列。在一些具體例中，該第二多核苷酸包含SEQ ID NO: 143的核苷酸序列。

**【0276】** 在一些具體例中，該第一多核苷酸編碼多肽，該多肽包含SEQ ID NO: 100的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少

99%一致性的序列。在一些具體例中，該第二多核苷酸編碼多肽，該多肽包含SEQ ID NO: 101的序列、或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【0277】** 在一些具體例中，編碼該第一及第二多肽之各者的該等多核苷酸序列可操作地連接一或多個啟動子。例如，該等多肽的序列可為可操作地連接相同的啟動子(在相同的啟動子控制下)，並且由生成分開的多肽的一或多種元件分開，諸如自切割多肽、內部核糖體進入位點及諸如此類。

**【0278】** 在替代性具體例中，編碼該第一及第二多肽的該第一及第二多核苷酸的序列是在分開的啟動子控制下的。例如，該第一及第二多核苷酸中之各者可以克隆到分開的表現載體中，各載體包含自己的啟動子及/或調節序列。在一些具體例中，可操作地連接該第一及第二多核苷酸中之各者的啟動子是相同的。在一些具體例中，可操作地連接該第一及第二多核苷酸中之各者是不同的。

**【0279】** 在一些具體例中，本發明之多核苷酸係使用PCR技術，使用本技術領域中具有通常知識者已知的程序及方法製備。在一些具體例中，該程序涉及二個不同DNA序列之接合(參見例如“Current Protocols in Molecular Biology”, eds. Ausubel et al., John Wiley & Sons, 1992)。

**【0280】** 利用本文所述的抗原結合結構域、抗體及受體，本技術領域中具有通常知識者可以輕易地構築各式含有

功能上等效的核酸(諸如序列不同但編碼相同蛋白序列的核酸)的克隆。因此，本揭露提供編碼其抗體的核酸。

**【0281】**多核苷酸序列在與另一多核苷酸序列處於功能關係時為「可操作地連接」。舉例而言，若多核苷酸前序列或分泌性前導子表現為參與多肽分泌之前蛋白，則其可操作地連接編碼該多肽之核酸；若啟動子或強化子影響編碼序列之轉錄，則其可操作地連接該序列；或若核糖體結合位點經定位以便有助於轉譯，則其可操作地連接編碼序列。普遍來說，「可操作地連接」意指被連接之多核苷酸序列相鄰，且在分泌性前導子之情況下，相鄰且在閱讀框中。然而，強化子視需要地為相鄰的。連接可例如藉由在方便限制位點處接合來實現。若此類位點不存在，則可使用合成寡核苷酸接附子、連接子或此項技術中已知之其他方法。在另一具體例中，「可操作地連接」亦指不同胺基酸序列、肽或蛋白之功能配對，如於本文所述的第一抗5T4抗原結合結構域重鏈及第二抗5T4抗原結合結構域的組合，其等可操作地連接，視需要地經由亦於本文描述的连接子序列而可操作地連接。例如，該第一抗5T4抗原結合結構域重鏈經由如本文所述的連接子序列可操作地連接該第二抗5T4抗原結合結構域。

**【0282】**本揭露提供包含該多核苷酸之載體，該多核苷酸包含編碼本文所述的5T4的抗原結合結構域、抗體、及受體的序列。

**【0283】**術語「載體(vector)」、「克隆載體(cloning

vector)」及「表現載體(expression vector)」意指藉其可以將DNA或RNA序列(例如，外源基因)引入宿主細胞中，以轉形宿主並促進引入的序列的表現(例如轉錄及轉譯)的載具。載體包括質粒、噬菌體、病毒等。

【0284】術語「表現(express)」及「表現(expression)」意指允許或引起基因或DNA序列中的資訊變成顯現，例如藉由活化參與對應基因或DNA序列的轉錄及轉譯的細胞功能來生成蛋白。DNA序列在細胞中或由細胞表現以形成「表現產物」，諸如蛋白。表現產物本身，例如所得蛋白，亦可以說是由細胞「表現」的。表現產物可示性為細胞內、細胞外或跨膜的。術語「細胞內(intracellular)」意指細胞內部的某種東西。術語「細胞外(extracellular)」意指細胞外部的某種東西。術語跨膜意指具有細胞外部的細胞外結構域、嵌入細胞膜的一部分及細胞內部的細胞內結構域的某種東西。

【0285】在一些具體例中，將本揭露的多核苷酸插入表現載體(即核酸構築體)中以使本文所述的多肽能夠表現。

【0286】在一些具體例中，本發明的表現載體包括使該載體適於在原核生物中複製及整合的額外序列。在一些具體例中，本揭露的表現載體包括使該載體適於在真核生物中複製及整合的額外序列。在一些具體例中，本揭露的表現載體包括使得該載體適於在原核生物及真核生物二者中複製及整合的穿梭載體。例如，此類載體可以包括適用

於真核生物及原核生物二者的選擇標記 (selectable marker)。適當的標記對於本技術領域中具有通常知識者來說將是顯而易見的。

【0287】在一些具體例中，克隆載體包含轉錄及轉譯起始序列(例如，啟動子、增強子)以及轉錄及轉譯終止子(例如，多腺苷酸化訊號)以增強由它們所表現的多肽的表現。合適的轉譯終止子包括但不限於牛生長激素聚腺苷酸化訊號(BGH polyA)及諸如此類。合適的啟動子對於本技術領域具有通常知是者來說將是顯而易見的，並且包括CMV啟動子、肌動蛋白啟動子及諸如此類。

【0288】在一些具體例中，本揭露的表現載體可進一步包括額外的多核苷酸序列，其允許例如來自單一mRNA的幾種蛋白的轉譯，諸如內部核糖體進入位點(IRES)及用於啟動子-嵌合多肽的基因組整合的序列。

【0289】在一些具體例中，本揭露的表現載體包括增加本發明的抗體的表現的元件。這些特徵包括但不限於啟動子及多腺苷酸化的選擇。在一些具體例中，多腺苷酸化序列是牛生長激素(BGH)多腺苷酸化序列。在一些具體例中，啟動子包含組成型活性啟動子(constitutively active promoter)。在一些具體例中，啟動子包含巨細胞病毒啟動子(pCMV)。在一些具體例中，啟動子可與額外的元件，諸如內含子(例如，兔β球蛋白內含子、EF1a內含子及諸如此類)及增強子元件(CMV極早期增強子(immediate early enhancer)、SV40增強子、EF1a增強子、腺病毒主要晚期

蛋白增強子及諸如此類)組合以促進本揭露的重組蛋白的表現。

【0290】 示例性哺乳類表現載體包括但不限於 pcDNA3 、 pcDNA3.1(+/-) 、 pGL3 、 pZeoSV2(+/-) 、 pSecTag2 、 pDisplay 、 pEF/myc/cyto 、 pCMV/myc/cyto 、 pCR3.1 、 pSinRep5 、 DH26S 、 DHBB 、 pNMT1 、 pNMT41 、 pNMT81(其等可購自 Invitrogen) 、 pCI(其可購自 Promega) 、 pMbac 、 pPbac 、 pBK-RSV 及 pBK-CMV(其等可購自 Strategene) 、 pTRES(其可購自 Clontech) 、 及他們的衍生物。

【0291】 在一些具體例中，本發明使用含有來自真核病毒諸如逆轉錄病毒的調節元件的表現載體。SV40載體包括 pSVT7 及 pMT2。在一些具體例中，衍生自牛乳頭瘤病毒的載體包括 pBV-1MTHA，而衍生自 Epstein Barr 病毒的載體包括 pHEBO 及 p205。其他示例性載體包括 pMSG、pAV009/A+、pMTO10/A+、pMAMneo-5、杆狀病毒 pDSVE、以及允許在 SV-40 早期啟動子、SV-40 後期啟動子、金屬硫蛋白啟動子、鼠類乳腺腫瘤病毒啟動子、勞氏肉瘤病毒啟動子、多角體蛋白啟動子、或其他顯示有效在真核細胞中表現的啟動子的指導下表現蛋白的任何其他載體。

【0292】 在一些具體例中，例如在用於表現本發明多肽的細菌系統中，有許多表現載體可被有利地選擇，這取決於所表現多肽的意圖用途。在一些具體例中，所欲的

是，引導高位準蛋白產物表現的載體，可能作為與疏水信息序列的融合，其將所表現的產物引導入蛋白產物易於純化之細菌的周質(periplasm)或培養基中。在一個具體例中，適合於此類操作的載體包括但不限於pET系列的大腸桿菌表現載體(參見 Studier et al., *Methods in Enzymol.* 185:60-89(1990))。

【0293】在一些具體例中，使用酵母表現系統來表現本揭露的多肽。在一個具體例中，有許多含有組成型或誘導型啟動子的載體可用於酵母中，如美國專利案第5,932,447號中所揭露的。在另一具體例中，使用促進外源DNA序列整合到酵母染色體中的載體。

【0294】在一些具體例中，重組病毒載體有用於活體內表現本發明的多肽，因為它們提供諸如側向感染及靶向特異性的優點。在一個具體例中，側向感染是例如逆轉錄病毒的生命週期中固有的，並且是藉以使單一受感染細胞生成許多子代病毒粒子，而這些子代病毒粒子出芽並感染鄰近細胞的工序。在一個具體例中，結果是大面積迅速被感染，其中大部分最初未被原始病毒粒子感染。在一個具體例中，生成不能橫向擴散的病毒載體。在一個具體例中，如果所欲目的是僅將特定基因引入局部數目的靶向細胞中，則該特性可能是有用的。

【0295】在一些具體例中，使用哺乳類細胞表現系統來表現本揭露的多肽。哺乳類細胞可為，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或其衍生物，且該載體是適於在CHO細胞中

表現該多肽的載體。在一些具體例中，該哺乳類細胞可為 ExpiCHO-S™ 細胞。

【0296】應當瞭解，除了含有所插入編碼序列(編碼該多肽)的轉錄及轉譯所必須的元件之外，本發明的表現構築體亦可包括工程化以最佳化所表現多肽的穩定性、生成、純化、產量或活性的序列。

## 製造方法

【0297】本揭露提供製作本文所述的抗5T4抗體之方法，該方法包含：(a) 使複數個細胞與編碼該抗體的多核苷酸、多核苷酸核酸系統或載體接觸；(b) 在條件下培養該複數個細胞，藉此該抗體會由該複數個細胞中的至少一個細胞表現；以及(c) 純化該抗體。

【0298】本揭露提供製作本文所述的抗5T4抗體-藥物共軛體之方法，該方法包含：(a) 使複數個細胞與編碼該抗體的多核苷酸、多核苷酸核酸系統或載體接觸；(b) 在條件下培養該複數個細胞，藉此該雙特異性抗體會由該複數個細胞中的至少一個細胞表現；(c) 純化該抗體；以及(d) 將該抗體與化療劑共軛。在一些具體例中，該抗體為雙特異性或雙互補位，如本文所述。

【0299】本揭露提供製造本文所述的抗體-藥物共軛體之方法，該方法包含：(a) 在導致該雙特異性或雙互補位抗體的表現的條件下，培養包含編碼該雙特異性或雙互補位抗體之核酸構築體的細胞，(b) 回收該雙特異性或雙

互補位抗體，及(c) 將該雙特異性或雙互補位抗體與化療劑共軛。

**【0300】** 本揭露提供製造本文所述的抗體之方法，該方法包含：(a) 在導致該抗體的表現的條件下，培養包含編碼該抗體之核酸構築體的細胞，其中該抗體包含以下結構：i) 特異性結合第一5T4表位的第一抗體；ii) 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗體，其中該第一抗體可操作地連接該第二抗體；以及(b) 回收該雙特異性抗體。

**【0301】** 有各式原核或真核細胞可用作宿主表現系統以表現本發明的抗體。在一些具體例中，這些包括但不限於微生物，諸如用重組噬菌體DNA轉形的細菌、含有該多肽編碼序列的質體DNA或黏質體(cosmid)DNA表現載體；用含有該多肽編碼序列的重組酵母表現載體轉形的酵母。

**【0302】** 在一些具體例中，該複數個細胞包含真核細胞。在一些具體例中，該真核細胞是哺乳類細胞。適合表現抗體-藥物共軛體的哺乳類細胞包括CHO細胞、PER.C6細胞、鼠類NS0細胞及HEK293細胞。合適的細胞株的選擇對於本技術領域中具有通常知識者來說將是顯而易見的。

**【0303】** 在一些具體例中，該複數個細胞包含原核細胞，例如大腸桿菌細胞。

**【0304】** 可使用各式方法將編碼本揭露抗體的表現載體引入細胞。此類方法普遍描述於 Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Springs

Harbor Laboratory, New York (1989, 1992)、於 Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Baltimore, Md. (1989)、Chang et al., *Somatic Gene Therapy*, CRC Press, Ann Arbor, Mich. (1995)、Vega et al., *Gene Targeting*, CRC Press, Ann Arbor Mich. (1995), *Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses*, Butterworths, Boston Mass. (1988)及 Gilboa et al. [*Biotechniques* 4 (6): 504-512, 1986]並且包括，例如，穩定或暫態轉染、脂質轉染(lipofection)、電穿孔及用重組病毒載體感染。另外，參見美國專利案第 5,464,764 及 5,487,992 號，針對陽性-陰性選擇方法。

【0305】在一些具體例中，使該複數個細胞與編碼本揭露之抗體的該多核苷酸及載體接觸包含轉染。

【0306】術語「轉染(transfection)」意指使用重組 DNA 技術將外源核酸引入細胞。術語「轉形(transformation)」意指將「外源」(即，外來的或細胞外的)基因、DNA 或 RNA 序列引入宿主細胞，使得宿主細胞將表現引入的基因或序列以生成所欲的物質，典型地由引入的基因或序列編碼的蛋白或酶。引入的基因或序列也可稱為「克隆的(cloned)」或「外源(foreign)」基因或序列，可以包括調節或控制序列，諸如起始、終止、啟動子、訊號、分泌、或細胞遺傳機器使用的其他序列。基因或序列可以包括非功能序列或沒有已知功能的序列。接收並表現引入的 DNA 或 RNA 的宿主細胞已被「轉形」，並且

是「轉形體(transformant)」或「克隆(clone)」。引入宿主細胞的DNA或RNA可來自任何來源，包括與宿主細胞相同屬或物種的細胞，或不同屬或物種的細胞。

【0307】在一些具體例中，使該複數個細胞與編碼本揭露之抗體的該多核苷酸及載體接觸包含轉導。術語「轉導(transduction)」意指使用病毒載體，諸如慢病毒載體將外源核酸引入細胞。

【0308】在一些具體例中，使用非細菌表現系統(例如，哺乳類表現系統，諸如CHO細胞)來表現該抗體多肽。在一些具體例中，該表現載體包含CMV啟動子及新黴素抗性基因。在替代性具體例中，該表現載體包含在SV40啟動子控制下的麩醯胺酸合成酶標記(GS)。

【0309】在一些具體例中，藉由病毒感染引入核酸提供了優於其他方法(諸如脂質轉染及電穿孔)的幾個優點，因為由於病毒的感染本性可以獲得較高的轉染效率。

【0310】在一些具體例中，轉染的細胞在允許表現大量抗體或多肽的有效條件下培養。在一些具體例中，有效培養條件包括但不限於允許蛋白生成的有效培養基、生物反應器、溫度、pH及氧條件。培養基典型地包括具有可同化的(assimilable)碳、氮及磷酸鹽源的水溶液，以及適當的鹽、礦物質、金屬及其他營養素，諸如維生素。本發明的細胞可以在常規發酵生物反應器、搖瓶、試管、微量滴定皿及培養皿中培養。在一些具體例中，培養在適用於重組細胞的溫度、pH及氧含量下進行。培養條件在本技術領

域中具有通常知識者的專業知識內。

**【0311】** 例如，用於培養真核細胞的適當培養基包括但不限於伊格爾改良杜氏培養基 (Iscove's Modified Dulbecco's Medium)、RPMI 1640、最少必需培養基- $\alpha$  (Minimal Essential Medium- $\alpha$ ; MEM- $\alpha$ )、杜氏改良伊格爾培養基 (Dulbecco's Modification of Eagle's Medium; DMEM)、葛氏完全昆蟲培養基 (Grace's Complete Insect Medium)、具有L-麩醯胺酸之哈姆F-10 (Ham's F-10) 或F-12、施耐德昆蟲培養基、或本技術領域具有通常知識者已知的任何其他培養基。額外地，本文所述的培養基包括但不限於化學成分確定的培養基、含有水解物的培養基、及簡單培養基。對於特定細胞類型的適當培養基及細胞培養條件的選擇對於本技術領域中具有通常知識者來說是顯而易見的。

**【0312】** 在一些具體例中，取決於用於生成的載體及宿主系統，本發明的所得多肽要麼保留在重組細胞內、分泌到發酵培養基中、分泌到二個細胞膜之間的空間(諸如大腸桿菌中的周質空間)中；要麼保留在細胞或病毒膜的外表面上。

**【0313】** 在一些具體例中，在培養的預定時間後，回收該抗體或多肽。

**【0314】** 使用各式標準蛋白純化技術純化本發明的多肽，諸如但不限於親和層析、離子交換層析、過濾、電泳、疏水相互作用層析、凝膠過濾層析、反相層析、刀豆

球蛋白A層析、層析聚焦及利用不同溶解度。

【0315】在一些具體例中，為了促進回收率，可以工程化所表現的編碼序列以編碼本發明的多肽及融合的可切割部分。例如，可設計多肽，使得可藉由親和層析容易地單離多肽；例如，藉由固定在對可切割部分具有特異性的柱上。在一個具體例中，在該多肽及該可切割部分之間工程化切割位點，並且藉由用在該位點特異性切割該多肽的適當酶或劑處理，可以從層析柱釋放該多肽，[例如，參見 Booth et al., Immunol. Lett. 19:65-70 (1988)；及 Gardella et al., J. Biol. Chem. 265:15854-15859 (1990)]。

【0316】在一些具體例中，以「實質上純 (substantially pure)」的形式回收本發明的多肽。短語「實質上純」是指允許在本文所述的應用中有效使用蛋白的純度。

【0317】在一些具體例中，亦可使用活體外表現系統來合成本發明的多肽。在一個具體例中，活體外合成方法是本技術領域所熟知的，並且該系統的組分是可商購的 (commercially available)。

【0318】在一些具體例中，合成並純化該多肽；且在活體內或活體外測定它們的治療效用 (efficacy)。

## 醫藥組成物

【0319】本揭露提供包含本文所述的抗5T4抗原結合結構域、抗體、及雙特異性或雙互補位抗體-藥物共軛

體，及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑之醫藥組成物。包含免疫細胞(該免疫細胞包含CAR，該CAR包含本文所述的抗原結合結構域)的醫藥組成物被認為亦是在本揭露的範圍內。

【0320】如本文所用，「醫藥載劑(pharmaceutical carrier)」包括生理上相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑及諸如此類。載體材料無毒且不會干擾活性組成分的生物活性的有效性。此類製劑可以慣常地含有鹽、緩衝劑、防腐劑、相容載體及視需要地其他治療劑。此類醫藥上可接受的製劑亦可以慣常地含有適於向人投予的相容固體或液體填充劑、稀釋劑或囊封物質。術語「載劑」表示有機或無機組成分、天然或合成的、其與活性組成分組合以促進應用。較佳地，載劑適於靜脈內、肌肉內、皮下、腸胃外、脊椎或表皮投予(例如，藉由注射或輸注)。

【0321】醫藥上可接受之稀釋劑包括鹽水及水性緩衝溶液。醫藥載劑包括無菌水溶液或分散液及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌散劑。此類介質及劑用於醫藥上活性物質為此項技術領域中已知的。

【0322】醫藥組成物可以用本技術領域已知的且對治療用途為可接受的形式存在。在一些具體例中，本發明的醫藥組成物是液體調配物。在其他具體例中，本發明的醫藥組成物是冷凍乾燥的。在進一步的具體例中，本發明醫藥組成物是重構的液體調配物。在一些具體例中，本發明

的液體調配物是水性調配物。在其他具體例中，液體調配物是非水性的。

**【0323】** 包含本揭露之抗5T4抗原結合結構域、抗體及雙特異性抗體-藥物共軛體的組成物可調配成供藉由本技術領域已知的各式方法投予。如本技術領域中具有通常知識者將瞭解的，投予路徑及/或模式將取決於所欲的結果而變化。為了藉由某些投予路徑投予本揭露的組成物，可能必須將組成物與防止其失活的材料共同投予。例如，可以將在適當的載體例如脂質體或稀釋劑中的抗體-藥物共軛體向個體投予。

**【0324】** 在一些具體例中，向個體投予之製劑包括無菌水性或非水性溶液、懸浮液及乳液。一些具體例包括非水性溶劑，諸如丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如橄欖油)、有機酯(例如油酸乙酯)及本技術領域中具有通常知識者已知的其他溶劑。生理學上可接受之載劑(或賦形劑)視需要地用於本發明之某些具體例中。此類之實例包括諸如生理鹽水、PBS、林格氏溶液、乳酸林格氏溶液等。額外地，防腐劑及添加劑視需要地添加至組成物中，以幫助確保穩定性及無菌性。舉例而言，抗生素及其他殺細菌劑、抗氧化劑、螯合劑及諸如此類視需要地均存在於本文組成物之各式具體例中。

**【0325】** 無論選擇何種投予路徑，可以適合之水合形式使用之本發明化合物及/或本發明之醫藥組成物係藉由本技術領域中具有通常知識者已知的習知方法調配成醫藥

上可接受之劑型。

【0326】醫藥組成物視需要地在任何適當的無菌醫藥載劑中向需要治療(治療性或預防性)之個體投予。此類醫藥載劑用以維持抗5T4抗體及抗體-藥物共軛體之可溶性及行動。

【0327】在一些具體例中，用於本文所揭露的方法的組成物包含溶液或乳液，其在一些具體例中是包含安全有效量的本文所揭露的化合物及視需要地其他化合物的水溶液或乳液，意圖用於各式投予路徑。

【0328】組成物必須為無菌的，且流動性達到組成物可藉由注射器遞送的程度。除水之外，載劑較佳為等張緩衝鹽水溶液。可維持適當流動性，舉例而言藉由使用諸如卵磷脂之包衣、藉由在分散液之情況下維持所要求的粒度及藉由使用界面活性劑。在許多情況下，較佳的是組成物中包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇或山梨糖醇)及氯化鈉。

【0329】本發明之醫藥組成物中活性組成分之實際劑量水平可以變化，以便獲得活性組成分的量，該量能有效達成特定個體、組成物、及投予模式之所欲治療應答，而對個體沒有毒性。所選劑量水平將取決於各式藥物動力學因素，包括所採用本發明特定組成物之活性；投予路徑；投予時間；所採用特定化合物之排泄速率；治療持續時間；與所採用之特定組成物組合使用之其他藥物、化合物及/或物質；所治療個體之年齡、性別、體重、狀況

(condition)、整體健康及先前醫療史；及醫學技術領域中熟知之類似因素。

## 治療方法

**【0330】** 本揭露提供治療有需要之個體的疾病或病症之方法，該方法包含投予治療有效量之本文所揭示的抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體或包含該雙特異性抗體-藥物共軛體的醫藥組成物。包含投予該抗5T4抗原結合結構域，例如作為免疫療法的一部分的方法被認為亦是在本揭露的範圍內。本揭露的方法亦包括過繼細胞療法，該方法包含投予免疫細胞，例如T細胞或NK細胞、表現包含本文所揭示的抗5T4抗原結合結構域之受體。

**【0331】** 在一些具體例中，該疾病或病症是癌症。在一些具體例中，該癌症包含實體腫瘤。

**【0332】** 在一些具體例中，該癌症包含實體腫瘤。在一些具體例中，該癌症選自由黑色素瘤、腎細胞癌、間皮瘤、小細胞肺癌、葡萄膜黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、頭頸鱗狀細胞癌、皮膚的癌、非小細胞肺癌、結直腸癌、攝護腺癌、卵巢癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、乳癌、胰臟癌、泌尿上皮癌、食道癌、肝細胞癌、神經膠質母細胞瘤、神經膠質瘤、或肉瘤所組成之群組。

**【0333】** 在一些具體例中，該癌症選自由腎上腺皮質癌、AIDS相關癌症、AIDS相關淋巴瘤、肛門癌、肛門直腸癌、肛管癌、闌尾癌、兒童小腦星形細胞瘤、兒童腦星

形細胞瘤、基底細胞癌、皮膚癌(非黑色素瘤)、膽管癌、肝外膽管癌、肝內膽管癌、膀胱癌、膀胱癌、骨關節癌、骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤、腦癌、腦腫瘤、腦幹神經膠質瘤、小腦星形細胞瘤、腦星形細胞瘤/惡性神經膠質瘤、室管膜瘤、成神經管細胞瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤、視覺途徑及下丘腦神經膠質瘤、乳癌、支氣管腺瘤/類癌、類癌、胃腸道、神經系統癌、神經系統淋巴瘤、中樞神經系統癌、中樞神經系統淋巴瘤、子宮頸癌、兒童癌症、慢性淋巴細胞白血病、慢性粒細胞白血病、慢性骨髓增生性疾病、結腸癌、結直腸癌、皮膚T細胞淋巴瘤、淋巴瘤、蕈樣真菌病、Seziary綜合徵、子宮內膜癌、食管癌、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、肝外膽管癌、眼癌、眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃癌(胃癌)、胃腸道類癌、胃腸道間質瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤、卵巢生殖細胞瘤、妊娠滋養細胞腫瘤神經膠質瘤、頭頸癌、肝細胞癌(肝癌)、霍奇金淋巴瘤、下嚥癌、眼內黑色素瘤、眼癌、胰島細胞瘤(內分泌胰腺)、卡波西肉瘤、腎癌、腎癌、腎癌、喉癌、急性淋巴細胞白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴細胞白血病、慢性粒細胞白血病、毛細胞白血病、唇癌及口腔癌、肝癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、AIDS相關淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、Waldenstroem巨球蛋白血症、成神經管細胞瘤、黑色素瘤、眼內(眼)黑色素瘤、默克爾細胞癌、間皮瘤惡性、間皮瘤、轉移性鱗癌、口腔

癌症、舌癌、多發性內分泌腫瘤綜合徵、蕈樣真菌病、骨髓增生異常綜合徵、骨髓增生異常/骨髓增生性疾病、慢性粒細胞白血病、急性髓性白血病、多發性骨髓瘤、慢性骨髓增生性疾病、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口腔癌、口腔癌、口咽癌、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢低惡性潛能腫瘤、胰腺癌、胰島細胞胰腺癌、鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、松質母細胞瘤及幕上原始神經外胚層腫瘤、垂體腫瘤、血漿腫瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、前列腺癌、直腸癌、腎盂及輸尿管、移行細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、尤文氏肉瘤、卡波西肉瘤、軟組織肉瘤、上皮樣肉瘤、滑膜肉瘤、子宮癌、子宮肉瘤、皮膚癌(非黑色素瘤)、皮膚癌(黑色素瘤)、默克爾細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌、胃癌(胃癌)、幕上原始神經外胚層腫瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌等泌尿器官、妊娠滋養細胞腫瘤、尿道癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、子宮體癌、陰道癌、外陰癌、及威爾姆氏腫瘤所組成之群組。

**【0334】**以本揭露的抗原結合結構域、抗體、免疫細胞或抗體-藥物共軛體或包含彼等之醫藥組成物治療的癌症可根據美國癌症聯合委員會(AJCC)分類來分期為I期，IIA期、IIB期、IIIA期、IIIB期、IIIC期、或IV期。待治療的癌症可根據AJCC分類來分級GX級(例如，無法評級)、1級、2級、3級或4級。待治療的癌症可根據AJCC分類來病

理分期 (pN) 為 pNX、pN0、PN0(I-)、PN0(I+)、PN0(mol-)、PN0(mol+)、PN1、PN1(mi)、PN1a、PN1b、PN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b、或 pN3c。替代地或額外地，癌症可根據 TNM 分期系統來分期，該系統將大多數類型的癌症分為 4 期。1 期通常意味著癌症相對小並且含在原發器官內。2 期癌症通常尚未開始擴散至周圍組織，但腫瘤大於 1 期。在一些具體例中，2 期意味著癌症已經擴散到靠近腫瘤的淋巴結。3 期癌症通常較大，並已開始擴散到周圍組織及淋巴結。4 期或轉移性癌症典型地為從原發點擴散到體內其他器官的癌症。

【0335】如本文所用，「正常細胞(normal cell)」是指不能被分類為「細胞增生性病變(cell proliferative disorder)」的一部分的細胞。正常細胞缺乏不受調節或異常的生長、或二者，這可能導致發展出非所欲狀況或疾病。較佳地，正常細胞具有正常運作的細胞週期檢查點控制機制。

【0336】如本文所用，「接觸細胞(contacting a cell)」是指其中抗體-藥物共軛體或其他事項組成物與細胞直接接觸，或足夠接近以在細胞中誘導所欲生物效果的狀況。

【0337】如本文所用，術語「單一療法(monotherapy)」是指向有需要的個體投予單一活性或治療性化合物。較佳地，單一療法將涉及投予治療有效量的活性化合物。單一療法可以與其中投予多種活性化合物的組

合，較佳地以組合中的各成分以治療有效量存在的組合療法形成對比。

【0338】如本文所用，「治療(treating)」或「治療(treat)」描述為了對抗疾病、狀況、或病症的目的而對個體管理及護理，並且包括投予本揭露的抗5T4抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體、表現抗5T4受體的免疫細胞、或包含彼等的醫藥組成物，以緩解癌症的症狀或併發症或消除癌症。

【0339】如本文所用，術語「緩解(alleviate)」意在描述藉其癌症徵兆或症狀的嚴重度降低的工序。重要的是，徵兆或症狀可被緩解而不是消除。在較佳的具體例中，投予本揭露的重組抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體或藥物組成物導致徵兆或症狀的消除，然而，消除不是被要求的。有效劑量預期會降低徵兆或症狀的嚴重度。例如，如果在多個位置中的至少一個位置內癌症的嚴重度被降低，則可在多個位置發生的疾病諸如癌症的徵兆或症狀被緩解。

【0340】如本文所用，術語「嚴重度(severity)」意在描述癌症從癌症前或良性狀態轉變為惡性狀態的可能性。替代地或額外地，嚴重度意在描述癌症期數，例如根據TNM系統(被國際抗癌聯盟(UICC)及美國癌症聯合委員會(AJCC)所接受)或藉由其他本技術領域公認的方法。癌症期數是指癌症的範圍或嚴重度，基於諸如原發腫瘤的位置、腫瘤尺寸、腫瘤數量、及淋巴結侵犯(癌症擴散到淋

巴結)之因素。替代地或額外地，嚴重度意在透過本技術領域公認的方法描述腫瘤級數(參見國家癌症研究所，[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。腫瘤級數是就癌細胞在顯微鏡下的異常程度以及腫瘤可能多快地生長及擴散來看而用來分類癌細胞的系統。當確定腫瘤級數時要考慮許多因素，包括細胞的結構及生長模式。用於確定腫瘤級數的具體因素會隨著各種癌症類型而異。嚴重度也描述組織學級數，也稱為分化，其指的是腫瘤細胞與相同組織類型的正常細胞的有多相似(參見國家癌症研究所，[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。再者，嚴重度描述細胞核級數，其指的是腫瘤細胞中細胞核的尺寸及形狀以及正在分裂的腫瘤細胞的百分比(參見國家癌症研究所，[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))。

**【0341】**如本文所用，術語「侵襲性(*aggressive*)」指示可快速生長、形成或擴散的癌症。被稱為侵襲性的癌症可能對治療敏感，或它們對治療有抗性。侵襲性癌症可包括任何類型的癌症。替代地或額外地，術語「侵襲性」可以描述要求比該癌症的通常治療形式更劇烈或更激烈的治療形式的癌症。

**【0342】**如本文所用，術語「難治(*refractory*)」描述對嘗試的治療形式沒有應答的癌症。難治癌症也可以稱為抗藥性癌症。

**【0343】**在本揭露的另一個態樣，嚴重度描述腫瘤已分泌生長因子、已降解細胞外基質、已變得血管化、已失去與並置組織的黏附、或已轉移的程度。此外，嚴重度描

述原發腫瘤已轉移至其的位置數量。最後，嚴重度包括治療不同類型及位置的腫瘤的困難性。例如，無法手術的腫瘤、更容易進入多個身體系統的那些癌症(血液及免疫腫瘤)以及對傳統治療最具抗性的那些癌症被認為是最嚴重的。在這些情況下，延長個體的預期壽命及/或減少疼痛、降低癌細胞的比例或將細胞限制在一個系統、以及改善癌症期數/腫瘤級數/組織學級數/核級數被認為是緩解徵兆或症狀的癌症。

【0344】如本文所用，術語「症狀(symptom)」被定義為疾病、不適、損傷或體內某些東西不對勁的指示。經驗症狀的個人會感覺到或注意到症狀，但其他人可能不容易注意到。其他人被定義為非專業醫護人員。

【0345】如本文所使用的，術語「徵兆(sign)」也被定義為身體中某些東西不對勁的指示。但徵兆被定義為醫生、護士或其他專業醫護人員可看到的東西。

【0346】癌症是一群可能引起幾乎任何徵兆或症狀的疾病。該等徵兆及症狀將取決於癌症的位置、癌症的尺寸以及它對附近器官或結構的影響有多少。如果癌症擴散(轉移)，則在不同的身體部位可能會出現症狀。

【0347】隨著癌症生長，它開始壓迫附近的器官、血管及神經。此壓迫會產生一些癌症的徵兆及症狀。癌症可能在不引起任何症狀的地方形成，直到癌症生長到相當大。

【0348】癌症亦可能引起諸如發燒、疲倦或體重減輕

之症狀。這可能是因為癌細胞消耗了身體大部分的能量供應或釋放出改變身體新陳代謝的物質。或者癌症可能會引起免疫系統生成這些症狀的反應。雖然上面列出的徵兆及症狀是癌症中較常見的徵兆及症狀，但還有許多其他不太常見且此處未列出的徵兆及症狀。然而，所有本技術領域公認的癌症徵兆及症狀在本揭露考慮及涵蓋。

**【0349】** 治療癌症可以導致腫瘤尺寸減少。腫瘤尺寸的減少亦可稱為「腫瘤消退(tumor regression)」。較佳地，在根據本揭露的方法治療後，腫瘤尺寸相對於治療前的尺寸減少5%或更多；更佳地，腫瘤尺寸減少10%或更多；更佳地，減少20%或更多；更佳地，減少30%或更多；更佳地，減少40%或更多；甚至更佳地，減少50%或更多；及最佳地，減少大於75%或更多。腫瘤的尺寸可以藉由任何可再現的測量手段來測量。腫瘤的尺寸可以作為腫瘤的直徑測量。

**【0350】** 治療癌症可以導致腫瘤體積減少。較佳地，在根據本揭露的方法治療後，腫瘤體積相對於治療前的尺寸減少5%或更多；更佳地，腫瘤體積減少10%或更多；更佳地，減少20%或更多；更佳地，減少30%或更多；更佳地，減少40%或更多；甚至更佳地，減少50%或更多；及最佳地，減少大於75%或更多。腫瘤體積可以藉由任何可重複的測量手段來測量。

**【0351】** 治療癌症可以導致腫瘤數量降低。較佳地，在治療後，腫瘤數量相對於治療前的數量減少5%或更

多；更佳地，腫瘤數量減少10%或更多；更佳地，減少20%或更多；更佳地，減少30%或更多；更佳地，減少40%或更多；甚至更佳地，減少50%或更多；及最佳地，減少大於75%。腫瘤的數量可以藉由任何可重複的測量手段來測量。腫瘤的數量可以藉由計數肉眼可見的或在特定放大倍率下可見的腫瘤來測量。較佳地，特定放大倍率是2x、3x、4x、5x、10x或50x。

**【0352】** 治療癌症可以導致遠離原發腫瘤部位的其他組織或器官中的轉移病灶數量降低。較佳地，在根據本揭露的方法治療後，轉移病灶的數量相對於治療前的數量減少5%或更多；更佳地，轉移病灶的數量減少10%或更多；更佳地，減少20%或更多；更佳地，減少30%或更多；更佳地，減少40%或更多；甚至更佳地，減少50%或更多；及最佳地，減少大於75%。轉移病灶的數量可以藉由任何可重複的測量手段來測量。轉移病灶的數量可以藉由計數肉眼可見的或在特定放大倍率下可見的轉移病灶來測量。較佳地，特定放大倍率是2x、3x、4x、5x、10x或50x。

**【0353】** 治療癌症可以導致，經治療個體群體之平均存活時間與沒有接受本揭露之抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體、或包含彼之醫藥組成物的群體相比增加。較佳地，該平均存活時間增加超過30天；更佳地超過60天；更佳地超過90天；及最佳地超過120天。群體的平均存活時間的增加可以藉由任何可重複的手段來測量。群體的平均存活時間的增加可以例如藉由計算群體在開始用活性化合物治

療後的存活平均長度來測量。群體的平均存活時間的增加亦可以例如藉由計算群體在完成第一遍用活性化合物治療後的存活平均長度來測量。

**【0354】** 治療癌症可以導致，經治療個體群體之死亡率與沒有接受本揭露之抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體、或包含彼之醫藥組成物的群體相比降低。治療癌症可以導致，經治療個體群體之死亡率與未治療群體相比降低。治療癌症可以導致，經治療個體群體之死亡率與用非本揭露之抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體或醫藥組成物之單一療法的群體相比降低。經治療個體群體的死亡率降低可以藉由任何可重複的手段來測量。群體的死亡率降低可以例如藉由計算群體在開始用活性化合物治療後的每單位時間疾病相關的平均死亡數來測量。群體的死亡率降低亦可以例如藉由計算群體在完成第一遍用本文所述的抗體-藥物共軛體治療後的每單位時間疾病相關的平均死亡數來測量。

**【0355】** 治療癌症可以導致腫瘤生長速率降低。較佳地，在治療後，腫瘤生長速率相對於治療前的數量減少至少5%；更佳地，腫瘤生長速率減少至少10%或更多；更佳地，減少至少20%；更佳地，減少至少30%；更佳地，減少至少40%；更佳地，減少至少50%或更多；甚至更佳地，減少至少50%；及最佳地，減少至少75%。腫瘤生長速率可以藉由任何可重複的測量手段來測量。腫瘤生長速率可以根據每單位時間腫瘤直徑的變化來測量。

**【0356】** 治療癌症可以導致腫瘤再次生長降低。較佳

地，在治療後，腫瘤再次生長少於5%；更佳地，腫瘤再次生長少於10%；更佳地，少於20%；更佳地，少於30%；更佳地，少於40%；更佳地，少於50%；甚至更佳地，少於50%；及最佳地，少於75%。腫瘤再次生長可以藉由任何可重複的測量手段來測量。例如，藉由測量治療後先前腫瘤收縮後腫瘤直徑的增加來測量腫瘤再次生長。以治療停止後腫瘤不再復發來指示腫瘤再生降低。

**【0357】** 治療癌症可導致細胞增生率減少。較佳地，在治療後，細胞增生率減少至少5%；更佳地，至少10%；更佳地，至少20%；更佳地，至少30%；更佳地，至少40%；更佳地，至少50%；甚至更佳地，至少50%；及最佳地，至少75%。細胞增生率可以藉由任何可重複的測量手段來測量。例如，藉由測量組織樣本中每單位時間分裂細胞的數量來測量細胞增生率。

**【0358】** 治療癌症可導致增生細胞的比例減少。較佳地，在治療後，增生細胞的比例減少至少5%；更佳地，至少10%；更佳地，至少20%；更佳地，至少30%；更佳地，至少40%；更佳地，至少50%；甚至更佳地，至少50%；及最佳地，至少75%。增生細胞的比例可以藉由任何可重複的測量手段來測量。較佳地，例如，藉由量化組織樣本中分裂細胞的數量相對於非分裂細胞的數量來測量增生細胞的比例。增生細胞的比例可以等效於有絲分裂指數。

**【0359】** 治療癌症可導致細胞增生的地區或地帶的尺

寸降低。較佳地，在治療後，細胞增生的地區或地帶的尺寸相對於治療前的尺寸減少至少5%；更佳地，減少至少10%或更多；更佳地，減少至少20%；更佳地，減少至少30%；更佳地，減少至少40%；更佳地，減少至少50%或更多；甚至更佳地，減少至少50%；及最佳地，減少至少75%。細胞增生的地區或地帶的尺寸可以藉由任何可重複的測量手段來測量。細胞增生的地區或地帶的尺寸可以作為細胞增生的地區或地帶的直徑或寬度測量。

**【0360】** 治療癌症可導致具有異常外觀或形態的細胞數量或比例降低。較佳地，在治療後，具有異常形態的細胞數量相對於治療前的尺寸減少至少5%；更佳地，減少至少10%或更多；更佳地，減少至少20%；更佳地，減少至少30%；更佳地，減少至少40%；更佳地，減少至少50%或更多；甚至更佳地，減少至少50%；及最佳地，減少至少75%。異常外觀或形態可以藉由任何可重複的測量手段來測量。可藉由顯微鏡，例如使用倒置組織培養顯微鏡來測量異常外觀或形態。異常的細胞形態可採取核多形性的形式。

**【0361】** 治療癌症可以導致細胞死亡，且較佳地，細胞死亡導致群體中細胞數量至少10%的降低。較佳地，細胞死亡意指至少20%的降低；更佳地，至少30%的降低；更佳地，至少40%的降低；更佳地，至少50%的降低；最佳地，至少75%的降低。群體中細胞數量可以藉由任何可重複的手段來測量。群體中細胞數量可藉由螢光活化細胞

分選(FACS)、免疫螢光顯微鏡及光學顯微鏡來測量。測量細胞死亡的方法如於Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003中所示。在一態樣中，細胞死亡是藉由細胞凋亡發生。

## 組合療法

【0362】在一些具體例中，可能所欲為與抗原結合結構域、抗體、抗體-藥物共軛體、過繼細胞療法(adoptive cell therapy)或包含彼等之醫藥物組成物一起投予的額外癌症治療。例如，在一些治療方案(regime)中，化療劑、抗生素、包含本揭露抗體-藥物共軛體的額外調配物及一或多種護理劑標準等都視需要地包括在本發明的組成物中。在一些具體例中，抗體-藥物共軛體與化療、小分子抑制劑、放射、手術、免疫療法或過繼細胞療法中的一或多者組合投予。

【0363】如本文所用，術語「組合治療(combination treatment)」、「組合療法(combination therapy)」及「共同療法(co-therapy)」可互換使用，並且通常是指以如本文提供的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物及額外的治療劑或方法為特徵的治療方式。典型地，組合治療方式是特定治療方案的一部分，意圖從治療劑組合的併發行動提供有益效果。組合的有益效果可以包括但不限於從治療劑組合產生的藥動性或藥效性共同行動。組合投予這些治療劑典型地在限定的時間段內進行(通常數分鐘、數小

時、數天或數周，取決於所選的組合)。在一些具體例中，組合治療包括順序投予二或更多種治療劑，其中各治療劑在不同時間投予，以及實質上同時的方式投予這些治療劑、或該等治療劑中之至少二者。實質上同時投予可藉由例如像個體投予具有固定比例的各治療劑的單一劑型或者治療劑的單獨劑型來實現。各治療劑的順序或實質上同時投予可藉由任何適當的路徑實現，包括但不限於口服路徑、靜脈內路徑、肌肉內路徑、及透過黏膜組織直接吸收。治療劑可藉由相同路徑或不同路徑投予。治療劑可根據相同或不同的投予間隔投予。例如，所選組合的第一治療劑可藉由靜脈內注射投予，而該組合的其他治療劑可口服投予。替代地，例如，所有治療劑可口服投予，或者所有治療劑可藉由靜脈內注射投予。

**【0364】** 在一些具體例中，組合療法亦包羅進一步組合其他生物活性成分及非藥物療法(例如，手術或放射治療)之如上所述治療劑的投予。當組合療法進一步包括非藥物治療時，非藥物治療可以在任何合適的時間進行，只要從達成治療劑及非藥物治療的組合的共同行動的有益效果即可。例如，在適當的情況下，當非藥物治療暫時從治療劑的投予中去除時，可能持續數天或甚至數周，仍然達成有益效果。

**【0365】** 在一些具體例中，額外的治療劑是化學治療劑(也稱為抗腫瘤劑或抗增生劑)，例如烷化劑；抗生素；抗代謝物；解毒劑；干擾素；多克隆或單克隆抗體；

EGFR抑制劑；HER2抑制劑；組蛋白去乙酰化酶抑制劑；  
激素；有絲分裂抑制劑；MTOR抑制劑；多激酶抑制劑；  
絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑；酪胺酸激酶抑制劑；  
VEGF/VEGFR抑制劑；紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑  
制劑、蔥環黴素、微管靶向藥物、拓撲異構酶毒藥、分子  
標靶或酶的抑制劑(例如激酶或蛋白甲基轉移酶)、胞苷類  
似物藥物或任何化學治療、免疫檢查點抑制劑、鉑系抗腫  
瘤劑、CDK抑制劑、PARP抑制劑或本技術領域具有通常  
知識者已知的任何抗腫瘤或抗增生劑。

【0366】適合根據本文提供的組合治療方式使用的示  
例性烷化劑包括但不限於環磷醯胺(Cytosan；Neosar)；苯  
丁酸氮芥(Leukeran)；美法侖(Alkeran)；卡莫司汀  
(BiCNU)；白消安(Busulfex)；洛莫司汀(CeeNU)；達卡巴  
嗪(DTIC-Dome)；奧沙利鉑(Eloxatin)；卡莫司汀  
(Gliadel)；異環磷醯胺(Ifex)；氮芥(Mustargen)；白消安  
(Myleran)；卡鉑(Paraplatin)；順鉑(CDDP；Platinol)；替  
莫唑胺(Temodar)；噻替派(Thioplex)；苯達莫司汀  
(Treanda)；或鏈脲佐菌素(Zanosar)。

【0367】示例性的合適的蔥環黴素包括但不限於多柔  
比星(阿黴素)；多柔比星脂質體(Doxil)；米托蔥醌  
(Novantrone)；博萊黴素(Blenoxane)；柔紅黴素  
(Cerubidine)；柔紅黴素脂質體(DaunoXome)；放線菌素  
(Cosmegen)；表柔比星(Ellence)；伊達比星(Idamycin)；  
普卡黴素(Mithracin)；絲裂黴素(Mutamycin)；噴司他丁

(Nipent)；或戊柔比星(Valstar)。

【0368】 示例性的抗代謝物包括但不限於氟尿嘧啶(Adrucil)；卡培他濱(希羅達)；脛基脲(Hydra)；巯基嘌呤(Purinethol)；培美曲塞(Alimta)；氟達拉濱(Fludara)；尼拉賓(Arranon)；克拉屈濱(Cladribine Novaplus)；氯法拉濱(Clolar)；阿糖胞苷(Cytosar-U)；地西他濱(Dacogen)；阿糖胞苷脂質體(DepoCyt)；脛基脲(Droxia)；普拉曲沙(Folotyn)；氟尿苷(FUDR)；吉西他濱(Gemzar)；克拉屈濱(Leustatin)；氟達拉濱(Oforta)；甲氨蝶呤(MTX；Rheumatrex)；甲氨蝶呤(Trexall)；硫鳥嘌呤(Tabloid)；TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

【0369】 示例性的解毒劑包括但不限於氮磷汀(Ethyol)或美司鈉(Mesnex)。

【0370】 示例性的干擾素包括但不限於干擾素 $\alpha$ -2b(內含子A)或干擾素 $\alpha$ -2a(Roferon-A)。

【0371】 示例性多克隆或單克隆抗體包括但不限於曲妥珠單抗(赫賽汀)；奧法木單抗(Arzerra)；貝伐單抗(阿瓦斯汀)；利妥昔單抗(Rituxan)；西妥昔單抗(Erbitux)；帕尼單抗(Vectibix)；托西莫單抗/碘-131托西莫單抗(Bexxar)；阿侖珠單抗(Campath)；替伊莫單抗(Zevalin；In-111；Y-90 Zevalin)；吉妥珠單抗(Mylotarg)；依庫珠單抗(Soliris)或地舒單抗。

【0372】 示例性EGFR抑制劑包括但不限於吉非替尼(易瑞沙)；拉帕替尼(Tykerb)；西妥昔單抗(Erbitux)；厄

洛替尼(特羅凱)；帕尼單抗(Vectibix)；PKI-166；卡紐替尼(CI-1033)；馬妥珠單抗(EMD 72000)或EKB-569。

【0373】 示例性HER2抑制劑包括但不限於曲妥珠單抗(赫賽汀)；拉帕替尼(Tykerb)或AC-480。

【0374】 組蛋白脫乙酰酶抑制劑包括但不限於伏立諾他(Zolinza)。

【0375】 示例性激素包括但不限於他莫昔芬(Soltamox；Nolvadex)；雷洛昔芬(Evista)；甲地孕酮(Megace)；亮丙瑞林(Lupron；Lupron Depot；Eligard；Viadur)；氟維司群(Faslodex)；來曲唑(Femara)；曲普瑞林(Trelstar LA；Trelstar Depot)；依西美坦(Aromasin)；戈舍瑞林(Zoladex)；比卡魯胺(Casodex)；阿那曲唑(Arimidex)；氟甲睾酮(Androxy；Halotestin)；甲脛孕酮(Provera；Depo-Provera)；雌莫司汀(Emcyt)；氟他胺(Eulexin)；托瑞米芬(Fareston)；地加瑞克(Firmagon)；尼魯米特(Nilandron)；阿巴瑞克(Plenaxis)；或睾內酯(Teslac)。

【0376】 示例性的有絲分裂抑制劑包括但不限於紫杉醇(紫杉醇；Onxol；Abraxane)；多西紫杉醇(Taxotere)；長春新鹼(安可平；Vincasar PFS)；長春鹼(Velban)；依託泊苷(Toposar；Etopophos；VePesid)；替尼泊苷(Vumon)；伊沙匹隆(Ixempra)；諾考達唑；埃博黴素；長春瑞濱(Navelbine)；喜樹鹼(CPT)；伊立替康(Camptosar)；拓撲替康(Hycamtin)；安吡啶或片螺素

D(LAM-D)。

【0377】 示例性MTOR抑制劑包括但不限於依維莫司(Afinitor)或替西羅莫司(Torisel)；雷帕嗚、地磷莫司；或AP23573。

【0378】 示例性的多激酶抑制劑包括但不限於索拉非尼(Nexavar)；舒尼替尼(Sutent)；BIBW 2992；E7080；Zd6474；PKC-412；莫特塞尼；或AP24534。

【0379】 示例性的絲胺酸/蘇胺酸激酶抑制劑包括但不限於魯伯斯塔(ruboxistaurin)；依立盧/法舒地爾鹽酸鹽；黃酮類抗腫瘤藥；希利昔布(seliciclib)(CYC202；Roscovitine)；SNS-032(BMS-387032)；Pkc412；抑素；KAI-9803；SF1126；VX-680；Azd1152；Arry-142886(AZD-6244)；SCIO-469；GW681323；CC-401；CEP-1347或PD 332991。

【0380】 示例性的酪胺酸激酶抑制劑包括但不限於厄洛替尼(特羅凱)；吉非替尼(易瑞沙)；伊馬替尼(格列衛)；索拉非尼(Nexavar)；舒尼替尼(Sutent)；曲妥珠單抗(赫賽汀)；貝伐單抗(阿瓦斯汀)；利妥昔單抗(Rituxan)；拉帕替尼(Tykerb)；西妥昔單抗(Erbitux)；帕尼單抗(Vectibix)；依維莫司(Afinitor)；阿侖珠單抗(Campath)；吉妥珠單抗(Mylotarg)；坦羅莫司(Torisel)；帕啞帕尼(Votrient)；達沙替尼(Sprycel)；尼祿替尼(Tasigna)；瓦他拉尼(Ptk787；ZK222584)；CEP-701；SU5614；MLN518；XL999；VX-322；Azd0530；BMS-354825；

SKI-606 CP-690 ; AG-490 ; WHI-P154 ; WHI-P131 ; AC-220 ; 或 AMG888 。

【0381】 示例性 VEGF/VEGFR 抑制劑包括但不限於貝伐單抗 (Avastin)、索拉非尼 (Nexavar)、舒尼替尼 (Sutent)、雷珠單抗、培加他尼或凡德替尼。

【0382】 示例性微管靶向藥物包括但不限於紫杉醇、多西紫杉醇、長春新鹼、長春鹼、諾考達唑、埃坡黴素及長春瑞濱。

【0383】 示例性拓撲異構酶毒藥包括但不限於替尼泊苷、依託泊苷、阿黴素、喜樹鹼、柔紅黴素、放線菌素、米托蒽醌、安吡啶、表柔比星及伊達比星。

【0384】 示例性的紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限於紫杉醇及多西紫杉醇。

【0385】 示例性免疫檢查點抑制劑包括程式性細胞死亡 1 (PD-1)、及 CD274 分子 (PD-L1) 抑制劑。示例性的 PD-1 抑制劑包括派姆單抗、納武單抗及塞米匹單抗 (cemiplimab)。PD-1 抑制劑的進一步實例包括瑞替凡利單抗、斯帕他珠單抗、卡瑞利珠單抗、替雷利珠單抗、特瑞普利單抗及多斯塔利單抗。示例性的 PD-L1 抑制劑包括阿替珠單抗 (atezolizumab)、阿維魯單抗、及德瓦魯單抗。PD-1 抑制劑的進一步實例包括依法利珠單抗 (enfavolimab)。

【0386】 示例性的鉑系抗腫瘤劑包括順鉑及卡鉑。

【0387】 示例性的細胞週期蛋白依賴性激酶 (CDK) 抑

制劑包括玻瑪西尼，帕博西尼及瑞博西尼。

【0388】 示例性的聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制劑包括他拉唑帕尼、奧拉帕尼、魯卡帕尼、尼拉帕尼及維利帕尼。

【0389】 示例性的普遍化學治療劑、抗腫瘤、抗增生劑包括但不限於：六甲蜜胺(Hexalen)；異維A酸(Accutane；Amnesteem、Claravis、Sotret)；維甲酸(Vesanoid)；阿紮胞苷(Vidaza)；硼替佐米(Velcade)天冬醯胺酶(Elspar)；左旋咪唑(Ergamisol)；米托坦(Lysodren)；丙卡巴肼(Matulane)；培天冬酶(Oncaspar)；地尼白介素-毒素連接物(Ontak)；卞菲爾鈉(Photofrin)；阿地白介素(Proleukin)；來那度胺(Revlimid)；貝沙羅汀(Targretin)；沙利度胺(Thalomid)；坦羅莫司(Torisel)；三氧化二砷(Trisenox)；維替泊芬(Visudyne)；含羞草鹼(Leucenol)；(1M替加氟-0.4M 5-氯-2,4-二羥基嘧啶-1M氧羧酸鉀)及洛伐他汀。

【0390】 小分子抑制劑是指因為它們小而可用於靶向癌細胞所表現的胞外及胞內蛋白的藥物。小分子抑制劑靶向絲胺酸/蘇胺酸/酪胺酸激酶、基質金屬蛋白酶(MMP)、熱休克蛋白(HSP)、蛋白酶體及其他的在訊號傳導路徑中扮演角色的蛋白。示例性小分子抑制劑包括阿西替尼、厄洛替尼、伊馬替尼、吉非替尼、舒尼替尼、拉帕替尼、諾利替尼、卡博替尼、克里佐替尼、索拉非尼、維莫非尼、曲美替尼、依維莫司、替米索莫司、魯索利替尼、硼替佐

米、帕啞帕尼、魯佐替尼、凡德替尼、博舒替尼、卡博替尼、波納替尼、瑞戈非尼、依魯替尼、曲美替尼、哌立福辛、巴蒂司他、新伐司他、普利馬司他、瑞比司他、加內特斯比、馬馬司他、奧巴托克、納維托克及卡非佐米。

**【0391】** 在一些具體例中，提供組合治療方式，其中另外的治療劑是細胞因子，例如G-CSF(粒細胞集落刺激因子)。

**【0392】** 在一些具體例中，本文提供的醫藥組成物可以與放射療法組合投予。放射療法還可以與本文提供的醫藥組成物及本文的另一種化學治療劑組合投予，作為多藥物療法的一部分。在另一態樣中，本文提供的醫藥組成物可以與標準化學療法組合投予，例如但不限於CMF(環磷醯胺、甲氨蝶呤及5-氟尿嘧啶)、CAF(環磷醯胺、阿黴素及5-氟尿嘧啶)、AC(阿黴素及環磷醯胺)、FEC(5-氟尿嘧啶、表柔比星及環磷醯胺)、ACT或ATC(阿黴素、環磷醯胺及紫杉醇)、利妥昔單抗、希羅達(卡培他濱)、順鉑(CDDP)、卡鉑、TS-1(替加氟、吉莫斯特及奧替拉西鉀的莫耳比為1:0.4:1)、喜樹鹼-11(CPT-11、伊立替康或Camptosar™)、CHOP(環磷醯胺、羥基柔紅黴素、安可平及潑尼松或潑尼松龍)、R-CHOP(利妥昔單抗、環磷醯胺、羥基柔紅黴素、安可平、潑尼松或潑尼松龍)、或CMFP(環磷醯胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶及潑尼松)。

**【0393】** 在一些較佳的具體例中，本文提供的醫藥組成物可以與酶(諸如受體或非受體激酶)的抑制劑一起投

予。受體及非受體激酶是例如酪胺酸激酶或絲胺酸/蘇胺酸激酶。本文描述的激酶抑制劑是小分子、多核酸、多肽、或抗體。

【0394】 示例性激酶抑制劑包括但不限於貝伐單抗(靶向 VEGF)、BIBW 2992(靶向 EGFR 及 Erb2)、西妥昔單抗/愛必妥(靶向 Erb1)、伊馬替尼/格列衛(靶向 Bcr-Abl)、曲妥珠單抗(靶向 Erb2)、吉非替尼/易瑞沙(靶向 EGFR)、蘭尼單抗(靶向 VEGF)、培加他尼(靶向 VEGF)、厄洛替尼/塔西法(靶向 Erb1)、尼洛替尼(靶向 Bcr-Abl)、拉帕替尼(靶向 Erb1 及 Erb2/Her2)、GW-572016/拉帕替尼二甲苯磺酸鹽(靶向 HER2/Erb2)、帕尼單抗/Vectibix(靶向 EGFR)、凡德替尼(靶向 RET/VEGFR)、E7080(多個標靶包括 RET 及 VEGFR)、赫賽汀(靶向 HER2/Erb2)、PKI-166(靶向 EGFR)、卡紐替尼/CI-1033(靶向 EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/Sutent(靶向 EGFR 及 FLT3)、馬妥珠單抗/Emd7200(靶向 EGFR)、EKB-569(靶向 EGFR)、Zd6474(靶向 EGFR 及 VEGFR)、PKC-412(靶向 VEGFR 及 FLT3)、瓦他拉尼/Ptk787/ZK222584(靶向 VEGFR)、CEP-701(靶向 FLT3)、SU5614(靶向 FLT3)、MLN518(靶向 FLT3)、XL999(靶向 FLT3)、VX-322(靶向 FLT3)、Azd0530(靶向 SRC)、BMS-354825(靶向 SRC)、SKI-606(靶向 SRC)、CP-690(靶向 JAK)、AG-490(靶向 JAK)、WHI-P154(靶向 JAK)、WHI-P131(靶向 JAK)、索拉非尼/多吉美(靶向 RAF 激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- $\beta$ 、KIT、FLT-

3及RET)、達沙替尼/Sprycel (BCR/ABL及Src)、AC-220(靶向Flt3)、AC-480(靶向所有HER蛋白、「panHER」)、莫特沙尼二磷酸(靶向VEGF1-3、PDGFR及c-kit)、地舒單抗(靶向RANKL、抑制SRC)、AMG888(靶向HER3)及AP24534(多個標靶包括Flt3)。

【0395】在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係與過繼細胞療法組合投予。在一些具體例中，該過繼細胞療法是嵌合抗原受體T細胞(CAR T)、或CAR NK細胞療法。

### 給藥及投予

【0396】在一些具體例中，該方法包含投予雙互補位5T4抗體-藥物共軛體。在一些具體例中，該抗5T4抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天、每10天、每11天、每12天、每13天、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每7周、每8周、每9周、每10周、每11周、每12周、每13周、每2個月、每3個月或每4個月向個體投予。

【0397】在一些具體例中，該抗5T4抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每天、每2天、每3天、每4天、每5天、每6天、每7天、每8天、每9天、每10天、每二周、每三周或每月向個體投予。

【0398】在一些具體例中，該抗5T4抗體-藥物共軛體

或包含彼之醫藥組成物係每天一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每二天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每三天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每四天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每五天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每六天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每七天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每八天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每九天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每十天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每十一天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每十二天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每十三天向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每二周向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每三周向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之組成物係每月向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每年二或更多次向個體投予。在一些具體例

中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每二年二或更多次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每二或更多年二或更多次向個體投予。

**【0399】** 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每7至14天一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每10至20天一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每5至15天一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每15至30天一次向個體投予。

**【0400】** 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每36小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每48小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每60小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每72小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每84小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每96小時至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每5天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成

物係每6天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每7天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每8至10天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每10至12天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每12至15天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每15至25天至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每20至30天至少一次向個體投予。

**【0401】** 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每1個月至少一次、每2個月至少一次、每3個月至少一次、每4個月至少一次、或每6個月至少一次向個體投予。在一個具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物的劑量係每6至12個月至少一次向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每季向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每天、每周、每二周、每月或每年向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係一天、一周、一月或一年一次、二次、或更多次向個體投予。在另一具體例中，該劑量係每二、三、四、或至少五年投予一次。

【0402】 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物的投予包含給藥假期。例如，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係每三天向個體投予，接著一周、二周、三周或一個月不投予，接著恢復給藥。本技術領域具有通常知識者將理解該給藥假期是示例性的。其他持續時間及頻率的給藥假期被認為是在本揭露的範圍內。

【0403】 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或醫藥組成物係投予至少一周、至少二周、至少三周、至少4周、至少5周、至少6周、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少14個月、至少16個月、至少18個月、至少20個月、至少22個月、至少2年、至少2.5年或至少3年。

【0404】 在一些具體例中，該抗5T4抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至50.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至30  $\text{mg}/\text{kg}$ 、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至20  $\text{mg}/\text{kg}$ 、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至1.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、0.01  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至50  $\text{mg}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至30  $\text{mg}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至20  $\text{mg}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  to 10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至1.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至50.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至30  $\text{mg}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至20  $\text{mg}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至10  $\text{mg}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至1.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至50.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至30  $\text{mg}/\text{kg}$ 、20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至20  $\text{mg}/\text{kg}$ 、20

$\mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $10\text{ mg kg}$ 、 $20\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $1.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $20\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $50.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $30\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $10\ \text{mg kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $5.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $4.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $3.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $2.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $1.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $50\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $50.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $30\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $10\ \text{mg kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $5.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $4.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $3.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $2.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $100\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $1.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $50.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $30\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $10\ \text{mg kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $5.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $4.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $3.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $2.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $50.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $30\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $3\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $10\ \text{mg kg}$ 、 $3\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $5.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $50.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $30\ \text{mg}/\text{kg}$ 、 $5\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 、或  $5\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $10\ \text{mg kg}$ 的劑量投予。

【0405】在一些具體例中，該抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以  $0.01\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $50\ \text{mg}/\text{kg}$ 的劑量投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以  $20\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $20\ \text{mg}/\text{kg}$ 的劑量投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以  $1\ \text{mg}/\text{kg}$ 至  $10.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 的劑量投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以  $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 至  $10.0\ \text{mg}/\text{kg}$ 的劑量投予。

【0406】 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍 10  $\mu\text{g}$  至 5000 mg、10  $\mu\text{g}$  至 4000 mg、10  $\mu\text{g}$  至 3000 mg、10  $\mu\text{g}$  至 2000 mg、10  $\mu\text{g}$  至 1000 mg、10  $\mu\text{g}$  至 750 mg、10  $\mu\text{g}$  至 500 mg、10  $\mu\text{g}$  至 400 mg、10  $\mu\text{g}$  至 300 mg、10  $\mu\text{g}$  至 200 mg、10  $\mu\text{g}$  至 100 mg、100  $\mu\text{g}$  至 50 mg、100  $\mu\text{g}$  至 40 mg、100  $\mu\text{g}$  至 30 mg、100  $\mu\text{g}$  至 20 mg、100  $\mu\text{g}$  至 10 mg、100  $\mu\text{g}$  至 5 mg、100  $\mu\text{g}$  至 4 mg、100  $\mu\text{g}$  至 3 mg、300  $\mu\text{g}$  至 5000 mg、300  $\mu\text{g}$  至 4000 mg、300  $\mu\text{g}$  至 3000 mg、300  $\mu\text{g}$  至 2000 mg、300  $\mu\text{g}$  至 1000 mg、300  $\mu\text{g}$  至 500 mg、300  $\mu\text{g}$  至 400 mg、300  $\mu\text{g}$  至 300 mg、300  $\mu\text{g}$  至 200 mg、300  $\mu\text{g}$  至 100 mg、500  $\mu\text{g}$  至 50 mg、500  $\mu\text{g}$  至 40 mg、500  $\mu\text{g}$  至 30 mg、500  $\mu\text{g}$  至 20 mg、500  $\mu\text{g}$  至 10 mg、500  $\mu\text{g}$  至 5 mg、500  $\mu\text{g}$  至 4 mg、500  $\mu\text{g}$  至 3 mg、500  $\mu\text{g}$  至 2 mg、500  $\mu\text{g}$  至 1 mg、1 mg 至 500 mg、1 mg 至 400 mg、1 mg 至 300 mg、1 mg 至 200 mg、1 mg 至 100 mg、1 mg 至 50 mg、1 mg 至 40 mg、1 mg 至 30 mg、1 mg 至 20 mg、1 mg 至 10 mg、5 mg 至 500 mg、5 mg 至 400 mg、5 mg 至 300 mg、5 mg 至 200 mg、5 mg 至 100 mg、5 mg 至 50 mg、5 mg 至 40 mg、5 mg 至 30 mg、5 mg 至 20 mg、5 mg 至 10 mg、10 mg 至 500 mg、10 mg 至 400 mg、10 mg 至 300 mg、10 mg 至 200 mg、10 mg 至 100 mg、10 mg 至 50 mg、20 mg 至 500 mg、20 mg 至 300 mg、20 mg 至 200 mg、5 mg 至 100 mg、或 20 mg 至 50 mg 的劑量向個體投予。

【0407】 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包

含彼之醫藥組成物係以範圍0.05  $\mu\text{g}$ 至5,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍1 mg至3,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍10 mg至2,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍1.0  $\mu\text{g}$ 至1,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍50  $\mu\text{g}$ 至500 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍100  $\mu\text{g}$ 至500 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍100  $\mu\text{g}$ 至100 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍500  $\mu\text{g}$ 至1000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍500  $\mu\text{g}$ 至100 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍1 mg至500 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍1 mg至100 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍的500  $\mu\text{g}$ 至50 mg劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍5 mg至1,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例

中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍100 mg至1,000 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍10 mg至500 mg的劑量向個體投予。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係以範圍10 mg至100 mg的劑量向個體投予。

**【0408】** 在一個具體例中，係向個體投予單一一次性劑量的該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物。在另一個具體例中，係向該個體投予總共二個劑量。在另一個具體例中，係向該個體投予總共二或更多個劑量。在一些具體例中，在單次注射中投予單一劑量。在一些具體例中，在多次注射中，例如在1、2、3、4或更多次注射中，投予單一劑量。

**【0409】** 在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物係藉由靜脈內、動脈內、皮下、腫瘤內或肌肉注射液體製劑來投予。在一些具體例中，液體製劑包括溶液、懸浮液、分散液、乳液、油及諸如此類。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或醫藥組成物係靜脈內投予，並因此調配為適合靜脈內投予的形式。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或醫藥組成物係動脈內投予，並因此調配為適合動脈內內投予的形式。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或醫藥組成物係皮下投予，並因此調配為適合皮下投予的形式。在一些具體例中，該抗體-藥物共軛體或醫藥組成物係腫瘤內投予，並因此調配為

適合腫瘤內投予的形式。

【0410】在一些具體例中，用於本文所揭露方法的組成物包含溶液或乳液，其在一些具體例中是意圖用於靜脈內或皮下投予之包含安全且有效量的本文所揭露的化合物及視需要的其他化合物的水溶液或乳液。

【0411】在一些具體例中，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會增加個體中癌細胞的5T4受體細胞內化。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會降低個體中癌細胞的活力。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會降低癌細胞的活力。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會減少個體的腫瘤生長。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會增加個體的存活。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會減少癌症的徵兆或症狀。替代地或額外地，投予本文所述的抗體-藥物共軛體或包含彼之醫藥組成物會減少腫瘤體積、腫瘤數量、減慢腫瘤生長速率、或其組合。

## 試劑盒及製造物

【0412】本揭露進一步提供試劑盒，其包含用於預防、治療或延遲個體的癌症之本揭露的抗5T4抗原結合結構域、抗5T4抗體、及抗體-藥物共軛體或包含彼等之醫藥

組成物，其中該試劑盒包含一或多個劑量的醫藥組成物及如何使用該醫藥製劑或組成物的書面說明。

【0413】本揭露進一步提供試劑盒，其包含編碼本揭露的抗5T4抗體之多核苷酸及載體。

【0414】本揭露進一步提供試劑盒，其包含本揭露之靶向5T4的受體。

【0415】在一些具體例中，該試劑盒包含注射器、小瓶標籤、及/或如何使用該醫藥製劑或組成物的書面說明。

【0416】在本揭露之試劑盒的一些具體例中，組成物的各式構成分拿到時就是已預先測量及/或預先包裝及/或隨時可供使用而無須額外的測量等。本發明亦視需要地包含用於進行/使用本發明的方法及/或組成物的試劑盒。特別地，這些試劑盒視需要地包括，例如，適當的抗體-藥物共軛體(及視需要地如上文所述用於進行組合治療的額外試劑)。額外地，此類試劑盒亦可包含適當的賦形劑(例如，醫藥上可接受的賦形劑)，用於進行本發明的治療性及/或預防性治療。此類試劑盒視需要地含有用於組裝及/或使用本發明組成物的其他組分，包括但不限於例如稀釋劑等。

【0417】本文的組成物視需要地包裝以包括用於進行本發明方法或用於使用本發明組成物的所有(或幾乎所有)必須組成分(視需要地包括例如使用本發明方法/組成物的書面說明)。例如，試劑盒可視需要地包括諸如，例如緩

衝劑、試劑、血清蛋白、抗體、受質等的組分。在預包裝試劑的情況下，試劑盒視需要地包括預先測量或預先劑量的量，該量隨時可供併入到方法中而無須測量，例如，預先測量的流體等分試樣、或預先稱重的或預先測量的固體試劑，其可由試劑盒的最終用戶容易地重構。

**【0418】** 此類試劑盒亦典型地包括用於進行本發明方法及/或使用本發明組成物的適當書面說明。在一些具體例中，試劑盒/包裝的組分以穩定的形式提供，以防止在長期儲存期間的降解或其他損失，例如由於洩漏所致。許多穩定工序/試劑廣泛用於待儲存的試劑及諸如此類，例如納入化學穩定劑(即酶抑制劑、殺微生物劑/抑菌劑、抗凝血劑)。

**【0419】** 給出以下實施例是為了更全面地說明本發明的較佳具體例。然而，它們絕不應被解構為限制本發明的廣泛範圍。

## 實施例

### 實施例 1：用於實施例 2 至 3 的方法

#### 細胞培養

**【0420】** 將以 5T4 轉染的人胚胎腎 293 (HEK293) 細胞株及人前列腺癌細胞株 DU145 維持在補充有 10% 熱滅活胎牛血清 (FBS) 的 EMEM 培養基中。將人乳癌細胞株 T-47D 維持在補充有 10% 熱滅活 FBS 及 0.01 mg/mL 人重組胰島素 (Gibco) 的 RPMI-1640 培養基中。將人乳癌細胞株 MCF-7 維

持在補充有 10% 熱滅活 FBS 及 0.01mg/mL 人重組胰島素 (Gibco) 的 EMEM 培養基中。所有癌細胞株在 1% 抗生素青黴素-鏈黴素存在下以及在 5% CO<sub>2</sub> 濕潤氣氛且 37°C 溫度下培養。

### 表位結合

【0421】為了查驗抗 5T4 雙特異性抗體-藥物共軛體親本單特異性抗體的表位結合，使用 Biacore™ 8K 系統 (Cytiva™) 進行表面電漿子共振 (SPR) 結合實驗。HBS-EP+ 緩衝劑 (10 mM HEPES、150 mM NaCl、3 mM EDTA 及 0.05% v/v 界面活性劑 P20) 用作為運行緩衝劑。使用胺偶合試劑盒 (Cytiva)，將來自小鼠抗體捕獲試劑盒 (Cytiva) 的抗小鼠 IgG 抗體偶合在 CM5 感測器晶片上的活性流動池中，但讓參考池為空白。作為第一步驟，將小鼠單特異性抗體 Ab1 或 Ab2 注射到所有實驗通道的二種池上。第二，將測試物 5T4 或緩衝劑注射到對應通道上的二種池上。第三，將人源化單特異性抗體 Ab1 或 Ab2、或緩衝劑注射到所有實驗通道上的二種池上。於各結合週期後，感測器晶片以 10 mM 甘胺酸-HCl，pH 1.7 再生。記錄實時 SPR 訊號 (RU) 並對時間繪圖以產生結合感測圖。使用 Biacore 8K 評估軟體疊加來自多個通道的感測圖。

### 標靶結合測定法

【0422】藉由 Biacore 動力學實驗，使用 Biacore 8K

(Cytiva)上的蛋白A感測器晶片，使用HBS-EP+作為運行緩衝劑，來測量抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體單特異性及雙特異性抗體對5T4的結合親和力。抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體抗體在蛋白A感測器晶片的活性池上被捕獲至約100個共振單位(RU)的標靶水平。以HBS-EP+緩衝劑將5T4蛋白連續稀釋至10、5、2.5、1.25及0.625 nM，並以30  $\mu$ L/分鐘(min)的流速注射到活性池及參考池二種池的表面。在各結合週期後，感測器晶片以pH1.5的甘胺酸溶液再生。從結合訊號中減去來自參考表面與緩衝劑空白注射合力下的訊號，以校正非特異性結合及注射偽影。使用Biacore 8K評估軟體將校正後的實驗訊號全域擬合到1:1結合模型，以提取動力學常數，包括締合速率常數( $k_a$ )、解離速率常數( $k_d$ )及平衡解離常數(KD)。

### *Fc $\gamma$ R結合活性*

【0423】抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體的Fc區中的位點突變(L234F及S239C)被設計來減輕可能由抗體效應子功能引起的潛在副作用。為了確認該等突變具有減少Fc受體結合活性的意圖效果，藉由Biacore測定法評估帶有Fc突變的抗5T4雙特異性抗體與一系列Fc受體之間的親和力。總共分析了5種Fc受體，包括Fc $\gamma$ RI(Abcam)、Fc $\gamma$ RIIa、Fc $\gamma$ RIIb、Fc $\gamma$ RIIIa(158V)、及Fc $\gamma$ RIIIb(Sino Biological)。將一種沒有Fc突變的親本抗5T4抗體(Ab1)用作FcR結合的陽性對照。SPR動力學實驗在Biacore 8K系統(GE

Healthcare)上進行，使用HBS-EP+作為運行緩衝劑。抗體被捕獲在蛋白A感測器晶片(Cytiva)的活性流動池中。各配體的捕獲水平維持在50至100RU之間。針對動力學分析，將各受體連續稀釋到6個不同的濃度(範圍從0.41 nM至100 nM)，並將連續稀釋液依序注射到各單一通道中的參考流動池及活性流動池二種池上。在各結合週期後，感測器晶片以甘胺酸溶液，pH 1.5再生。所得感測圖用一對一結合模型擬合，以使用Biacore 8K評估軟體提取動力學常數。

### 內化測定法

【0424】表現5T4的癌細胞(DU145、PANC-1、T-47D、MCF7及5T4轉染的HEK293細胞-克隆3G9及4F2)用抗體(各抗體10 µg/ml)在冰上孵育1小時，然後洗滌以移除未結合的抗體。將一管分裝細胞留在冰上，而其餘者在37°C下孵育不同的時間段，然後用抗人IgG Fc之FITC打標籤兔抗體(Invitrogen®)染色。將細胞在2%多聚甲醛中固定過夜，並以流式細胞儀及FlowJo®軟體分析。在減去衍生自未處理對照的MFI背景值後，將各時間點的受體-抗體複合物內化作為37°C下相對於冰上的平均螢光強度(MFI)損失百分比來計算。

### 活體外細胞毒性測定法

【0425】在96孔平底板中，將人癌細胞株AGS、DU145、T-47D、MCF-7及5T4轉染的HEK293(HEK293-

5T4)細胞，每孔以每80  $\mu\text{L}$ 有1,000至10,000個細胞的密度接種，該密度取決於各細胞株的生長動力學。使用培養基以逐步1:4連續稀釋序列，以5x工作濃度製備抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體或對照物，然後以20  $\mu\text{L}$ /孔添加到細胞中，三重複。細胞在37°C/5%  $\text{CO}_2$ 下培養72天。根據製造商的書面說明，使用Cell Titer-Glo 2.0發光活力測定法(Promega®)確定細胞活力。使用GraphPad Prism®軟體分析數據，並作為相對於未處理對照的活力百分比或生長抑制百分比來呈現。使用公式： $1 - (\text{RLUT} - \text{RLU0}) / (\text{RLUU} - \text{RLU0})$ 來計算生長抑制。RLU：相對光單位；RLU0：處理前初始細胞接種的RLU；RLUT：實驗結束時處理組的RLU。RLUU：實驗結束時未處理對照的RLU。

#### 酶聯免疫吸附測定法 (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ; ELISA*)

【0426】簡言之，將來自人、非人靈長動物(食蟹猴/恆河猴)、小鼠及大鼠(Sino biologics及Biorbyt)的2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 重組5T4塗佈在高蛋白結合96孔ELISA板上。將板用在磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中的2%牛血清白蛋白(BSA)封阻過夜。繪製範圍25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ –12.5ng/mL的雙特異性抗體稀釋曲線。結合的雙特異性抗體係用抗人IgG–HRP (1:10,000)及TMB(BD biosciences)檢測。在iD5讀板器(Molecular Devices)上，於450 nM讀取顯影的TMB訊號。

### 藉由細胞活體外檢測5T4

【0427】簡言之，將所選的細胞在有或沒有抗5T4人源化抗體Ab1下孵育，接著用FITC-共軛的抗人IgG抗體檢測。抗5T4一抗(h)Ab1對細胞表面5T4的標靶特異性結合係用FITC-共軛的抗人IgG二抗檢測，並且以流式細胞儀確定的平均螢光強度(MFI)顯示在圖9A至9L。將僅以二抗染色(不存在一抗下)者作為陰性對照，而用於背景訊號。

### 活體內腫瘤生長模型

【0428】小鼠被植入人CDX腫瘤，然後用5T4雙互補位抗體、與單甲基耳抑素E(MMAE)共軛的同型對照抗體或模擬PBS處理來處理。將植入了60天雌激素顆粒的雌性nu/nu小鼠(僅圖13C)植入3百萬個已與基質膠以50/50混合的CDX癌細胞。將帶有至少150 mm腫瘤且腫瘤體積連續三次增加的小鼠隨機分到處理組中。以所示劑量的5T4雙互補位抗體或相關對照QD4x4(圖13A及14A)或QD7x2(圖14B及14C)處理動物。每3天用卡尺測量腫瘤。繪製侵襲性H1975腫瘤模型的存活曲線(圖13B)。

### 實施例2：5T4雙特異性抗體介導之改善的細胞毒性及內化非重疊表位結合測定法(SPR)

【0429】為了確認所選的單特異性抗體編號1及2的非重疊表位結合，進行基於表面電漿子共振(SPR)技術的結合測定法。簡言之，將小鼠抗體編號1((m)Ab1)或小鼠抗

體編號2((m)Ab2))捕獲在固定有抗小鼠IgG抗體的感測器晶片上(「小鼠抗體載入」)，接著注射5T4(「小鼠抗體結合」)，然後人源化抗體編號1((h)Ab1)或人源化抗體編號2((h)Ab2)(「5T4結合」)。上面的實施例1中提供了詳細的方法。只有當5T4上的對應表位未被小鼠抗體(被抗小鼠IgG抗體捕獲)佔據時，人源化抗體(未被抗小鼠IgG抗體捕獲)才會與5T4結合。

**【0430】**如圖3A至3C所示，可以透過小鼠抗體載入步驟中所有4條曲線上訊號的增加來可視化小鼠抗體在感測器晶片上的附著。載入表位不匹配的人源化抗體會在小鼠抗體結合及5T4結合步驟中產生顯著的應答(圖3A中的藍色曲線及圖3B中的紅色曲線，實心箭頭)，而確認二種單特異性抗體Ab1及Ab2的非重疊表位結合。相反地，載入表位匹配的人源化抗體會僅在小鼠抗體結合步驟而不在5T4結合步驟產生顯著應答(圖3A中的紅色曲線及圖3B中的藍色曲線，空心箭頭)，而指示在表位匹配的小鼠抗體及人源化抗體之間的結合競爭。

**【0431】**這些數據證明所選的單特異性抗體Ab1及Ab2辨認5T4上的非重疊表位，並且適合用於構築本揭露的5T4雙互補位抗體。

### 雙特異性抗體與5T4的結合親和力

**【0432】**如圖4A至4E所示，人源化單特異性抗體(h)Ab1及(h)Ab2(圖4A至4B)的平衡解離常數(KD)及以及雙

特異性抗體(BsAb) Bs3-HL (SEQ ID NO: 100、SEQ ID NO: 101)及Bs3-HL-FCA(圖4C至4D):101)的平衡解離常數(KD)分別為 $1.98 \times 10^{-10}$  M、 $3.2 \times 10^{-10}$  M、 $7.42 \times 10^{-11}$  M及 $7.75 \times 10^{-10}$  M(總結於圖4E)。使用實施例1中所述的方法產生此數據。這些數據指示，與親本單特異性抗體相比，抗5T4雙特異性抗體具有整體相似之與5T4的結合親和力。因此，雙特異性抗體(BsAb)的構築及Fc區中位點突變(L234F、S239C及N434A，縮寫為FCA)的引入不會顯著改變抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體的結合特性。

#### *雙特異性抗體與來自多個物種的5T4的結合親和力*

【0433】為了確定用於評估示例性雙特異性抗體的相關動物模型物種，使來自各式物種的5T4(與人5T4的一致性百分比如圖5所示)，在ELISA測定法中評估雙特異性抗體結合來自該等物種的5T4蛋白的能力，如圖6所示。示例性雙特異性抗體與人及非人靈長動物5T4蛋白結合。然而，沒有檢測到與小鼠或大鼠5T4的結合。雙特異性抗體與來自各式物種的5T4的表面電漿子共振結合顯示於圖7A至7D。

#### *Fc位點突變對示例性雙特異性抗體與Fc $\gamma$ 受體結合的影響*

【0434】Bs3-HL雙互補位抗體的Fc區中的位點突變(L234F、S239C及N434A)被設計來減輕由抗體效應子功能引起的潛在副作用。為了確認該等突變已減少Fc受體結合

活性，藉由 Biacore® 測定法評估帶有 FcA 突變的 BsAb(Bs3-HL-FcA)與選擇 Fc $\gamma$ 受體 (Fc $\gamma$ R)之間的親和力。如圖 8 所總結的，與沒有 Fc 突變的 BsAb 相比，動力學地衍生的 BsAb 與 Fc $\gamma$ RI 結合的 KD 值顯示於親和力的 10 倍減少。Fc 突變導致與 Fc $\gamma$ RIIIa 的結合喪失，從而防止潛在不想要的相互作用及免疫介導的副作用。

【0435】為了鑑別用於活體外及活體內實驗的 5T4 陰性及 5T4 陽性癌細胞株，使用流式細胞儀確定細胞表面 5T4 表現水平。

【0436】如圖 9A 至 9L 所示，針對 5T4，發現胃癌細胞株 (AGS) 及肝癌細胞株 (HepG2) 呈陰性 (或幾乎陰性)，並且來自 5T4 轉染的 HEK293 細胞的三種不同的穩定克隆 (HEK293-5T4，克隆 3G9、4F2 及 5C10) 顯示出不同水平的 5T4 表現。另外，5T4 陽性癌細胞顯示變化的 5T4 表現水平，普遍低於 5T4 轉染的細胞株的那些表現水平。這些細胞株包括大腸直腸癌 (LoVo)、胃癌 (NCI-N87)、肺癌 (A549)、前列腺癌 (DU145)、胰腺癌 (PANC-1) 及二種乳腺癌 (T-47D 及 MCF7) 細胞株。

#### 雙特異性抗體增強 5T4 內化

【0437】為了查驗示例性雙特異性抗體是否可誘導增強的 5T4 內化，用 BsAb 以及親本單特異性抗體，處理表現 5T4 的癌細胞株 DU145、PANC-1、T-47D、MCF7 及 5T4 轉染的 HEK293 細胞 (克隆 3G9 及 4F2)，然後以流式細胞儀測

量5T4的細胞表面水平。將基於流式細胞儀的活體外內化測定法用於確定不同抗體進入表現不同水平5T4的癌細胞的相對內化率。

【0438】如圖10A至10F所示，BsAb比任一單特異性抗體引發更快且更高水平的受體內化，並且由BsAb誘導的內化增加的程度在很大程度上受到細胞表面上5T4水平的影響。代表性圖表顯示在前列腺(DU145)(圖10A)、胰臟(PANC-1)(圖10B)、二種乳腺癌(T-47D及MCF7)細胞株(分別為圖10F及圖10C)及5T4轉染的HEK293細胞(克隆3G9及4F2)(分別為圖10D及圖10E)中的平均內化百分比 $\pm$ SEM(n=3)。

#### 示例性雙特異性5T4抗體的細胞毒性活性

【0439】為了評估抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體的活體外細胞毒性活性，選擇一表現不同水平的5T4的人癌細胞株小組，並以如上所述的定量流式細胞儀驗證它們的5T4表現。用Mc-Val-Cit-MMAE作為有效負載，其藥物與抗體之比(DAR)為約4或8(在圖11A至11F及圖12A至12F中指示為cc4或cc8)。使用雙互補位抗體-藥物共軛體(ADC)(Bs3-HL-MMAE-004、Bs3-HL-MMAE-008)、IgG對照ADC(IgG-Ctrl-MMAE-001、IgG-Ctrl-MMAE-008)或游離彈頭MMAE處理細胞，然後查驗細胞活力(圖11A至11F)以及生長抑制(圖12A至12F)。

【0440】圖11A至11F及12A至12F描繪衍生自不同細

胞株的代表性數據，顯示在5T4陰性AGS胃癌細胞(圖11A及12A)中以及在5T4陽性細胞中，包括DU145前列腺癌細胞(圖11B及12B)、T-47D乳癌細胞(圖11C及12D)，MCF7乳癌細胞(圖11D及12C)及5T4轉染的HEK293細胞-克隆3G9(圖11E及12E)及4F2(圖11F及12F)的平均活力百分比 $\pm$ SEM(n=3)(圖11A至11F)及平均生長抑制百分比 $\pm$ SEM(n=3)(圖12A至12F)。雙特異性5T4 ADC顯示對5T4陽性細胞之5T4依賴性及DAR依賴性細胞毒性及生長抑制活性。

【0441】如圖11A至11F及12A至12F所示，抗5T4雙特異性ADC在AGS(針對5T4表現為陰性的癌細胞株)中沒有誘導顯著的細胞死亡或生長抑制。在來自5T4轉染的HEK293細胞的二種不同的穩定克隆(3G9及4F2)中，細胞殺滅活性及生長抑制與細胞表面上的5T4表現水平以及DAR相關。在選定的5T4過表現癌細胞株DU145、T-47D及MCF7中，普遍確認抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體誘導的細胞殺滅活性及生長抑制。這些活體外數據指示，抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體的細胞毒性及生長抑制活性是5T4依賴性及DAR依賴性的，這暗示細胞表面上要求某種水平的5T4來介導足夠的有效負載的細胞內遞送以誘導細胞死亡。

### 實施例3：在多個腫瘤模型中之腫瘤生長抑制及延長的存活期

【0442】圖13A至13B及14A至14C顯示使用免疫受損小鼠的活體內模型的腫瘤生長及小鼠存活圖表，該小鼠植

入人CDX腫瘤，然後用與MMAE共軛的抗5T4雙特異性抗體(BS3構型)處理(1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、5mg/kg或10mg/kg)，與用與MMAE共軛的同型對照抗體或模擬PBS處理相比。抗5T4雙特異性抗體-藥物共軛體處理植入NCI-H1975肺腺癌細胞(圖13A至13B)、MDA-MD-361乳癌細胞(圖14A)、DU145前列腺癌細胞(圖14B)、及A549肺癌細胞(圖14C)的荷瘤小鼠，係在多個腫瘤模型中以劑量依賴性方式導致腫瘤生長減低。如圖13B所示，與對照相比，用抗5T4 ADC處理延長存活機率。

【0443】這些數據顯示本揭露的5T4雙特異性抗體-藥物共軛體可在多個腫瘤模型中抑制腫瘤生長並延長存活。

#### 實施例4：與親本抗體相比，於雙特異性抗體之增加的結合親和力

【0444】在最佳化測定法後，使用Biacore SPR測定法再次評估與親本抗體相比雙特異性抗體與5T4的結合親和力。5T4雙互補位抗體含有衍生自二種辨認不同表位的5T4單克隆抗體((m)Ab1及(m)Ab2)的結合結構域。

【0445】圖15A至15D顯示得自經最佳化Biacore SPR測定法的感測圖。SPR動力學實驗在Biacore 8K系統(GE healthcare)上進行，使用HBS-EP+作為運行緩衝劑。雙特異性5T4-BS3抗體及親本單特異性抗體被捕獲在蛋白A感測器晶片(Cytiva)的活性流動池中。各抗體的捕獲水平維持在50至100RU之間。最高濃度下的最終分析物結合水平

維持在低於 50 RU。針對動力學分析，將重組 5T4 蛋白及其他測試樣本連續稀釋到 6 個不同的濃度，範圍為 0.02 至 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (而不是如實施例 1 及 2 中所述的初始 SPR 實驗中的 5 個稀釋度，範圍為 10 至 0.625 nM)，並將連續稀釋液依序注射到各單一通道中的參考流動池及活性流動池二種池上。在各結合週期後，感測器晶片以甘胺酸溶液 (pH 1.5) 再生。所得感測圖用一對一結合模型擬合，以使用 Biacore 8K 評估軟體提取動力學常數。

【0446】如圖 16 所示，親本 5T4 單特異性抗體 Ab1 及 Ab2 的 KD 經確定分別為 1.43 nM 及 1.34 nM。相反地，雙特異性抗體，在沒有與 MMAE 及有與 MMAE 共軛下，的 KD 經確定分別為 3.63 pM 及 15.9 pM。

【0447】這些數據表明，與它們所衍生自的親本單特異性抗體相比，5T4 雙特異性抗體對 5T4 具有更大的結合親和力。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en" dtdVersion="V1_3"
fileName="896139-Chinese Sequence Listing.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-09-02">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>113110503</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2024-03-21</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>SBTI-005/001WO 332030-2062</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/453,929</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-03-22</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商信立泰生物醫藥公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Salubris Biotherapeutics, Inc.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">墨菲 薩繆爾</InventorName>
  <InventorNameLatin>Samuel L. Murphy</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">Anti-5T4 Antigen Binding Domains, Antibody-
Drug Conjugates and Methods of Use Thereof</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗5 T 4 抗原結合結構域、抗體-藥物共軛體及彼
等之使用方法</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>173</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..10</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>
</ST26SequenceListing>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYSFTDYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <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="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RVSPNNGATNTNQKFKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STMITSYYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFDFSRYWMT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <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="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EINPDSRTINYTPSLKD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</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>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PDHDYNPYYFNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <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="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQSVSTDVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">

```

```

<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="q16">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FASDRYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <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="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQDYSSPPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <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>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RPSQSVSTSSNSYIH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <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="q22">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASNLES</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="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQSWEIPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</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>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSSFGLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSSFGLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFNIKDTYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYSFTGYLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYTFSSYWIE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYTFTHYVIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFSLSTSGVGVD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q38">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSNFGMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSSFGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</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>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYSFTGYIHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYTFSTYWIE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFSLSTSGMGVG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <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="q48">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EINPDSNTINYTPSLKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <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="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISVGSSTIYYADPVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
<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="q52">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIDPADGNTKFDPKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>420</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..420</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIDPADGNTKFDPKFQG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q54">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPGGCSRGAAGDGRRLRLARLALVLLGWVSSSSPTSSASSFSSSAPFLASAVSAQPPLPDQC
PALCECSEAARTVKCVNRNLTEVPTDLPAYVRNLFLTGNQLAVLPAGAFARRPPLAELAALNLSGSRLDEVVRAGAFEHLP
SLRQLDLSHNPLADLSPFAFSGSNASVSAPSPLVELILNHIVPPEDERQNRSEFGMVVAALLAGRALQGLRRLELASNHF
LYLPRDVLALQPSLRHLDSLNSLVSPTYVSRNLTHLESLEHLEDNALKVLHNGTLAELQGLPHIRVFLDNNPWVCDCHM
ADMVTWLKETEVVQKDR LTCAYPEKMRNRVLELNSADLDCDPILPPSLQTSYVFLGIVLALIGAIFLLVLYLNRKGIK
KWMHNIRDACRDHMEGYHYRYEINADPRLTNLSSNSDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <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="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RVNPNNGATVYVYQNFVK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <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="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RVNPNNGGTIYNQNFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RVNPNNGGTIYNQNFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    <INSDQualifier id="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EILPGSGRTNYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <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="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIYPGSGSTYYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HIWWDDVKRYNPALKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGTSTIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
<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=" q68" >
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSGGSNIYYADTVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
<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="q70">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EINPDSRTINYTPPLKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <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="q72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RIDPANGNTKYDPKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <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="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RVNPNNGGTSYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <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="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RVNPNNGGTIYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <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="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EILPGSGRNNYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PDYDYNPYFYFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <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="q82">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SRTYYRSEIDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 42" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</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>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FRRYDYVMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SIMITTYDFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <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="q88">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SIMITTFDFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</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>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GNYGSSPYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGRYGFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q94">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IADGYSAPWFAY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
<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="q96">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SRAYRYEIDH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q98">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WGDSYRYFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PDHEYNPYYFNN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FRRYALVMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 52" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q104">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IADGYYPWFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 53" >
  <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>
  <INSDQualifier id="q106">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSTSRYSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <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>
          <INSDQualifier id="q108">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSVSSSSYNYMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 55" >
  <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>
          <INSDQualifier id="q110">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASESVDSYGNIFMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 56" >
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q112">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASQDVSIDVG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <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="q114">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQDVNTAVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <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>
      <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSTSRNSYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q118">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TASSSVSSSYLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 60" >
<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="q120">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASQDINKYIA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 61" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q122">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSTSSSNSYVH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 62" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q124">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASSSVSFMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <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>
      <INSDQualifier id="q126">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQSVSTSRYSYIH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <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>
          <INSDQualifier id="q128">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASETIDSYGNTFMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 65" >
  <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="q130">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQSVSNDVA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 66" >
  <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="q132">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KASQSVNYDVA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <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="q134">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASTLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 68" >
  <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="q136" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LASNLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LASNLES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WASTRHT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <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="q140">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>STSNLAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <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="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTSTLQP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <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="q144">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NASNLES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
<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="q146">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YASNLEP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
<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="q148">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YVSNRYI</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <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="q150">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YASKRYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <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="q152">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QHSWEIPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <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="q154">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QHSWEIPYT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <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="q156">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQNNEPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <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="q158">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQHYSTPPT</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="q160">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HQYHRSPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q162">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LQCDNLWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQRSGYPPKFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 83" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q166">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LQCDDLWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>31</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..31</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggctacagcttcacagactactacatgcact</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <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="q170">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgagtgtctcccaacaatggagccaccaataccaaccagaagttcaaggat</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>agtaccatgataacgtcctattacttcgactatt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q174">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcttcgacttctcccggatttgatgacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <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="q176">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gagatcaacccccgacgccggaccatcaactacaccacctagcctgaaggac</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 89" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q178">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tgaccagactacaaccctactacttcaactac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q180">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccagccaatcagtcagcaccgatgtagcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 91" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q182">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gcaagcgacaggtacact</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 92" >
  <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="q184">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcaggactattcctctcctcctacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <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="q186">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>cggccttctcagtcctgtccacctcctccaactcctacatccac</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 94" >
  <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="q188">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tacgcctccaacctggaatcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 95" >
  <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="q190">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagcagtcctgggagatccctctgacc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <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="q192">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGRVSPNNGATNTNQ
    KFKDRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSEDTAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q194">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMTWVRQAPGKCLEWVSEINPDSRTINYTP
SLKDRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDHDYNPYYFNWYGQGTTVTSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <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="q196">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSVSVGDRVTITCKASQSVSTDVAWYQQKPGQAPKLLIYFASDRYTGVPDRF
SGSGSGTDFFTTISSLQAEDVAVYYCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 99" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q198">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISPVEAEDTATYYCQSWIPLTFGCGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 100" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>717</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..717</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYIMHWVRQAPGQGLEWMGRVSPNNGATNTNQ
KFKDRVTMTRDTSISTAYMELRSLRSEDTAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS
CDKTHCTPCPAPEFLGGPCVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSGG
GGSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFD FSRYWMTWVRQAPGKCLEWVSEINPDSRTINYP SLKDRFTISRDNAKN
TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARPDHDYNPYYFNWYWGQTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIVLTQSPASLAVSLG
QRATISCRPSQSVSTSSNSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLTISPVEAEDTATYYCQQSW
EIPLTFGCGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <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="q202">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSFLSVSVGDRVTITCKASQSVSTDVAWYQQKPGQAPKLLIYFASDRYTGVPDRF
SGSGSGTDFFTISSLQAEDVAVYYCQQDYSSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q204">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMTWVRQAPGKGLEWVSEINPDSRTINYP
SLKDRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARPDHDYNPYYFNYWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q206">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGV
  PARFSGSGSGTDFLTISPVEAEDTATYYCQQSWEIPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q208">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFSRYWMTWVRQAPGKGLEWVSEINPDSNTINYTP
SLKDRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPDYDYNPYFAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q210">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQHSWEIPLTFGGGKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">

```

```

<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="q212">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGLHWVRQAPGKGLEWVAYISVGSSTIYYAD
PVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSTRYYRSEIDSWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q214">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSSSSYNYMHWYQQKPGQPPKLLIYSASTLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDFATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q216">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNIKDTYMHVVRQAPGQGLEWMGRIDPADGNTKFD
  KFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARFRYDYVMDYWGQGTITVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATITCRASESVDSYGNIFMHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLESGV
PARFSGSGSGTDFLTLSLEAEDFATYYCQQNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <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="q220">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYSFTGYLHWVRQAPGKGLEWMGRVNPNGATVYVYQ
NFKGRVTMTRDKSISTAYMELRSLRSEDVAVYYCVRSIMITTYDFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <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="q222">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIDVGWYQQKPGQAPKLLIYWASTRHTGVPDRF
SGSGSGTDFLTLSLQPEDFATYYCQHHIVPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <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="q224">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYYLHWVRQAPGQCLEWMGRVNPNGGTIYNQ
NFKGRVTMTRDKSISTAYMELRSLRSEDTAVYYCARSIMITTFDFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <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="q226">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVNTAVVWYQKPGQAPELLIYWASTRHTGVPDRF
SGSGSGTDYTLTISSLQAEDFATYYCQGHYSTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q228">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFSSYIEWVRQAPGQGLEWMGEILPGSGRNTYNE
KFKGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGNYGSSPYFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q230">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRNSYMHWYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFATYYCQHSWEIPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q232">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTHYVLSWVRQATGQGLEWIGEIYPGSGSTYYNE
KFKGRVTMTADKSI STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGGRYGFYWGQGT TTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q234">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSASPGERVTLTCTASSSVSSSYLHWYQQKPKGLAPKLLIYSTSNLASGVPAR
FSGSGSGTDYTLTISSELPEDFATYYCHQYHRSPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q236">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVTLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVDWIRQPPGKALEWLAHIWDDVKRYN
  PALKSRLTISKDTSKNQVVLMTNMDPVDTATYYCARIADGYSAPWFAYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q238" >
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLASVGRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPKAPKLLIYYTSTLQPGIPSRF
SGSGSGTDFFTISSLQPEDIATYYCLQCDNLWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122" >
  <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="q240" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSAASGFTFSNFGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGTSTIYYAD
TVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARSRAYRYEIDHWGQGTTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123" >

```

```

<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="q242">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSSSNSYVHWYQQKLGQPPKLLIKNASNLESG
VPARFSGSGSGTDFILNIHPVEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q244">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLAQPGGSRKLSCEASGFTFSSFGMHWVRQPPEKGLEWVAYISSGGSNIYYAD
TVKGRFTISRDNPKNTLSLQMTSLRSED TAMYYCARWGD SYRYFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q246">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA ILSASPGEKVSITCSASSSVSFMHWFQKPGTSPKLWIYSTSNLASGVPARFS
GSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQRSGYPPKFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYSMTWVRQAPGKGLEWIGEINPDSRTINYTP
PLKDKIIISRDNKNTLYLQMNKVRSEDTALYYCARPDHEYNPYYFNNWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q250">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLPVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIHWHYQQKPGQPPKLLIKYASNLEPGV
PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDTATYYCQQSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q252">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRWMTWVRQAPGKGLEWIGEINPDSRTINYP
SLKDKFIISRDNKNTLYLHMSKVRSEDTALYYCARPDHDYNPYYFNWYWGQTTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q254">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRPSQSVSTSSNSYIHWHYQQKPGQPPKLLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLNHPVEEEDTATYYCQQSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</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="q256">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYIHWYQQKPGQSPKLLIKYASNLESGV
PPRFGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q258">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVVKRPEQGLEWIGRIDPANGNTKYDP
KFQGGKATITSDTSSNTAYLQSSLTSEDYAVYYCARFRYALVMDYWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASETIDSYGNTFMHWYHQKPGQPPLL IYLASNLESGV
PARFSGSGSRRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <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="q262">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPDLVKPGASVRI SCKASGYSFTGYLHWVKQSHGESLEWIGRVNPNNGGTSYNQ
KFKGKAILTVDTSNTVYME LRSLTSEDSAVYNCARSTMITSYFFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <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="q264">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SIVMTQTPKFLLVSSGDRVTMTCKASQSVSNDVAWYQQKPGQSPKLLIYYVSNRYIGVPDFR
TGSGYGTDFTFITSTVQAEDLAVYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <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="q266">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPDLVKPGASVRI SCKASGYSFTGYYIHWVKQSHGKSLEWIGRVNPNNGGTIYNQ
KFKGKAILTVDKSSNTASMEYRSLTSEDSAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <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="q268">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQTPKFLLSAGDRVTITCKASQSVNYDVAWYQQKPGQSPKPLIYYASKRYTGVPDRF
TGSGFGTDFTFITINTVQAGDLAIYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q270">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELMKPGASVRI SCKATGYTFSTYWI EWVVRQRP GHGLEWIGEILPGSGRNNYNE
KFKGKATFTADTSSNTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAKGNYGSSPYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q272">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLVVSLGQRATISCRASQSVSTSRNSYMHWYQQKPGQPPKVLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q274">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSGFSLSTSGMGVGVWIRQPSGKGLEWLAHIWDDVKRYN
PALKSRLTISKDTSSSQVFLNIASVDTADTATYYCARIADGYYAPWFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q276">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLASLGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLIIHYTSTLQPDIPSRF
  SGSGSGRDYSFISINLEPEDIATYFCLQCDDLWTFGGGKIEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>2148</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..2148</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q278">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttcagctggtacagagcggagctgaagtcaagaaacctggggcttcagtgaaggtag
ctgcaaagcctctggctacagcttcacagactactacatgcactgggttagacagggcaccaggacaagggcttgagtgga
tgggtcagctgtctccaacaatggagccaccaataccaaccagaagttcaaggatcgtgtcaccatgactcgggatacc
tccatttccactgcctatatggaactgcgctccttgaggagtgaggacacagcagtgactattgcgctaggagtaccat
gataacgtcctattacttcgactattggggccaaggtactctggtgacagtgctctagcgcgtcgacaaagggccccctcg
tgtttctctggctccaagctctaagagcacctctggaggaacagccgctctgggatgtctggtgaaggattacttcct
gagccagtgaccgtgagctggaactctggcgccccgacctccggagtgcatacatttcccgctgtgctgcagtcagcgg
cctgtatagcctgtcttccgtggtgaccgtgcctagctcttcccctgggcacccagacatacatctgcaacgtgaatcaca
agccctccaatacaaaaggtggacaagagagtggagccaaagagctgtgataagaccatacatgcccaccatgtccagct
cctgagttcctgggaggaccttgcgtgttctgtttctccaaagccaaaggacacctgatgatctctcgcacccctga
ggtgacatgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggatccagaggtgaagttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgc
ataatgctaagaccaagcctagggaggagcagtaaacagcacctatcgggtggtgtctgtgctgacagtgctgcaccag
gactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtgagcaataaggccccgccagctccccatcgagaagaccatctctaa
ggccaagggccagcccagagagcctcaggtgtatacactgccccctagccgcgaggagatgaccaagaaccaggtgtctc
tgacctgtctggtgaagggtcttaccatctgacatcgcgtgaggtgggagtcctaatggccagcccagagaacaattat
aagaccacaccaccctgctggactccgatggcagcttcttctgtactccaagctgaccgtggataagagcaggtggca
gcagggaacgtgttttctgcagcgtgatgcacgaggccccgcacgctcattatacacagaaatctctgtccctgagcc
caggcaaggttgagggggatccggcggcggcggcagtggcggaggaggctccgaggtgcagctgctggaatctggcgga
ggattggttcagcctggcggctctctgagactgtcttgtgccgctctggcttcgacttctcccgtattggatgacctg
ggtccgacaggctcctggcaagtgtctggaatgggtgtccgagatcaaccccagacgcccggaccatcaactacacccta
gcctgaaggaccggttcaccatctccagagacaacgccaagaacacctgtacctgcagatgaactccctgagagccgag
gacaccgcccgtgtactactgtgccagacctgaccacgactacaacccctactacttcaactactggggccagggcaccac
cgtgacagtttctagcggcggaggtggaagcggaggcggaggtagtgtggtggcggatctggtggcgggtggatctgata
tcgtgctgaccagctctctgccagcctggctgtttctctgggacagagagccaccatcagctgcccggccttctcagtc
gtgtccacctctccaactcctacatccactgggtatcagcagaagccccggccagcctcctaagctgattaagtaagcctc
caacctggaatccggcgtgccagccagatcttccggctctggctctggcaccgacttcacctgacaatctctcccgtgg
aagctgaggataccgccactactactgccagcagctctgggagatccccctgacctttggctgtggcaccagctggaa
atcaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <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="q280">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgacacagtcaccctcctttctgagtgtgagtgttggggatagagtcaccat
cacatgcaaagccagccaatcagtcagcaccgatgtagcctgggtatcagcagaaaccaggccaagctcccaagctgctga
tctacttcgcaagcgacaggtacactgggtgccagatcggtttctgggtctggatctgggtactgacttcaccttcag
atctccagtctgcaggctgaagatggtgccgtctactactgtcagcaggactattcctctcctcctacctttggaggagg
cactaagctggagataaagcgtacggtggccgctccatccgtgttcattttccaccctccgacgagcagctgaagtccg
gaaccgctagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccaagagaggccaaggtgcagtggaaggtggataacgctctg
cagagcggcaattctcaggagtccgtgaccgagcaggacagcaaggattctacatattccctgagctctaccctgacact
gtccaaggccgattacgagaagcacaaggtgtatgcttgcgaggtgacccatcagggcctgtccagccccgtgacaaaga
gcttcaaccgcgcgagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <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="q282">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttcagctggtacagagcggagctgaagtcaagaaacctggggcttcagtgaaggtag
ctgcaaagcctctggctacagcttcacagactactacatgcactgggtagacaggcaccaggacaagggcttgagtgga
tgggtcagtgctcccaacaatggagccaccaataccaaccagaagttcaaggatcgtgtcaccatgactcgggatacc
tccatttcactgcctatatggaactgcgctccttgaggagtggagacacagcagtgactattgcgctaggagtaccat
gataacgtcctattacttcgactattggggccaaggtactctggtgacagtgcttagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q284">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctgctggaatctggcggaggattggttcagcctggcggctctctgagactgtc
ttgtgccgctctggcttcgacttctcccggatttgatgacctgggtccgacaggctcctggcaagtgtctggaatggg
tgtccgagatcaaccccgacagccggaccatcaactacacccttagcctgaaggaccggttcaccatctccagagacaac
gccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccgtgtactactgtgccagacctgacca
cgactacaaccctactacttcaactactggggccagggcaccaccgtgacagtttctagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>322</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..322</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q286">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gacatcgtgatgacacagtcaccctcctttctgagtgtgagtgtggggatagagtcaccat
cacatgcaaagccagccaatcagtcagcaccgatgtagcctggatcagcagaaaccaggccaagctcccaagctgctga
tctacttcgcaagcgacaggtacactgggtgtgccagatcggtttctgggtctggatctgggtactgacttcacctcag
atctccagctctgcaggctgaagatgtgccgtctactactgtcagcaggactattcctctcctcctacctttggaggagg
cactaagctggagataaagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q288">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gatatcgtgctgaccagtcctctgccagcctggctgtttctctgggacagagagccaccat
cagctgccggccttctcagtcctgtccacctcctccaactcctacatccactgggtatcagcagaagccccggccagcctc
ctaagctgctgattaagtacgcctccaacctggaatccggcgtgccagccagattttccggctctggctctggcaccgac
ttcacctgacaatctctcccgtggaagctgaggataccgccacctactactgccagcagtcctgggagatccctctgac
ctttggctgtggcaccaagctggaatcaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q290">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFLGGPCVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFCFSVMHEALHAHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <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="q292">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>990</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..990</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q294">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcgtcgacaaagggccccctccgtgtttcctctggctccaagctctaagagcacctctggagg
aacagccgctctgggatgtctggtgaaggattacttccctgagccagtgaccgtgagctggaactctggcgccctgacct
ccggagtgcatacatttcccgtgtgctgcagtcagcgccctgtatagcctgtcttccgtggtgaccgtgcctagctct
tcctgggcacccagacatacatctgcaacgtgaatcacaagccctccaatacaaaggtggacaagagagtggagcctaa
gagctgtgataagaccatacatgcccaccatgtccagctcctgagttcctgggaggaccttgcggtgttctgtttctc
caaagccaaaggacaccctgatgatctctcgcacccctgaggtgacatgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggatcca
gaggtgaagtccaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgcctaagaccaagcctagggaggagcagtacaacag
cacctatcgggtggtgtctgtgctgacagtctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaaggtgagca
ataaggccctgccagctcccacgagaagaccatctctaaggccaagggccagcccagagagcctcaggtgtatacactg
cccctagccgagaggatgaccaagaaccaggtgtctctgacctgtctggtgaagggttctacctatctgacatcgc
tgtggagtgggagtccaatggccagcccagagaacaattataagaccacaccaccctgtctggactccgatggcagcttct
ttctgtactccaagctgacctggataagagcaggtggcagcagggcaacgtgttttctgcagcgtgatgcacgaggcc
ctgcagctcattatacacagaaatctctgtccctgagcccaggcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>320</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..320</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q296">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gtacggtggccgctccatccgtgttcattttccaccctccgacgagcagctgaagtccgga
  accgctagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctacccaagagaggccaaggtgcagtggaaggtggataacgctctgca
  gagcggcaattctcaggagtccgtgaccgagcaggacagcaaggattctacatattccctgagctctaccctgacactgt
  ccaaggccgattacgagaagcacaaggtgtatgcttgcgaggtgacccatcagggcctgtccagccccgtgacaaagagc
  ttcaaccgcgcgagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
  <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>
  <INSDQualifier id="q298">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <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="q300">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggtggaggggatccggcggcggcggcagtggtggcggaggaggctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <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="q302">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</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>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q304">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcggaggtggaagcggaggcggaggtagtgggtggcggatctggtggcggatct</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q306">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVKLLSEGGGLVQPGGSLKLSCAASGFDFSRYWMTWVRQAPGKGLEWIGEINPDSNTINYTP
  SLKDKF I ISRDNAKNTLYLQLTKVRSED TGLYYCASPDYDYNPYFAYWGGTPLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q308">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVVTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRYSYMHWYQQKPGQSPKLLIKYASNLESGV
PPRFGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <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="q310">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSRRLSCAASGFTFSSFGLHWVRQSPEKGLEWVAYISVGSSTIYYAD
PVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAIYYCARSRTYYRSEIDSWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q312">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLTIVSLGQRATISCRASQSVSSSSYNYMHWYRQKPGQPPKLLIKSASTLESQV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPYTFGGGKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q314">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNLIKDTYMHVVKQRPEQGLEWIGRIDPADGNTKFD
KFQ GKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDYAVYYCARFRYYDYVMDYWGQGTSTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q316">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGNIFMHWYQQIPGQPPKLLIYLASNLESGV
PARFSGSGSRRTDFTLTIDPVEADDAATYYCQQNEDPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
<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="q318">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKASGYSFTDYIMHWVKQSHGKSLEWIGRVSPNNGATNTNQ
  KFKDKA ILTVDKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVYYCARSTMITSYFFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
<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="q320">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SIVMTQTPKFLVLSAGDRITITCKASQSVSTDVAWYQQKPGQSPKLLIYFASDRYTGVPDRF
TGSGNGTDFTFITTVQAEDLAIYFCQQDYSSPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <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="q322">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPDLVKPGASVRI SCKASGYSFTGYLHWVKQSHGKSLEWIGRVNPNGATVYVYQ
NFKGKAVLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYCVRSIMITTYDFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">

```

```

<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="q324">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVSIDVGWYQKPGQSPKLLIYWASTRHTGVPDRF
TGSGSGTDYTLTISNVQAEDLALYYCQQHHIVPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <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="q326">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPDLVRPGASVKISCKASGYSFTGYLHWVKQSHGKSLEWIGRVNPNNGGTIYNQ
NFKGKAMLNVDKSSTTAYMELRSLTSEDSAVYYCARSIMITTFDFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <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="q328">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITCKASQDVNTAVVWYQQKPGQSPELLIYWASTRHTGVPDRF
SGSGSGTDYTLTISSVQAEDLALYYCQGHYSTPPTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q330">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKATGYTFSSYWIEWVRQRPGHGLEWIGEILPGSGRNTNYNE
KFKGKATFTADTSSNTAYIQLSSLTSEDSAVYYCAKGNYGSSPYFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q332">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASQSVSTSRNSYMHWYQQKPGQPPKVLIKYASNLESGV
PARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDTATYYCQHSWEIPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q334">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYTFTHYVISWVKQRTGQGLEWIGEIYPGSGSTYYNE
KFKGKATLTADKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGGRYGFYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q336">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIVLTQSPA IMSASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQQKPGSSPKLWIYSTSNLASGVPAR
FSGSGSGTSYSLT ISSMEAEDA VTYCHQYHRSPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q338">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPGILQPSQTLSTLTCFSGFSLSSTSGVGVVDWIRQPSGKGLEWLAHIWWDDVKRYN
PALKSRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYCARIADGYSAPWFAYWGQGLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q340">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKGKGPRLLIHYTSTLQPGIPSRF
SGSGSGRDYSFISLNLEPEDIATYYCLQCDNLWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種抗體-藥物共軛體，其包含：

- a. 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；
- b. 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及
- c. 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域。

【請求項2】如請求項1之抗體-藥物共軛體，其中該第一及第二抗原結合結構域獨立地選自由Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、scab、dAb、單結構域重鏈抗體及單結構域輕鏈抗體所組成之群組。

【請求項3】如請求項1之抗體-藥物共軛體，其包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域包含scFv。

【請求項5】如請求項1至4中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該全長IgG抗原結合結構域包含二條重鏈及二條輕鏈。

【請求項6】如請求項1至5中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域包含scFv，且其中該抗體-藥物共軛體包含二個第二抗原結合結構域scFv，該二者皆特異性結合該第二5T4表位。

【請求項7】如請求項2至6中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該 scFv 包含重鏈及輕鏈，且其中：

(a) 該輕鏈的 C 端經由連接子可操作地連接該重鏈的 N 端，或

(b) 該重鏈的 C 端經由連接子可操作地連接該輕鏈的 N 端。

【請求項8】如請求項7之抗體-藥物共軛體，其中該連接子包含 SEQ ID NO: 153 之序列。

【請求項9】如請求項6至8中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域的 N 端可操作地連接包含該第一抗原結合結構域的該全長 IgG 抗體的重鏈的 C 端。

【請求項10】如請求項6至8中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域的 C 端可操作地連接該全長 IgG 抗體的重鏈的 N 端。

【請求項11】如請求項9或10之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域使用連接子可操作地連接該全長 IgG 抗體的該重鏈。

【請求項12】如請求項9至11中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該連接子包含 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列或由該 SEQ ID NO: 152 之胺基酸序列所組成。

【請求項13】如請求項5至12中任一項之抗體-藥物共軛體，其中全長 IgG 抗體重鏈包含重鏈可變區結構域及重鏈恆定區結構域。

【請求項14】如請求項13之抗體-藥物共軛體，其中

該重鏈恆定區結構域是IgG1同型恆定區結構域。

【請求項15】如請求項5至14中任一項之抗體-藥物共軛體，其中全長IgG抗體輕鏈包含輕鏈可變區結構域及輕鏈恆定區結構域。

【請求項16】如請求項15之抗體-藥物共軛體，其中該輕鏈恆定區結構域是IgG1同型恆定區結構域。

【請求項17】如請求項13至16中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該重鏈恆定區結構域包含減少效應子功能、延長半衰期或彼等之組合的至少一個突變。

【請求項18】如請求項17之抗體-藥物共軛體，其中該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置237的F(L234F)、相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C或A(S239C/A)、相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)或彼等之組合。

【請求項19】如請求項17之抗體-藥物共軛體，其中該至少一個突變包含相對於SEQ ID NO: 100在位置237的F(L234F)、相對於SEQ ID NO: 100在位置242的C或A(S239C/A)、及相對於SEQ ID NO: 100在位置437的A(N434A)。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之抗體-藥物共軛體，其包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，其中該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：

(a) 二條多肽，其從N端到C端包含：該全長IgG抗體

重鏈、連接子、及該第二抗原結合結構域；及

(b) 二條多肽，其包含該全長IgG抗體輕鏈。

【請求項21】如請求項1至19中任一項之抗體-藥物共軛體，其包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，其中該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：

(a) 二條多肽，其從N端到C端包含：該第二抗原結合結構域、連接子、及該全長IgG抗體；及

(b) 二條多肽，其包含該全長IgG抗體輕鏈。

【請求項22】如請求項20或21之抗體-藥物共軛體，其中該連接子包含SEQ ID NO: 152之胺基酸序列。

【請求項23】如請求項1至22中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一及第二抗原結合結構域二者皆包含：

a. 選自由SEQ ID NO: 1、4及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列；

b. 選自由SEQ ID NO: 2、5、24至26及28至39所組成之群組的HC CDR2序列；及

c. 選自由SEQ ID NO: 3、6及40至52所組成之群組的HC CDR3序列；且

其中該第一及第二抗原結合結構域之該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

【請求項24】如請求項1至23中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一及第二抗原結合結構域二者皆包含：

a. 選自由SEQ ID NO: 7、10及53至66所組成之群組的

輕鏈(LC)互補決定區(CDR1)序列；

b. 選自由SEQ ID NO: 8、11及67至75所組成之群組的LC CDR2序列；及

c. 選自由SEQ ID NO: 9、12、及76至83所組成之群組的LC CDR3序列；且

其中該第一及第二抗原結合結構域之該CDR1、CDR2及CDR3序列中的一或多者不同。

**【請求項25】**如請求項1至24中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：

a. HC CDR1序列，該HC CDR1序列包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列、或相對於該SEQ ID NO: 1的胺基酸序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；

b. HC CDR2序列，該HC CDR2序列包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列、或相對於該SEQ ID NO: 2的胺基酸序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及

c. HC CDR3序列，該HC CDR3序列包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列、或相對於該SEQ ID NO: 3的胺基酸序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；且

其中該第一抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

a. LC CDR1序列，該LC CDR1序列包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列、或相對於該SEQ ID NO: 7的胺基酸序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；

b. LC CDR2序列，該 LC CDR2序列包含 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；及

c. LC CDR3序列，該 LC CDR3序列包含 SEQ ID NO: 9 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 9 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列。

**【請求項 26】** 如請求項 1 至 25 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：

a. HC CDR1序列，該 HC CDR1序列包含 SEQ ID NO: 4 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 4 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；

b. HC CDR2序列，該 HC CDR2序列包含 SEQ ID NO: 5 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 5 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；及

c. HC CDR3序列，該 HC CDR3序列包含 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 6 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；且

其中該第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

a. LC CDR1序列，該 LC CDR1序列包含 SEQ ID NO: 10 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 10 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；

b. LC CDR2序列，該 LC CDR2序列包含 SEQ ID NO: 11

的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 11 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；及

c. LC CDR3 序列，該 LC CDR3 序列包含 SEQ ID NO: 12 的胺基酸序列、或相對於該 SEQ ID NO: 12 的胺基酸序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列。

**【請求項 27】** 如請求項 1 至 26 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含選自由 SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、168、170 及 172 所組成之群組的序列、或與該序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；且

其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含選自由 SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171 及 173 所組成之群組的序列、或與該序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【請求項 28】** 如請求項 1 至 27 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一及/或第二抗原結合結構域包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包

含 SEQ ID NO: 96 或 97 的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 98 或 99 的胺基酸序列。

**【請求項 29】** 如請求項 1 至 28 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中：

該第一抗原結合結構域包含

a. 重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 96 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 96 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及

b. 輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 98 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 98 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及

其中該第二抗原結合結構域包含：

a. 重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 97 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 97 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及

b. 輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含 SEQ ID NO: 99 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 99 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

**【請求項 30】** 如請求項 1 至 29 中任一項之抗體-藥物共軛體，其包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含該第一抗

原結合結構域，其中該抗體-藥物共軛體包含：

二條多肽，其包含：包含SEQ ID NO: 96的序列的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、包含SEQ ID NO: 152的序列的第一連接子、包含SEQ ID NO: 97的序列的第二抗原結合結構域重鏈可變區結構域、包含SEQ ID NO: 153的序列的第二連接子、及包含SEQ ID NO: 99的序列的第二抗原結合結構域輕鏈可變區。

【請求項31】如請求項30之抗體-藥物共軛體，其包含二條多肽，該二條多肽包含：包含SEQ ID NO: 98的序列的第二抗原結合結構域輕鏈可變區結構域。

【請求項32】如請求項31之抗體-藥物共軛體，其中該全長IgG抗體包含IgG1同型恆定區結構域。

【請求項33】如請求項1至32中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域是scFv，該scFv包含重鏈結構域，該重鏈結構域包含SEQ ID NO: 97的序列、或與該SEQ ID NO: 97的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；及輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的序列、或與該SEQ ID NO: 99的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【請求項34】如請求項1至33中任一項之抗體-藥物共軛體，其包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，其中該第二抗原結合結構域包含scFv，且

該抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：

(a) 二條多肽，其從N端到C端包含：

包含SEQ ID NO: 96的序列的第一抗原結合結構域重鏈可變區結構域、包含SEQ ID NO: 148的序列的IgG1同型恆定區結構域、包含SEQ ID NO: 152的序列的第一連接子、包含SEQ ID NO: 97的序列的第二抗原結合結構域重鏈可變區結構域、包含SEQ ID NO: 153的序列的第二連接子、及包含SEQ ID NO: 99的序列的第二抗原結合結構域輕鏈可變區；

(b) 二條多肽，其從N端到C端包含：包含SEQ ID NO: 98的序列的第一抗原結合結構域可變輕鏈結構域、及包含SEQ ID NO: 149的序列的輕鏈恆定區結構域。

【請求項35】如請求項1至34中任一項之抗體-藥物共軛體，其包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，其中該第二抗原結合結構域包含scFv，且該抗體-藥物共軛體包含四條多肽，該四條多肽包含：

(a) 二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 100的序列、或與該SEQ ID NO: 100的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；及

(b) 二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 101的序列、或與該SEQ ID NO: 101的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

【請求項36】如請求項1至35中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該化療劑經由連接子與包含該第一抗原結合結構域或該第二抗原結合結構域的全長IgG抗體中的至少一者共軛。

【請求項37】如請求項1至36中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該化療劑是耳抑素。

【請求項38】如請求項37之抗體-藥物共軛體，其中該耳抑素選自由耳抑素E(AE)、單甲基耳抑素D(MMAD)、單甲基耳抑素E(MMAE)、單甲基耳抑素F(MMAF)、及尾海兔素的合成類似物所組成之群組。

【請求項39】如請求項36至38中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該連接子是可切斷的連接子。

【請求項40】如請求項36至38中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該連接子是不可切斷的連接子。

【請求項41】如請求項1至40中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體對於結合5T4抗原是四價。

【請求項42】如請求項1至41中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一抗原結合結構域或該第二抗原結合結構域中的至少一者於結合5T4的平衡解離常數(KD)係介於 $3.63 \times 10^{-12}$ 至 $7.75 \times 10^{-10}$  M之間。

【請求項43】如請求項42之抗體-藥物共軛體，其中該KD係少於或等於 $7.75 \times 10^{-10}$  M。

【請求項44】如請求項1至43中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一抗原結合結構域於結合5T4的平衡解離

常數(KD)係介於  $3.63 \times 10^{-12}$  至  $1.43 \times 10^{-9}$  M 之間。

【請求項 45】如請求項 1 至 44 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第二抗原結合結構域於結合 5T4 的平衡解離常數(KD)係介於  $3.63 \times 10^{-12}$  至  $1.34 \times 10^{-9}$  M 之間。

【請求項 46】如請求項 1 至 45 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該第一抗原結合結構域及該第二抗原結合結構域二者於結合 5T4 的平衡解離常數(KD)皆介於  $3.63 \times 10^{-12}$  至  $7.75 \times 10^{-10}$  M 之間。

【請求項 47】如請求項 1 至 46 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中用於結合 Fc $\gamma$  受體 IIa 與包含該第一及/或第二抗原結合結構域的 IgG 抗體的平衡解離常數(KD)係少於或等於  $3.74 \times 10^{-6}$  M。

【請求項 48】如請求項 1 至 47 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中用於結合 Fc $\gamma$  受體 IIb 與包含該第一及/或第二抗原結合結構域的 IgG 抗體的平衡解離常數(KD)係少於或等於  $1.16 \times 10^{-7}$  M。

【請求項 49】如請求項 1 至 48 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中用於結合 Fc $\gamma$  受體 IIIa 與包含該第一及/或第二抗原結合結構域的 IgG 抗體的平衡解離常數(KD)係少於或等於  $5.05 \times 10^{-8}$  M。

【請求項 50】一種核酸系統，其編碼如請求項 1 至 49 中任一項之雙特異性抗體。

【請求項 51】一或多種載體，其包含如請求項 50 之核酸系統。

【請求項 52】一種細胞，其包含如請求項 50 之核酸系統或如請求項 51 之載體。

【請求項 53】一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 49 中任一項之抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【請求項 54】一種製作抗體-藥物共軛體之方法，其包含：

- a. 使複數個細胞與如請求項 50 之核酸系統或如請求項 51 之載體接觸；
- b. 在條件下培養該複數個細胞，使得藉由該複數個細胞中的至少一個細胞表現該雙特異性抗體；
- c. 純化該雙特異性抗體；及
- d. 使該雙特異性抗體與化療劑共軛。

【請求項 55】如請求項 1 至 49 中任一項之抗體-藥物共軛體或如請求項 52 之醫藥組成物，其用於治療個體的癌症之方法。

【請求項 56】如請求項 1 至 49 中任一項之抗體-藥物共軛體或如請求項 52 之醫藥組成物，其用於製造用於治療個體的癌症之藥物。

【請求項 57】一種治療個體的癌症之方法，其包含投予治療有效量之如請求項 1 至 49 中任一項之抗體-藥物共軛體。

【請求項 58】一種治療有需要之個體的癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投予治療有效量之抗體-藥物

共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含：

- a. 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；
- b. 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及
- c. 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域。

**【請求項59】**如請求項58之方法，其中該抗體-藥物共軛體包含二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 100的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 100的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；及

二條多肽，該二條多肽包含SEQ ID NO: 101的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 101的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【請求項60】**如請求項57至59中任一項之方法，其中該癌症的細胞表現5T4。

**【請求項61】**如請求項57至60中任一項之方法，其中該癌症選自由肺癌、胃癌、卵巢癌、大腸癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、間皮瘤、卵巢癌、胰臟癌、攝護腺癌及腎癌所組成之群組。

**【請求項62】**如請求項61之方法，其中該肺癌是非小細胞肺癌。

【請求項 63】如請求項 57 至 62 中任一項之方法，其中該第一抗體及第二抗體結合至少一個癌細胞的表面上不同的 5T4 分子。

【請求項 64】如請求項 57 至 62 中任一項之方法，其中該第一抗體及第二抗體結合癌細胞的表面上同一 5T4 分子。

【請求項 65】如請求項 57 至 64 中任一項之方法，其中該方法減少該癌症的徵兆或症狀。

【請求項 66】如請求項 57 至 65 中任一項之方法，其中該方法減少腫瘤體積、腫瘤數量、減慢腫瘤生長速率、或彼等之組合。

【請求項 67】如請求項 57 至 66 中任一項之方法，其中該方法增加該個體的存活。

【請求項 68】一種製造雙特異性抗體-藥物共軛體之方法，該方法包含：

(a) 在導致該雙特異性抗體的表現的條件下，培養包含編碼該雙特異性抗體之核酸系統的細胞，其中該雙特異性抗體包含以下結構：

- a. 特異性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；
- b. 特異性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域；及
- c. 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二

抗原結合結構域；

- (b) 回收該雙特異性抗體；及
- (c) 使該雙特異性抗體與化療劑共軛。

【請求項69】一種試劑盒，其包含如請求項1至49中任一項之抗體-藥物共軛體、如請求項50之核酸系統、如請求項51之載體、如請求項52之細胞或如請求項53之醫藥組成物。

【請求項70】一種抗原結合結構域，其包含重鏈可變區結構域及輕鏈可變區結構域；

其中該重鏈可變區結構域包含：

a. 選自由SEQ ID NO: 1、4及13至23所組成之群組的重鏈(HC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於該序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；

b. 選自由SEQ ID NO: 2、5及24至39所組成之群組的HC CDR2序列、或相對於該序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；及

c. 選自由SEQ ID NO: 3、6及40至52所組成之群組的HC CDR3序列、或相對於該序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；且

其中該輕鏈可變區結構域包含：

a. 選自由SEQ ID NO: 7、10及53至66所組成之群組的輕鏈(LC)互補決定區(CDR1)序列、或相對於該序列具有1、2或3個取代、插入或刪除的序列；

b. 選自由SEQ ID NO: 8、11及67至75所組成之群

組的 LC CDR2 序列、或相對於該序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列；及

c. 選自由 SEQ ID NO: 9、12 及 76 至 83 所組成之群組的 LC CDR3 序列、或相對於該序列具有 1、2 或 3 個取代、插入或刪除的序列。

**【請求項 71】** 如請求項 70 之抗原結合結構域，其中該重鏈可變區結構域包含：

a. 包含 SEQ ID NO: 1 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 2 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 3 的 HC CDR3；

b. 包含 SEQ ID NO: 4 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 5 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 6 的 HC CDR3；

c. 包含 SEQ ID NO: 4 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 24 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 40 的 HC CDR3；

d. 包含 SEQ ID NO: 13 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 25 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 41 的 HC CDR3；

e. 包含 SEQ ID NO: 14 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 26 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 42 的 HC CDR3；

f. 包含 SEQ ID NO: 15 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 28 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 43 的 HC CDR3；

g. 包含 SEQ ID NO: 15 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 29 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 44 的 HC CDR3；

h. 包含 SEQ ID NO: 16 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 30 的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 45 的 HC CDR3；

i. 包含 SEQ ID NO: 17 的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO:

31的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 46的 HC CDR3；

j. 包含 SEQ ID NO: 18的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 32的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 47的 HC CDR3；

k. 包含 SEQ ID NO: 19的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 33的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 48的 HC CDR3；

l. 包含 SEQ ID NO: 20的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 34的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 49的 HC CDR3；

m. 包含 SEQ ID NO: 4的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 35的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 50的 HC CDR3；

n. 包含 SEQ ID NO: 14的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 36的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 51的 HC CDR3；

o. 包含 SEQ ID NO: 15的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 37的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 3的 HC CDR3；

p. 包含 SEQ ID NO: 21的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 38的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 3的 HC CDR3；

q. 包含 SEQ ID NO: 22的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 39的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 45的 HC CDR3；或

r. 包含 SEQ ID NO: 23的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 32的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 52的 HC CDR3。

**【請求項72】**如請求項70或71之抗原結合結構域，其中該輕鏈可變區結構域包含：

a. 包含 SEQ ID NO: 7的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 8的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9的 LC CDR3；

b. 包含 SEQ ID NO: 10的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO:

11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 12的 LC CDR3；

c. 包含 SEQ ID NO: 53的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76的 LC CDR3；

d. 包含 SEQ ID NO: 54的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 67的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 77的 LC CDR3；

e. 包含 SEQ ID NO: 55的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 68的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 78的 LC CDR3；

f. 包含 SEQ ID NO: 56的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 69的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 79的 LC CDR3；

g. 包含 SEQ ID NO: 57的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 69的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 79的 LC CDR3；

h. 包含 SEQ ID NO: 58的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76的 LC CDR3；

i. 包含 SEQ ID NO: 59的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 70的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 80的 LC CDR3；

j. 包含 SEQ ID NO: 60的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 71的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 81的 LC CDR3；

k. 包含 SEQ ID NO: 61的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 72的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 77的 LC CDR3；

l. 包含 SEQ ID NO: 62的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 70的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 82的 LC CDR3；

m. 包含 SEQ ID NO: 10的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 73的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 12的 LC CDR3；

n. 包含 SEQ ID NO: 63的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO:

11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76的 LC CDR3；

o. 包含 SEQ ID NO: 64的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 68的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 78的 LC CDR3；

p. 包含 SEQ ID NO: 65的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 74的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9的 LC CDR3；

q. 包含 SEQ ID NO: 66的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 75的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9的 LC CDR3；

r. 包含 SEQ ID NO: 58的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 76的 LC CDR3；或

s. 包含 SEQ ID NO: 60的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 71的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 83的 LC CDR3。

【請求項 73】如請求項 70至 72中任一項之抗原結合結構域，其中：

a. 該重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 1的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 2的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 3的 HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 7的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 8的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 9的 LC CDR3；

b. 該重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 4的 HC CDR1、包含 SEQ ID NO: 5的 HC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 6的 HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 10的 LC CDR1、包含 SEQ ID NO: 11的 LC CDR2、及包含 SEQ ID NO: 12的 LC CDR3；

c. 該重鏈可變區結構域包含：包含 SEQ ID NO: 4的

HC CDR1、包含SEQ ID NO: 24的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 40的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 53的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；

d. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 13的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 25的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 41的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 54的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 67的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 77的LC CDR3；

e. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 26的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 42的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 55的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 68的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 78的LC CDR3；

f. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 28的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 43的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 56的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 69的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 79的LC CDR3；

g. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 29的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 44的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 57的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 69的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 79的LC CDR3；

h. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 16的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 30的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 45的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 58的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；

i. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 17的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 31的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 46的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 59的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 70的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 80的LC CDR3；

j. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 18的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 32的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 47的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 60的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 71的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 81的LC CDR3；

k. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 19的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 33的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 48的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 61的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 72的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 77的LC CDR3；

l. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 20的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 34的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 49的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 62的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 70的LC

CDR2、及包含SEQ ID NO: 82的LC CDR3；

m. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 35的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 50的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 10的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 73的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 12的LC CDR3；

n. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 4的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 5的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 6的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 63的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；

o. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 14的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 36的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 51的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 64的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 68的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 78的LC CDR3；

p. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 15的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 37的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 65的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 74的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 9的LC CDR3；

q. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 21的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 38的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 3的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含

SEQ ID NO: 66的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 75的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 9的LC CDR3；

r. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 22的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 39的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 45的HC CDR3，且該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 58的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 11的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 76的LC CDR3；或

s. 該重鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 23的HC CDR1、包含SEQ ID NO: 32的HC CDR2、及包含SEQ ID NO: 52的HC CDR3，且該輕鏈可變區結構域包含：包含SEQ ID NO: 60的LC CDR1、包含SEQ ID NO: 71的LC CDR2、及包含SEQ ID NO: 83的LC CDR3。

**【請求項74】**如請求項70至73中任一項之抗原結合結構域，其中該重鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 96、97、102、104、106、108、112、114、116、118、120、122、124、126、128、132、134、136、138、140、156、158、160、162、164、166、168、170及172所組成之群組的序列、或與該序列具有至少80%、至少90%或至少95%一致性的序列。

**【請求項75】**如請求項70至74中任一項之抗原結合結構域，其中該輕鏈可變區結構域包含選自由SEQ ID NO: 98、99、103、105、107、109、113、115、117、119、121、122、125、127、129、131、133、135、137、139、141、157、159、161、163、165、167、169、171及173所

組成之群組的序列、或與該序列具有至少80%、至少90%、或至少95%一致性的序列。

**【請求項76】**如請求項70至75中任一項之抗原結合結構域，其中：

a. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 96的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 98的胺基酸序列；

b. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 97的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 99的胺基酸序列；

c. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 102的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 103的胺基酸序列；

d. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 104的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 105的胺基酸序列；

e. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 106的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 107的胺基酸序列；

f. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 108的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 109的胺基酸序列；

g. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 112的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 113的胺

基酸序列；

h. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 114的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 115的胺基酸序列；

i. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 116的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 117的胺基酸序列；

j. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 118的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 119的胺基酸序列；或

k. 該重鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 120的胺基酸序列，且該輕鏈可變區結構域包含SEQ ID NO: 121的胺基酸序列。

**【請求項77】** 如請求項70至76中任一項之抗原結合結構域，其中該抗原結合結構域包含Fab片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、scFv、scab、dAb、單結構域重鏈抗體或單結構域輕鏈抗體。

**【請求項78】** 一種抗體，其包含如請求項70至76中任一項之抗原結合結構域。

**【請求項79】** 一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含如請求項70至76中任一項之抗原結合結構域。

**【請求項80】** 一種免疫細胞，其包含如請求項79之CAR。

**【請求項81】** 如請求項80之免疫細胞，其中該免疫細

胞是 T 細胞或自然殺手 (NK) 細胞。

【請求項 82】一種抗體-藥物共軛體，其包含

(a) 特異性結合第一 5T4 表位的第一抗原結合結構域；

(b) 特異性結合與該第一 5T4 表位不同的第二 5T4 表位的第二抗原結合結構域；及

(c) 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；

其中該抗體-藥物共軛體包含全長 IgG 抗體，該全長 IgG 抗體包含該第一抗原結合結構域，該第二抗原結合結構域包含 scFv；且

其中該抗體-藥物共軛體包含：

(a) 二條多肽，其包含重鏈可變區結構域，該重鏈可變區結構域包含：

i. 包含 SEQ ID NO: 1 的胺基酸序列的 HC CDR1 序列；

ii. 包含 SEQ ID NO: 2 的胺基酸序列的 HC CDR2 序列；及

iii. 包含 SEQ ID NO: 3 的胺基酸序列的 HC CDR3 序列；

其中該等多肽包含 SEQ ID NO: 100 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 100 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及

(b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

- i. 包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；

及

iii. 包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列；

其中該等多肽包含SEQ ID NO: 101的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 101的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【請求項83】** 一種抗體-藥物共軛體，其包含

(a) 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構域；

(b) 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及

(c) 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；

其中該抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，該第二抗原結合結構域包含scFv，且

其中該抗體-藥物共軛體包含：

(a) 二條多肽，其包含重鏈可變區結構域，該重鏈可

變區結構域包含：

- i. 包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；

其中該等多肽包含SEQ ID NO: 100的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 100的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；及

(b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

- i. 包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及
- iii. 包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列；

其中該等多肽包含SEQ ID NO: 101的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 101的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【請求項84】** 一種抗體-藥物共軛體，其包含

(a) 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構

域；

(b) 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及

(c) 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；

其中該抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且

其中該抗體-藥物共軛體包含：

(a) 二條多肽，其包含第一重鏈可變區結構域，該第一重鏈可變區結構域包含：

i. 包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；

第二重鏈可變區結構域，該第二重鏈可變區結構域包含：

i. 包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；及

輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

- i. 包含SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的LC CDR1序列；
- ii. 包含SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的LC CDR2序列；

及

- iii. 包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的LC CDR3序列；

其中該等多肽包含SEQ ID NO: 100的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 100的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列；及

(b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

- i. 包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LC CDR1序列；

- ii. 包含SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LC CDR2序列；及

- iii. 包含SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LC CDR3序列；

其中該等多肽包含SEQ ID NO: 101的胺基酸序列、或與該SEQ ID NO: 101的胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少97%或至少99%一致性的序列。

**【請求項85】** 一種抗體-藥物共軛體，其包含

- (a) 特異性結合第一5T4表位的第一抗原結合結構

域；

(b) 特異性結合與該第一5T4表位不同的第二5T4表位的第二抗原結合結構域；及

(c) 化療劑；

其中該第一抗原結合結構域可操作地連接該第二抗原結合結構域；

其中該抗體-藥物共軛體包含全長IgG抗體，該全長IgG抗體包含該第一抗原結合結構域，且該第二抗原結合結構域包含scFv，且

其中該抗體-藥物共軛體包含：

(a) 二條多肽，其包含第一重鏈可變區結構域，該第一重鏈可變區結構域包含：

i. 包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HC CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HC CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HC CDR3序列；

第二重鏈可變區結構域，該第二重鏈可變區結構域包含：

i. 包含SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的HC CDR1序列；

ii. 包含SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的HC CDR2序列；及

iii. 包含SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HC CDR3序列；及

輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

i. 包含 SEQ ID NO: 10 的胺基酸序列的 LC CDR1 序列；

ii. 包含 SEQ ID NO: 11 的胺基酸序列的 LC CDR2 序列；及

iii. 包含 SEQ ID NO: 12 的胺基酸序列的 LC CDR3 序列；

其中該等多肽包含 SEQ ID NO: 100 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 100 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列；及

(b) 二條多肽，其包含輕鏈可變區結構域，該輕鏈可變區結構域包含：

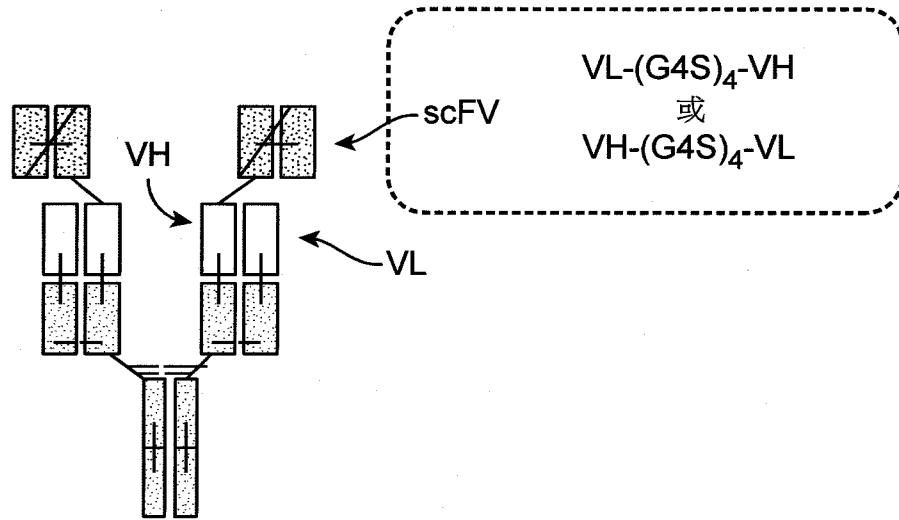
i. 包含 SEQ ID NO: 7 的胺基酸序列的 LC CDR1 序列；

ii. 包含 SEQ ID NO: 8 的胺基酸序列的 LC CDR2 序列；  
及

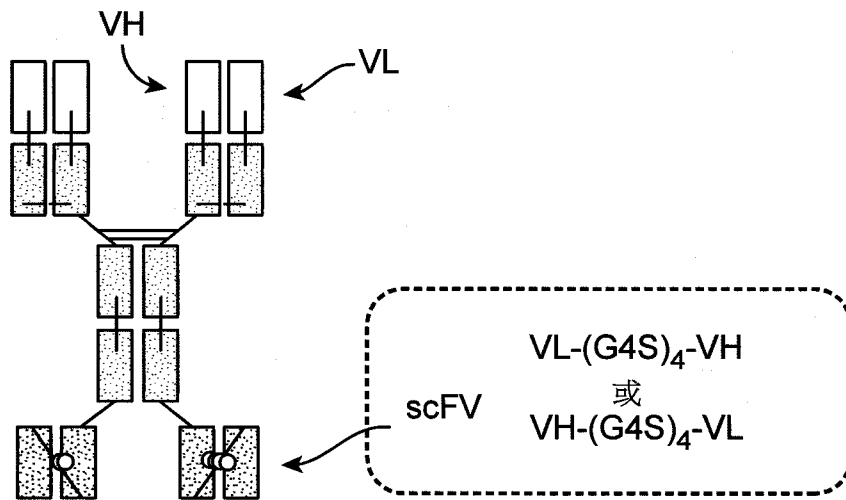
iii. 包含 SEQ ID NO: 9 的胺基酸序列的 LC CDR3 序列；

其中該等多肽包含 SEQ ID NO: 101 的胺基酸序列、或與該 SEQ ID NO: 101 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 97% 或至少 99% 一致性的序列。

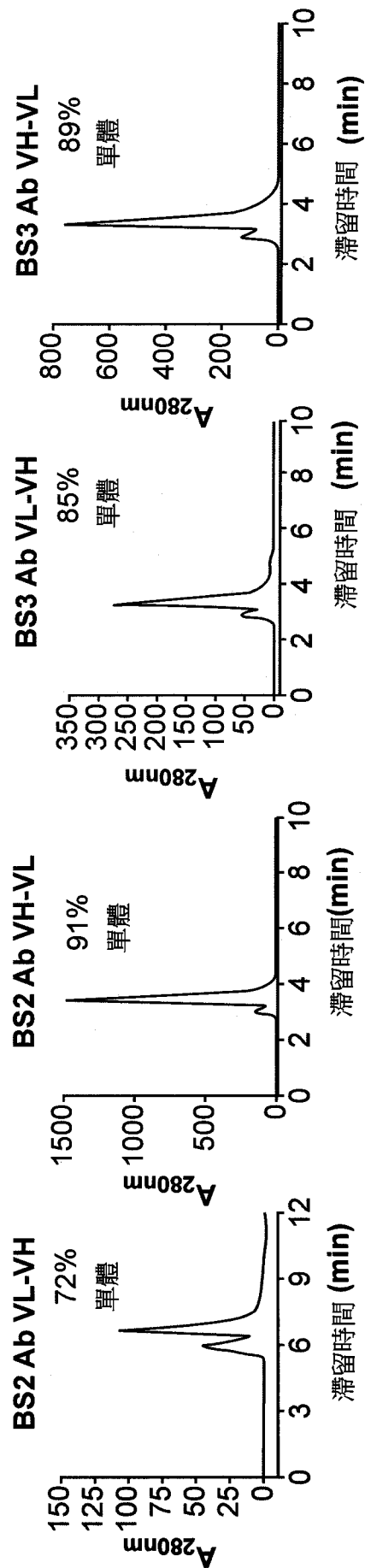
【發明圖式】



【圖 1A】



【圖 1B】

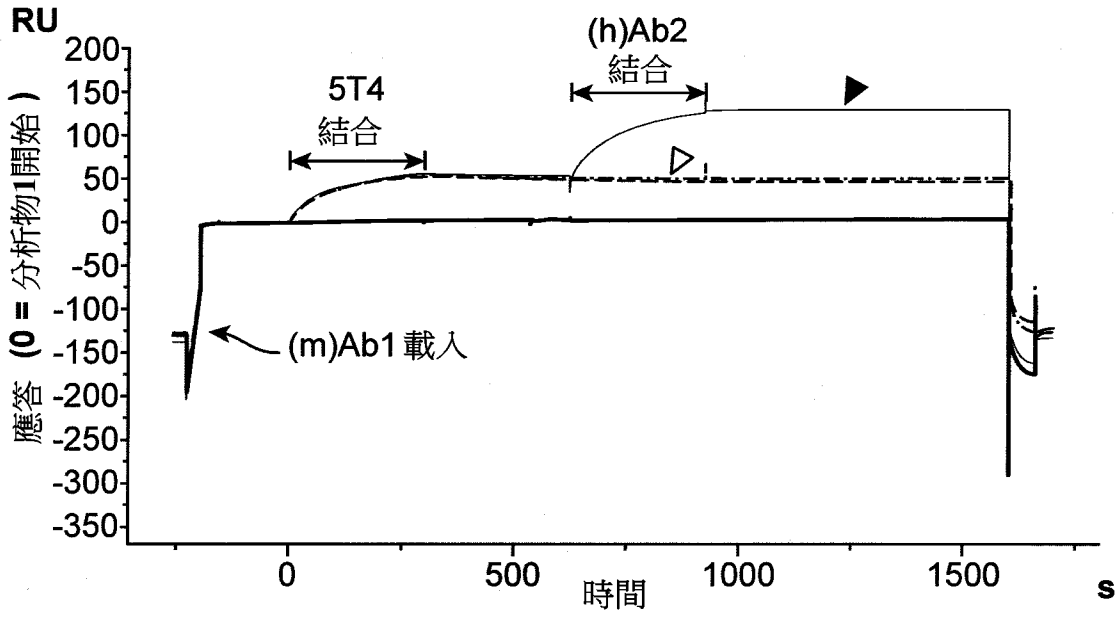


【圖 2A】

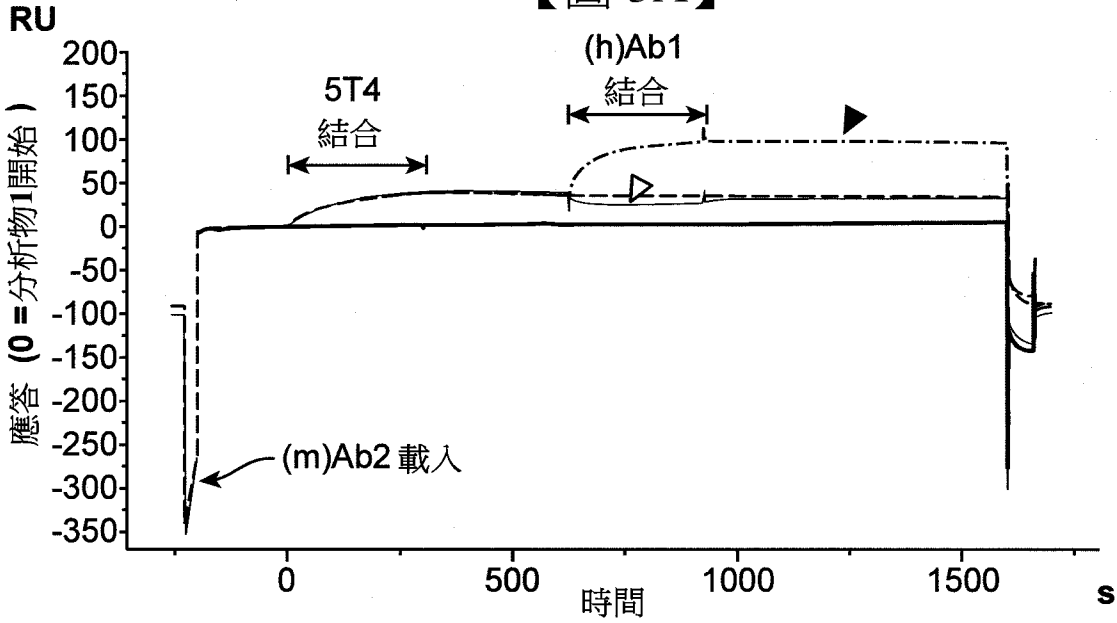
【圖 2B】

測試分子	在10天後 (mg/L)	在蛋白A後的主要峰%
BS2 Ab VL-VH	180	72
BS2 Ab VH-VL	340	91
BS3 Ab VL-VH	130	85
BS3 Ab VH-VL	200	89

【圖 2C】



【圖 3A】

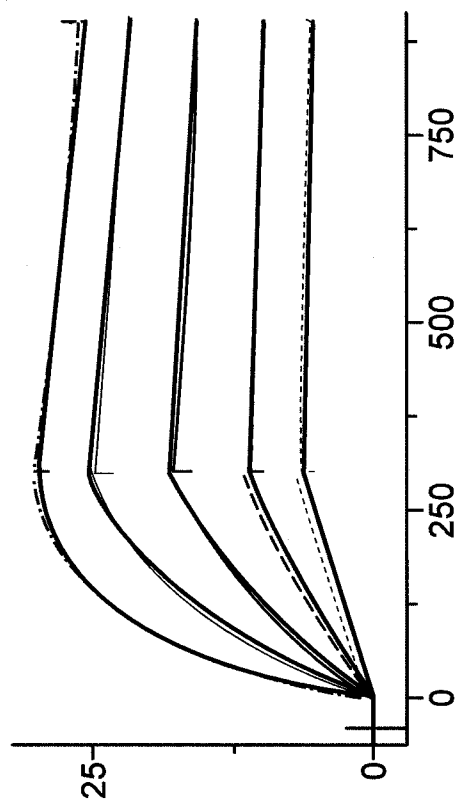


【圖 3B】

曲線	注射樣品	
	小鼠抗體結合	5T4 結合
----- 紅色	5T4	人 Ab1
—— 藍色	5T4	人 Ab2
--- 黃色	5T4	緩衝劑
—— 綠色	緩衝劑	緩衝劑

【圖 3C】

人源化 Ab.1



組 1

模型

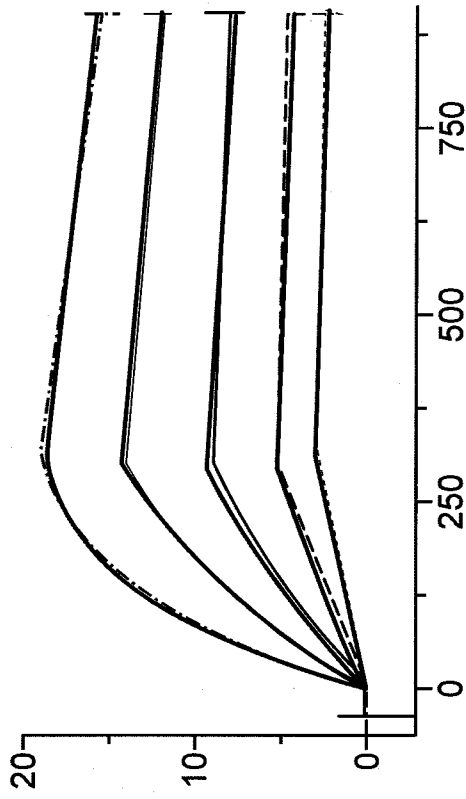
1:1 結合

ka(1/Ms) 1.25e+06 kd(1/s) 2.48e-04

Rmax(RU) 31.2 KD (M) 1.98e-10

【圖 4A】

人源化 Ab.2



組 2

模型

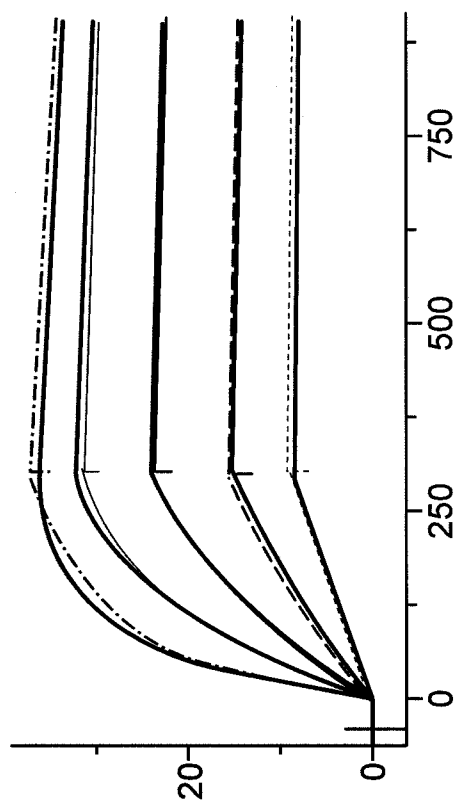
1:1 結合

ka(1/Ms) 8.84e+05 kd(1/s) 2.83e-04

Rmax(RU) 21.0 KD (M) 3.20e-10

【圖 4B】

Bs3-HL



組 5  
模型 1:1 結合

$ka(1/Ms)$  1.50e+06 kd(1/s)

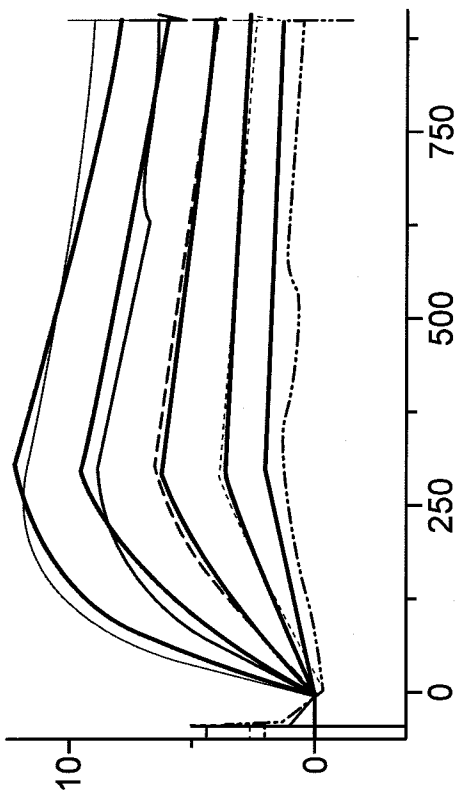
1.11e-04

$Rmax(RU)$  18.5 KD (M)

7.42e-11

【圖 4C】

Bs3-HL-FCA



組 4  
模型 1:1 結合

$ka(1/Ms)$  9.41e+05 kd(1/s)

7.30e-04

$Rmax(RU)$  1.42 KD (M)

7.75e-10

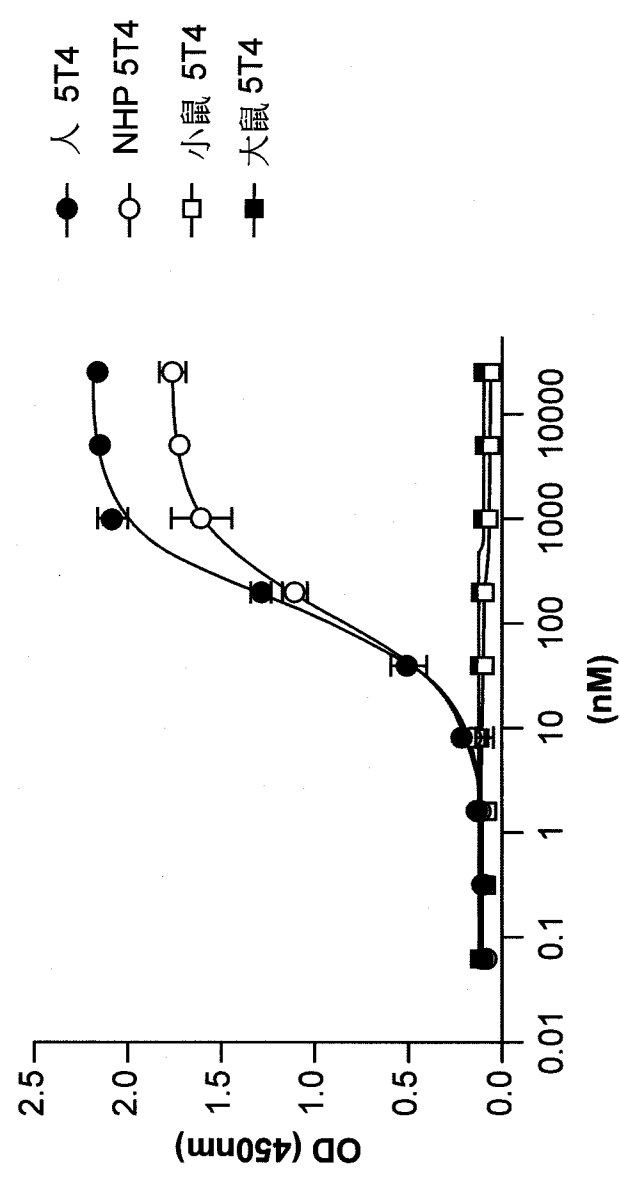
【圖 4D】

抗體	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
人源化編號1	$1.25 \times 10^6$	$2.48 \times 10^{-4}$	$1.98 \times 10^{-10}$
人源化編號2	$8.84 \times 10^5$	$2.83 \times 10^{-4}$	$3.20 \times 10^{-10}$
Bs3-HL	$1.50 \times 10^6$	$1.11 \times 10^{-4}$	$7.42 \times 10^{-11}$
Bs3-HL-FCA	$9.41 \times 10^5$	$7.30 \times 10^{-4}$	$7.75 \times 10^{-10}$

【圖 4E】

	小鼠	大鼠	食蟹猴	恆河猴	人
登記號	NP_001158264.1	NP_113995.2	NP_001306553.1	NP_001180630.1	NP_001159864.1
胞外結構域	79%	78%	94%	96%	100%
全長	82%	82%	96%	97%	100%

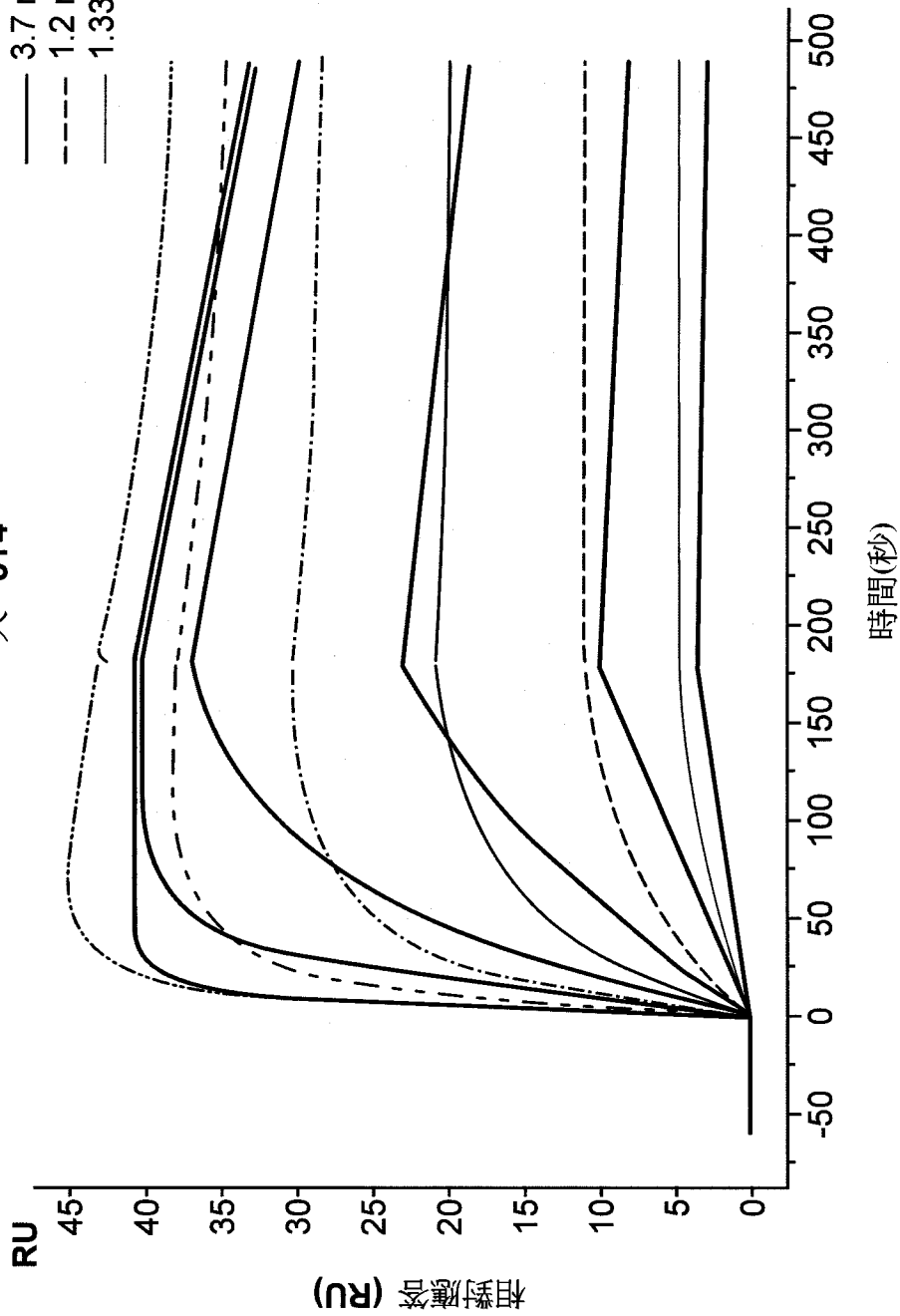
【圖 5】



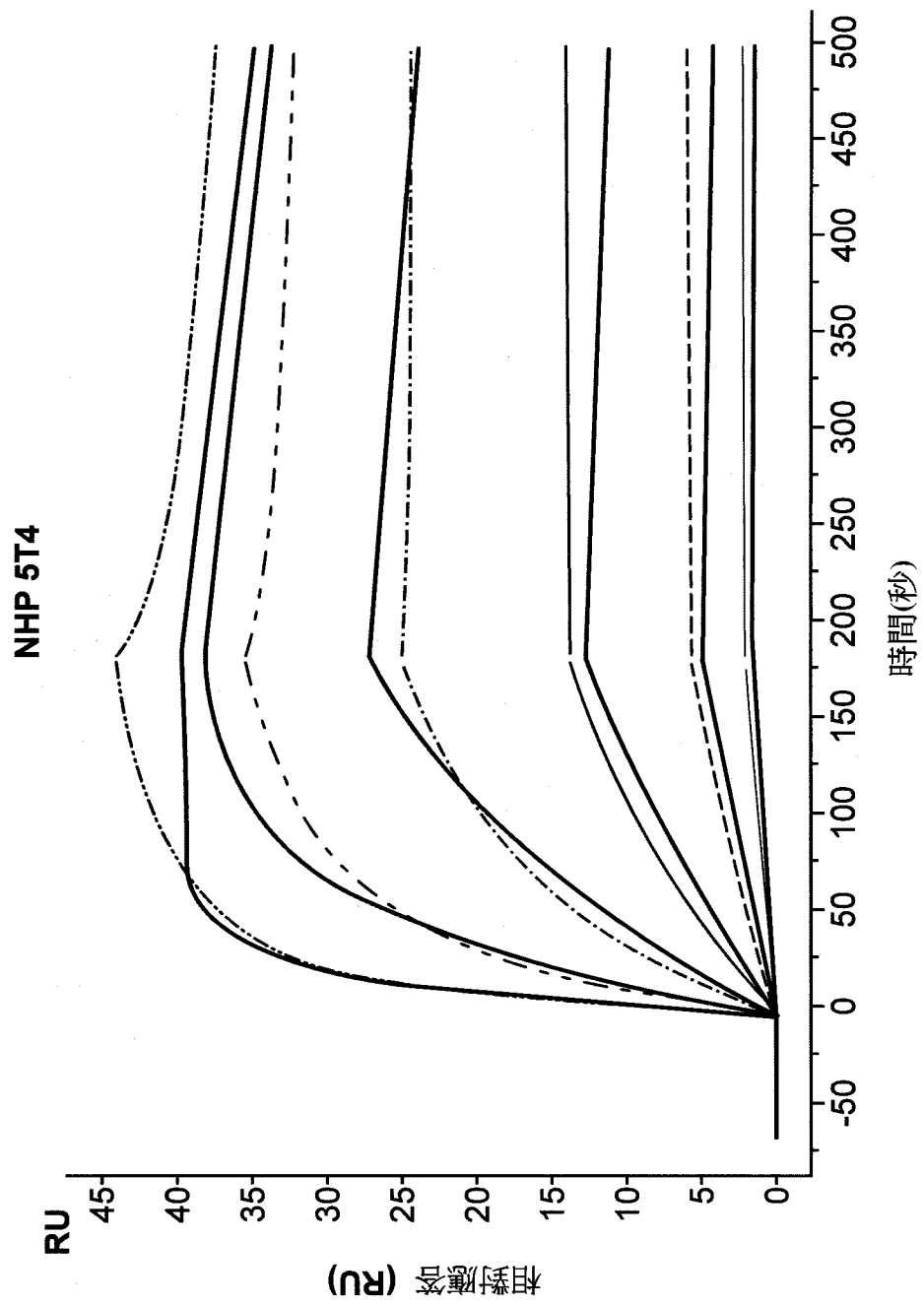
【圖 6】

- 100 nM, 紫色
- 33.3 nM, 黃色
- 11.1 nM, 粉色
- 3.7 nM, 綠色
- 1.2 nM, 橘色
- 1.33 pM, 藍色

人 5T4

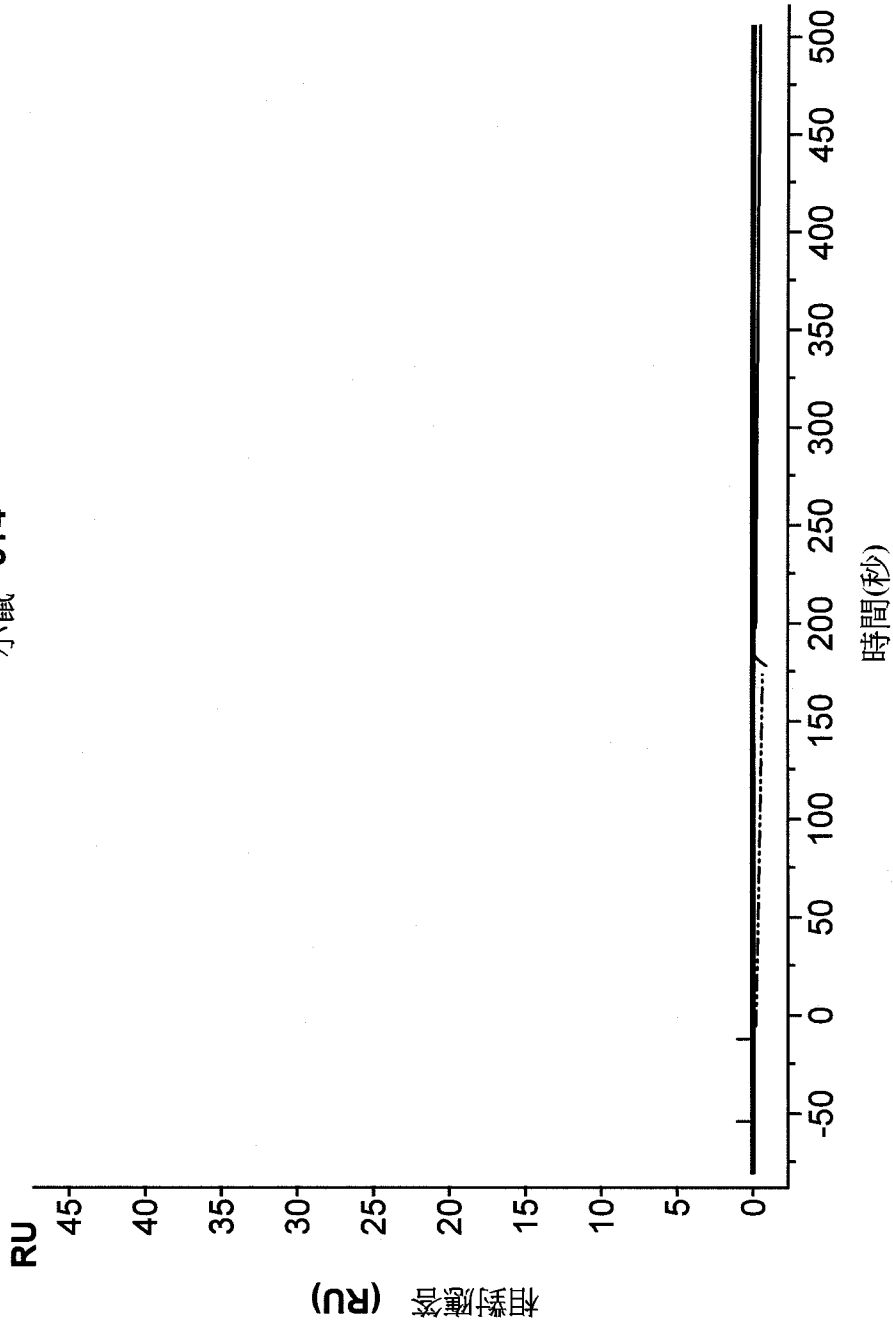


【圖 7A】



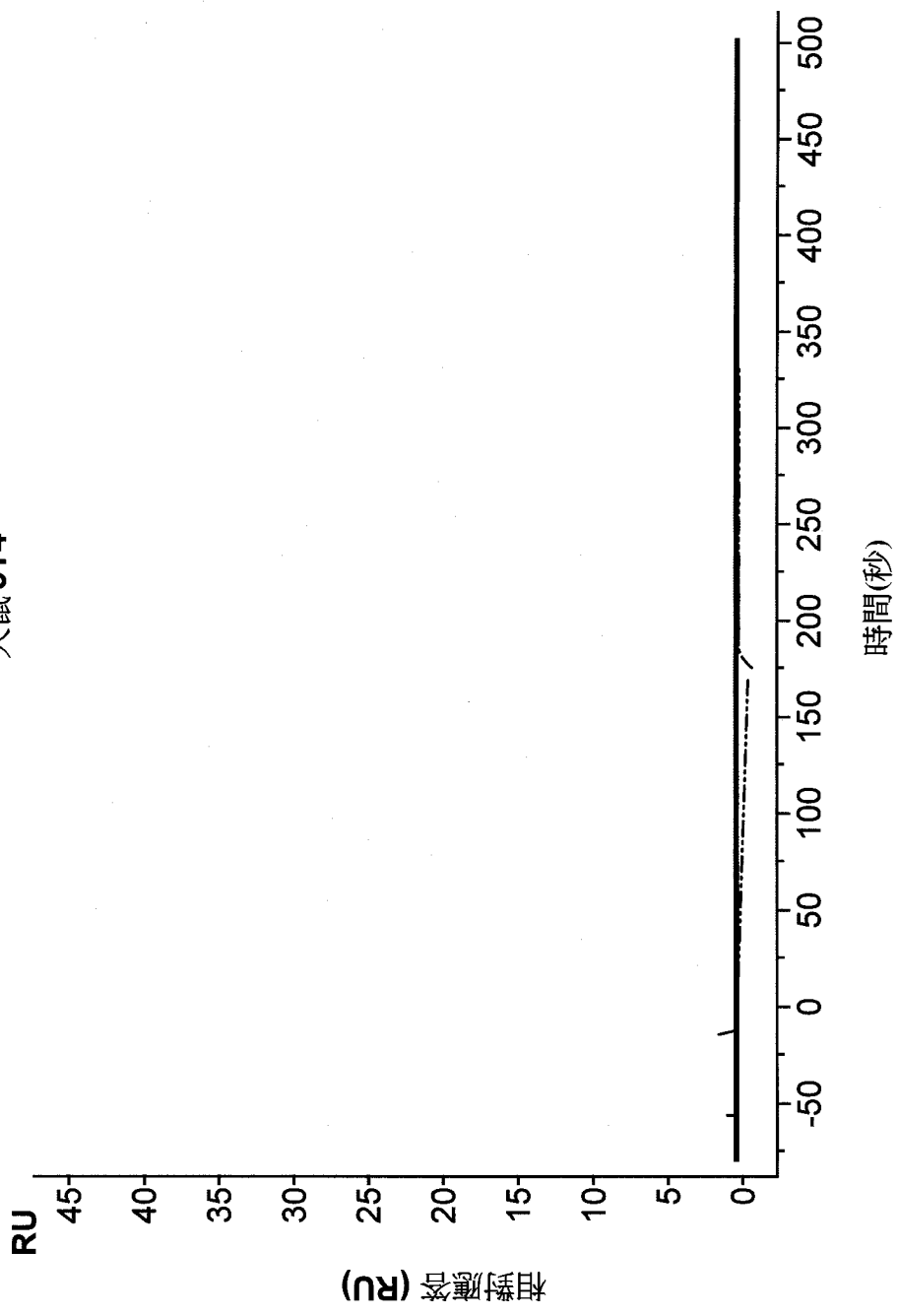
【圖 7B】

小鼠 5T4



【圖 7C】

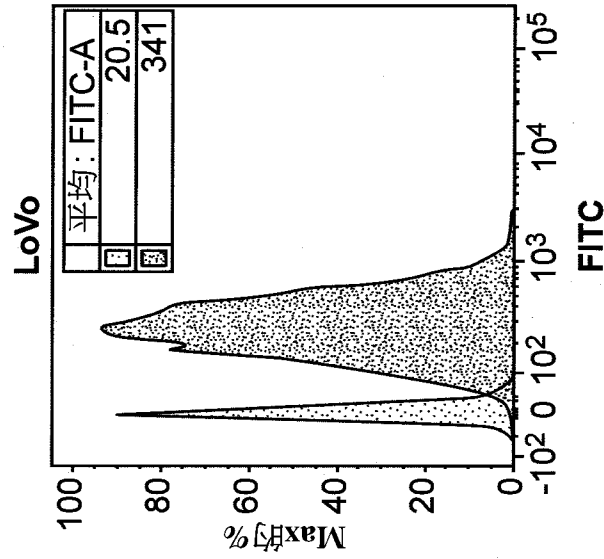
大鼠 5T4



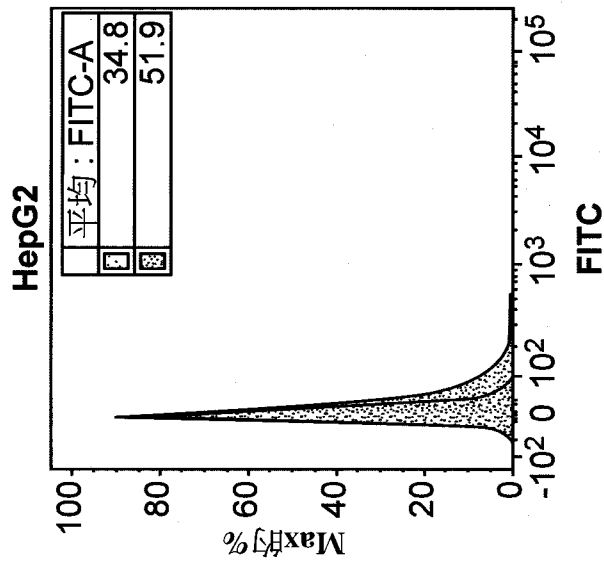
【圖 7D】

Fc 受體	KD	
	5T4-Bs3- FCA	沒有Fc突變之親本Ab1
FcyRI	3.96E-08	3.73E-09
FcyRIIa	9.15E-08	9.86E-08
FcyRIIb	1.16E-07	1.11E-07
FcyRIIIa	沒有結合	5.05E-08
FcyRIIIb	沒有結合	沒有結合

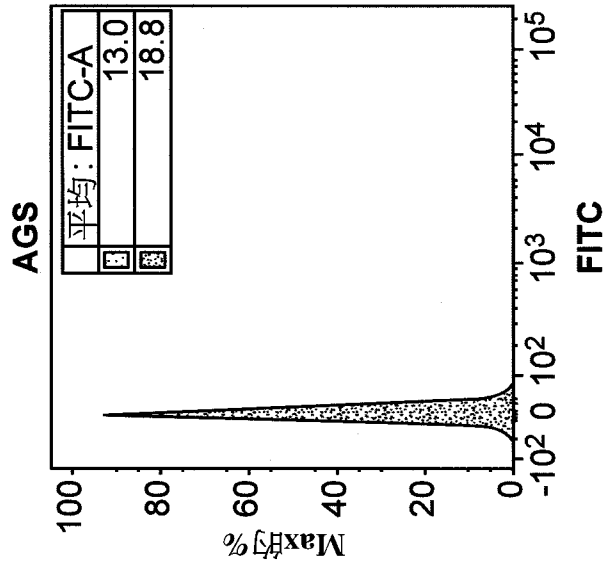
【圖 8】



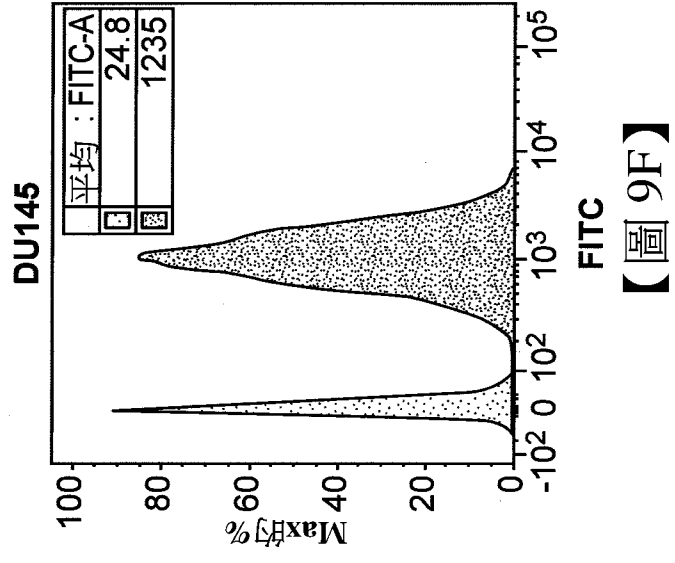
【圖 9C】



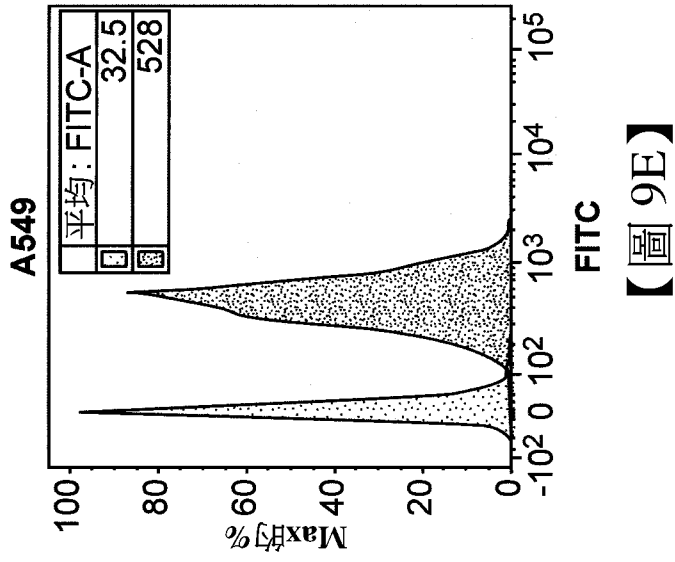
【圖 9B】



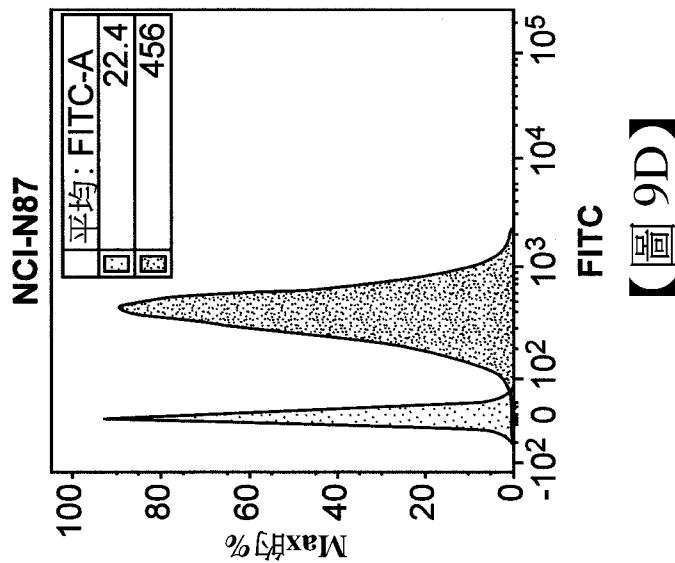
【圖 9A】



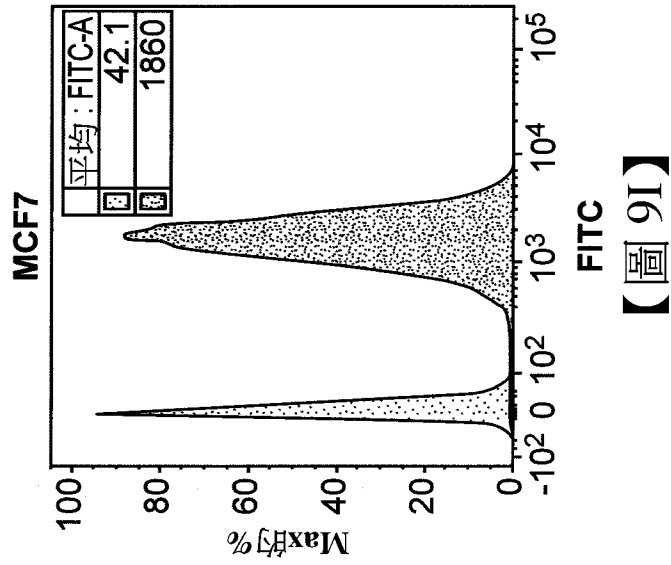
【圖 9F】



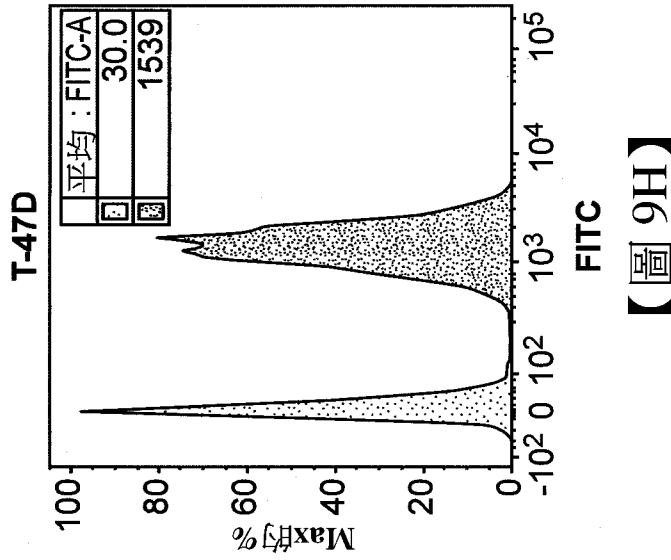
【圖 9E】



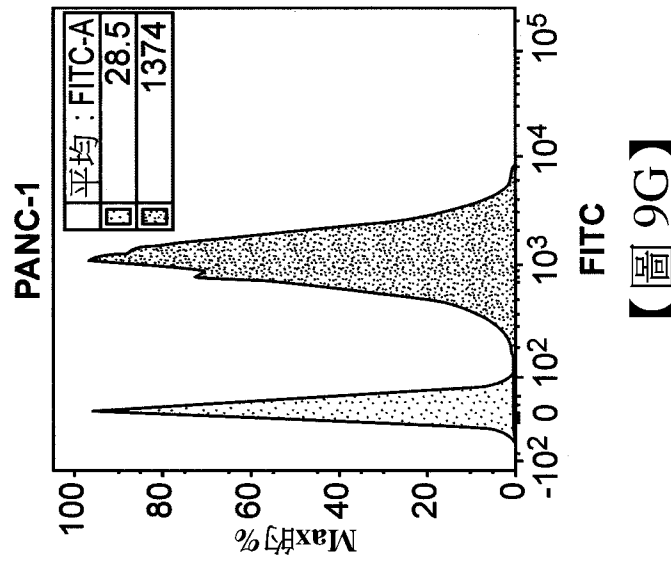
【圖 9D】



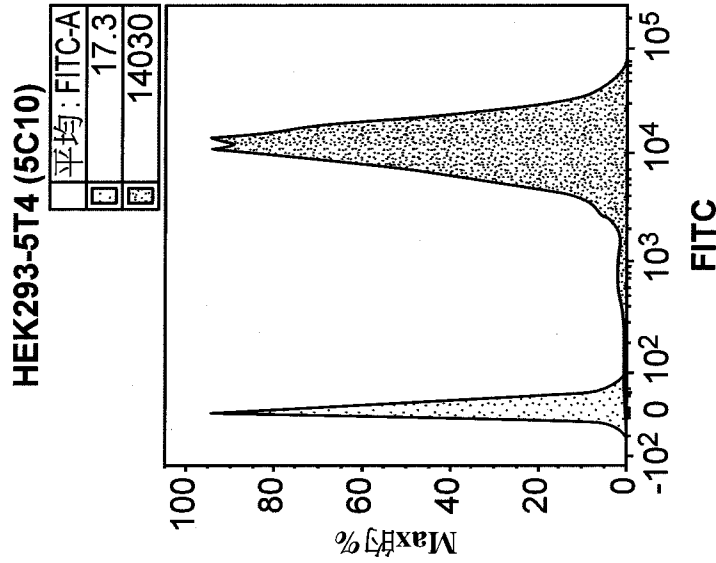
【圖 9I】



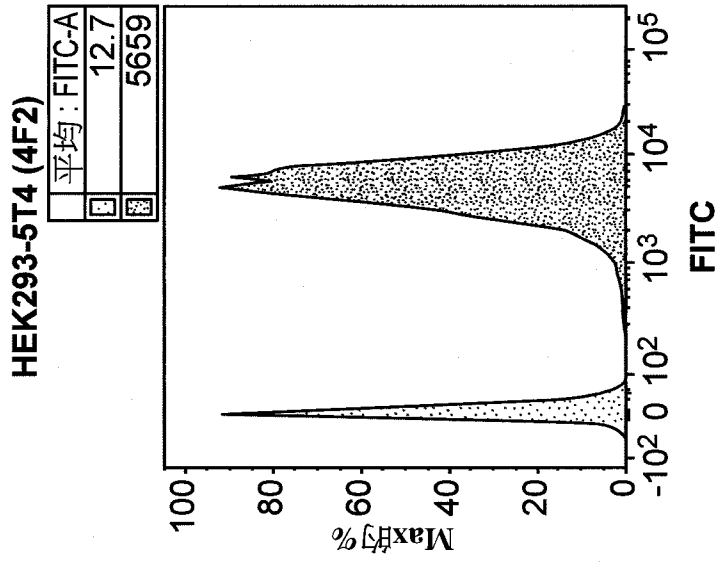
【圖 9H】



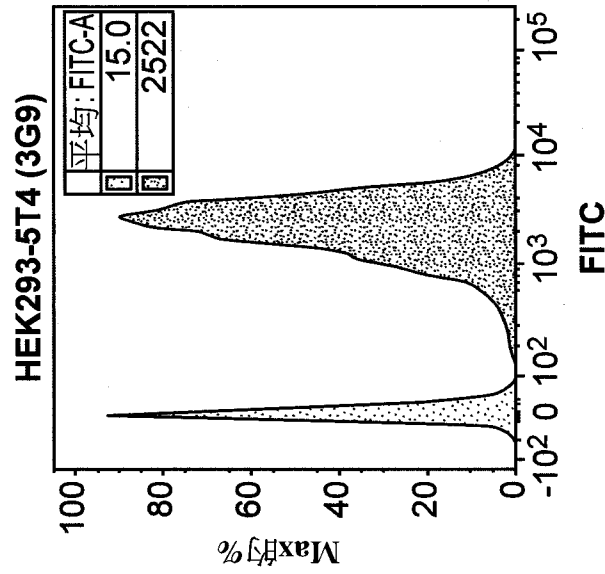
【圖 9G】



【圖 9L】

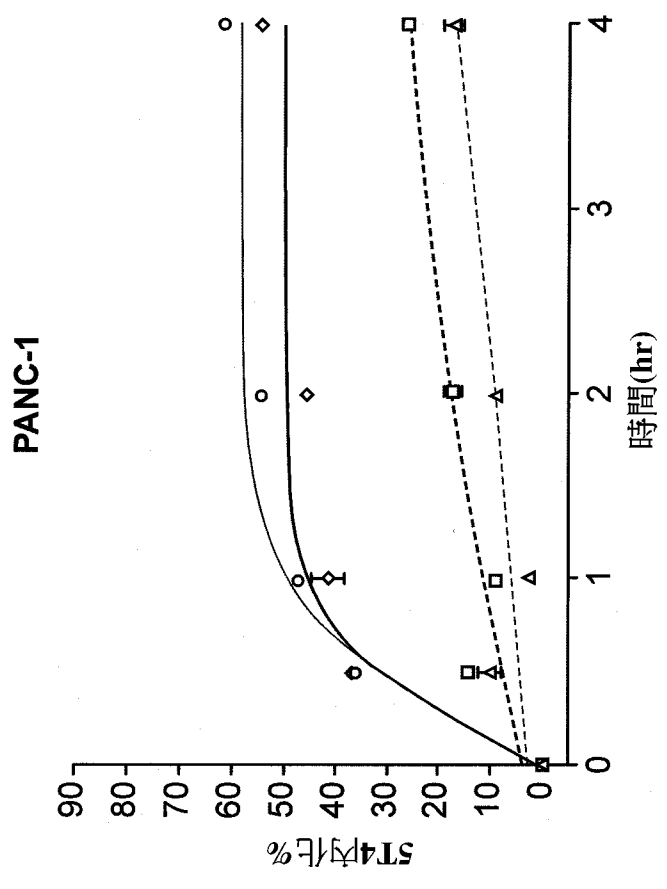


【圖 9K】

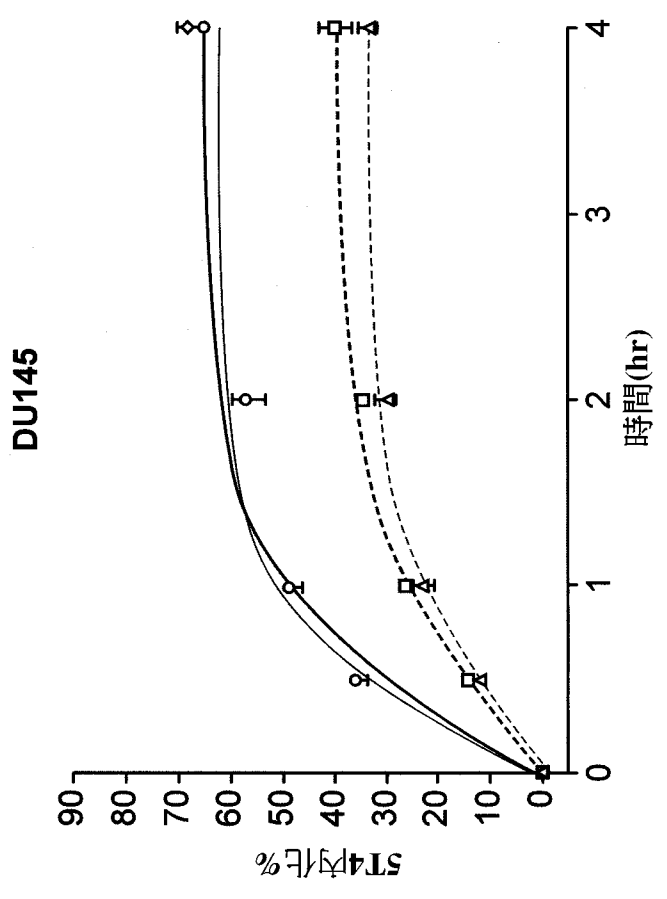


【圖 9J】

- △--- 人源化 Ab. 1
- 人源化 Ab. 2
- Bs2-HL-FCA
- ◇— Bs3-HL-FCA

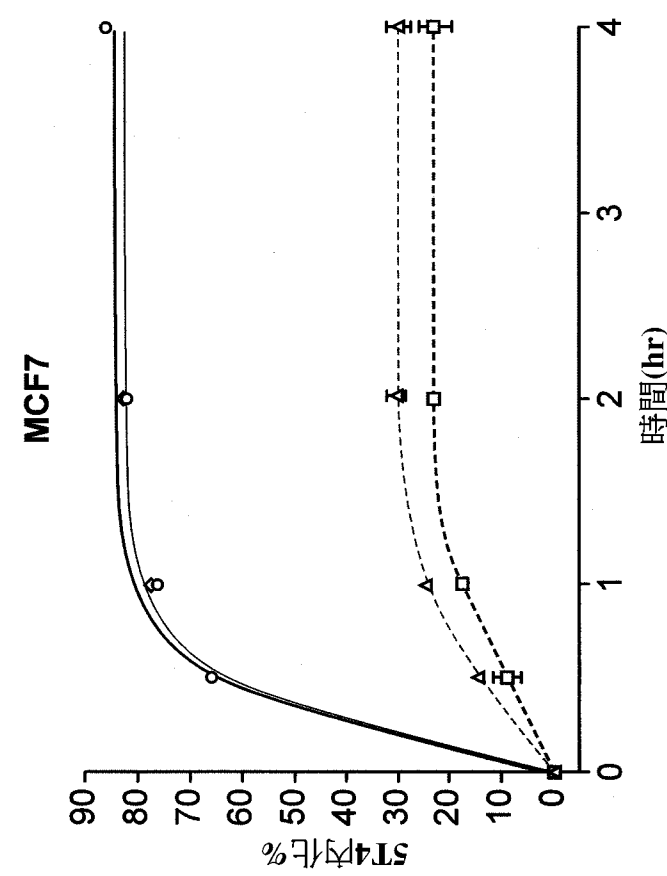


【圖 10B】

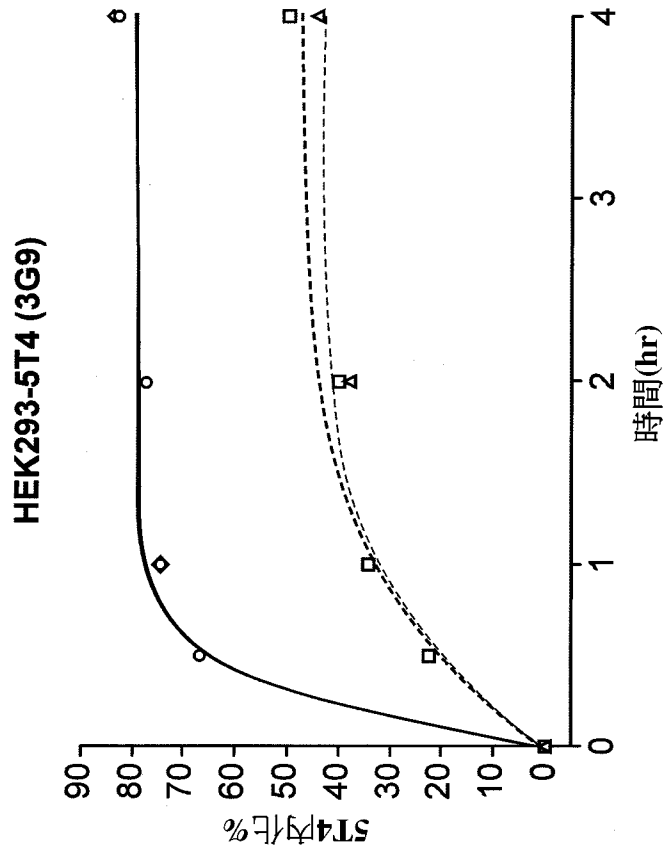


【圖 10A】

- △--- 人源化 Ab. 1
- 人源化 Ab. 2
- Bs2-HL-FCA
- ◇— Bs3-HL-FCA

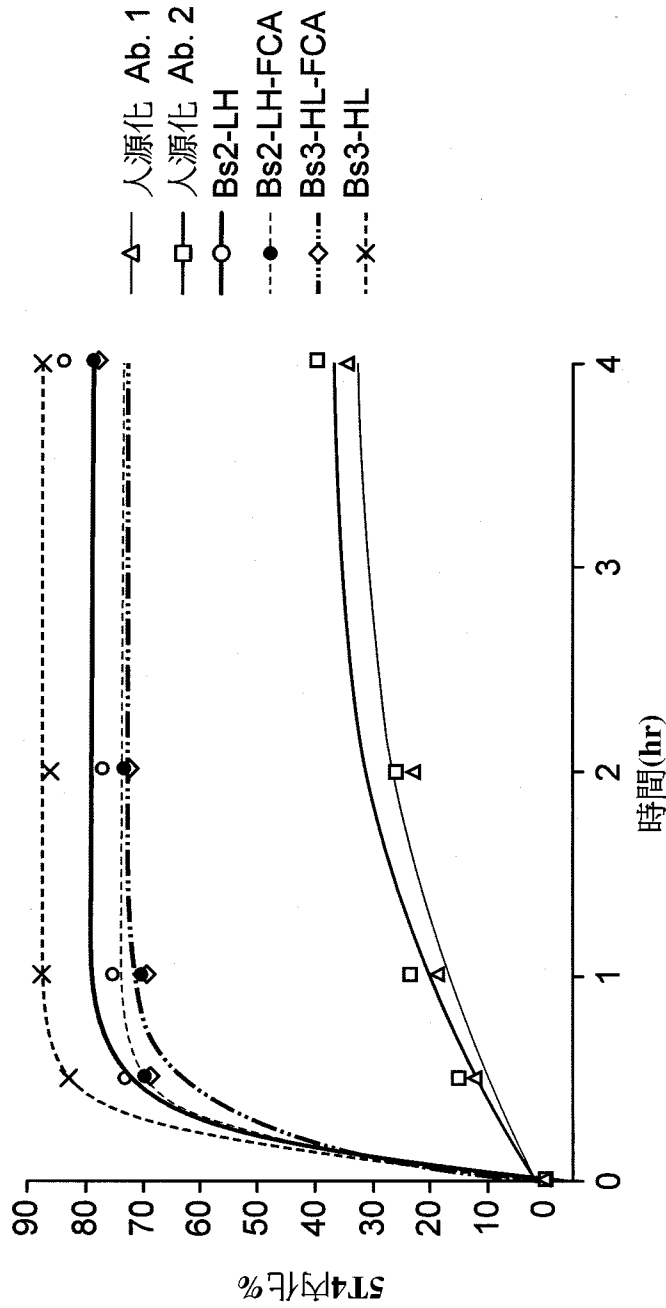


【圖 10C】

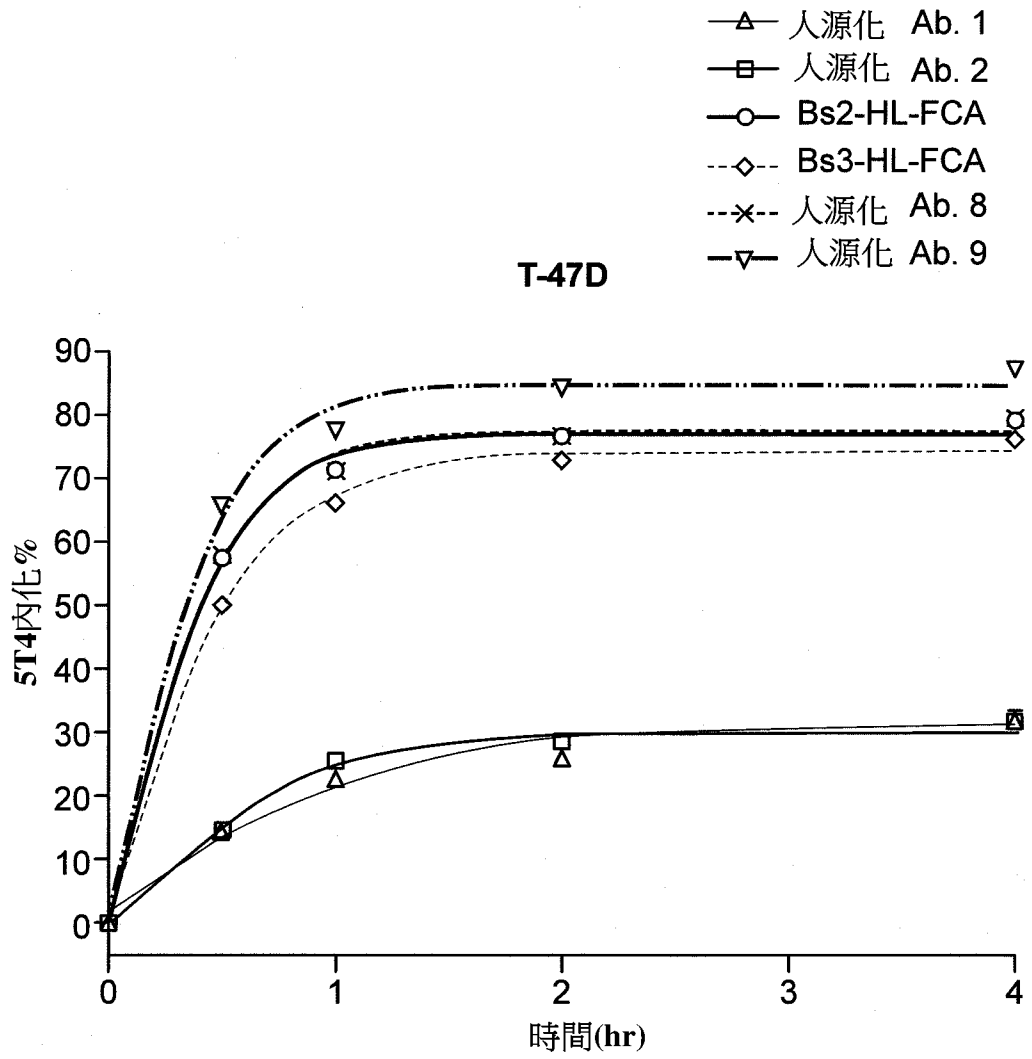


【圖 10D】

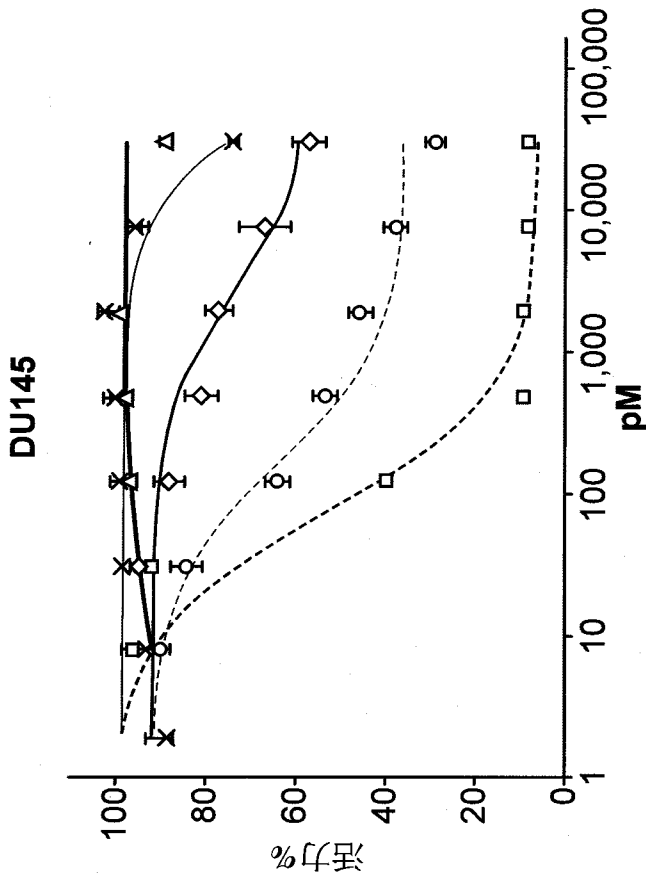
HEK293-5T4 (4F2)



【圖 10E】

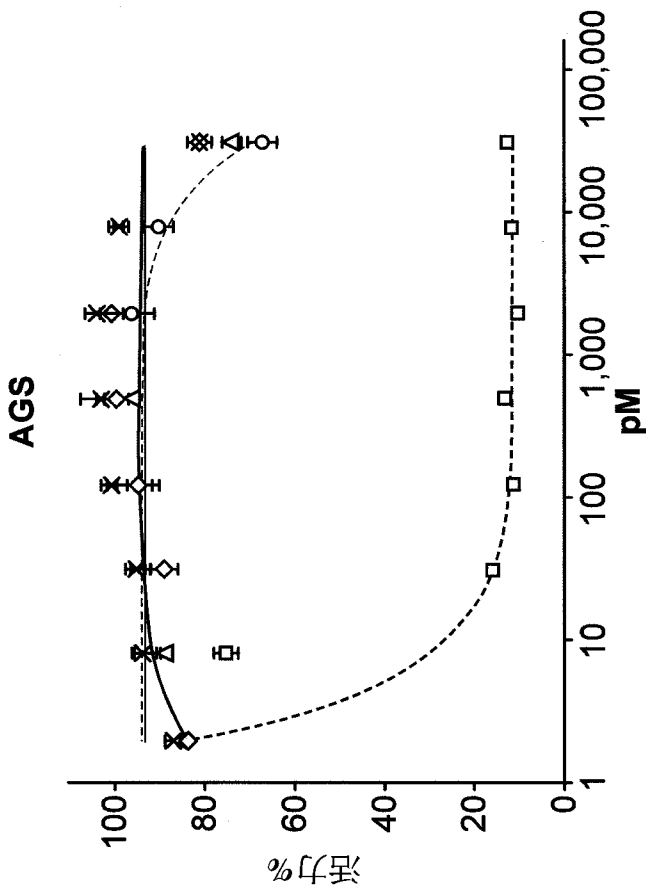


【圖 10F】



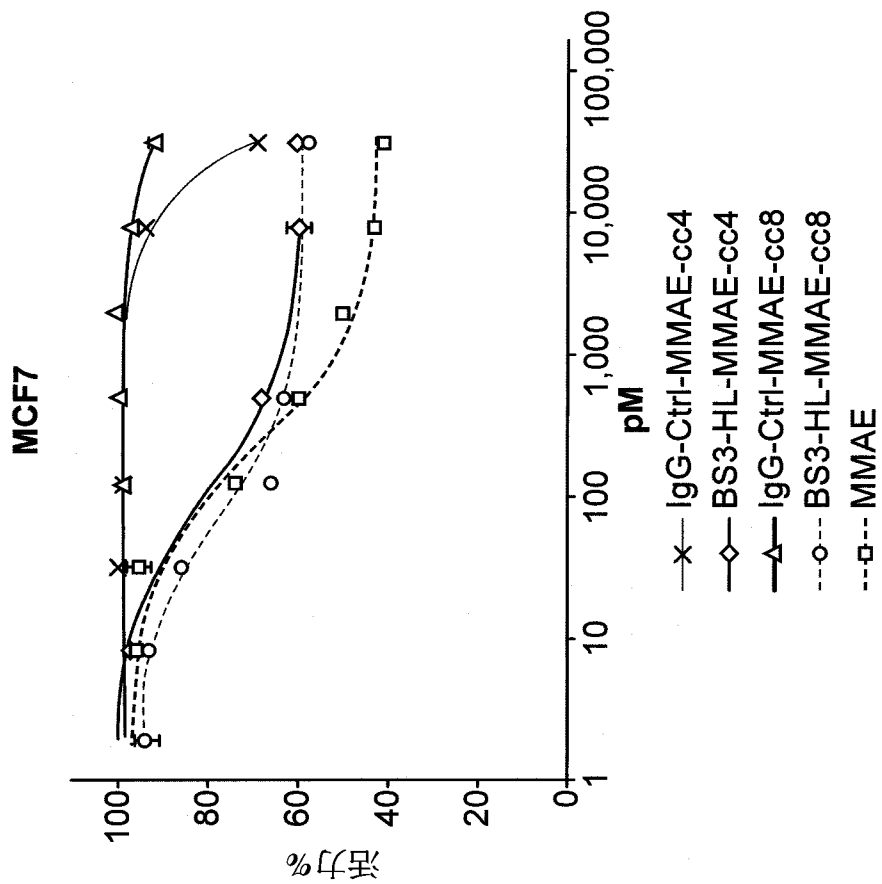
- x— IgG-Ctrl-MMAE-cc4
- ◇— BS3-HL-MMAE-cc4
- △— IgG-Ctrl-MMAE-cc8
- BS3-HL-MMAE-cc8
- MMAE

【圖 11B】

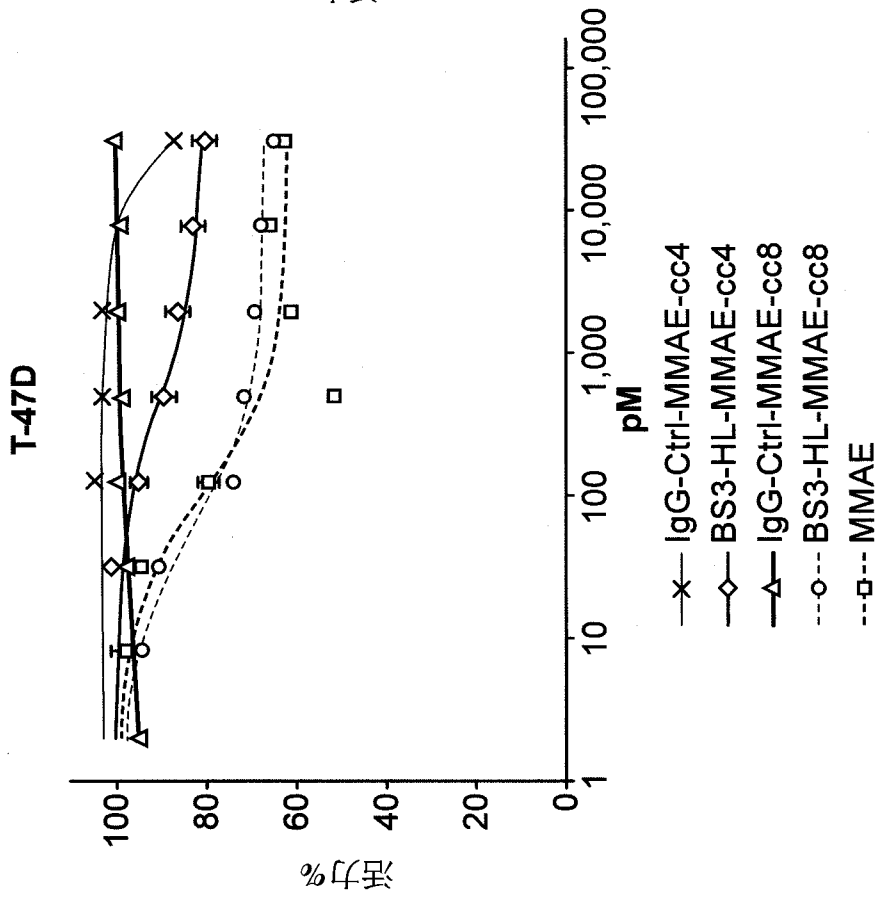


- x— IgG-Ctrl-MMAE-cc4
- ◇— BS3-HL-MMAE-cc4
- △— IgG-Ctrl-MMAE-cc8
- BS3-HL-MMAE-cc8
- MMAE

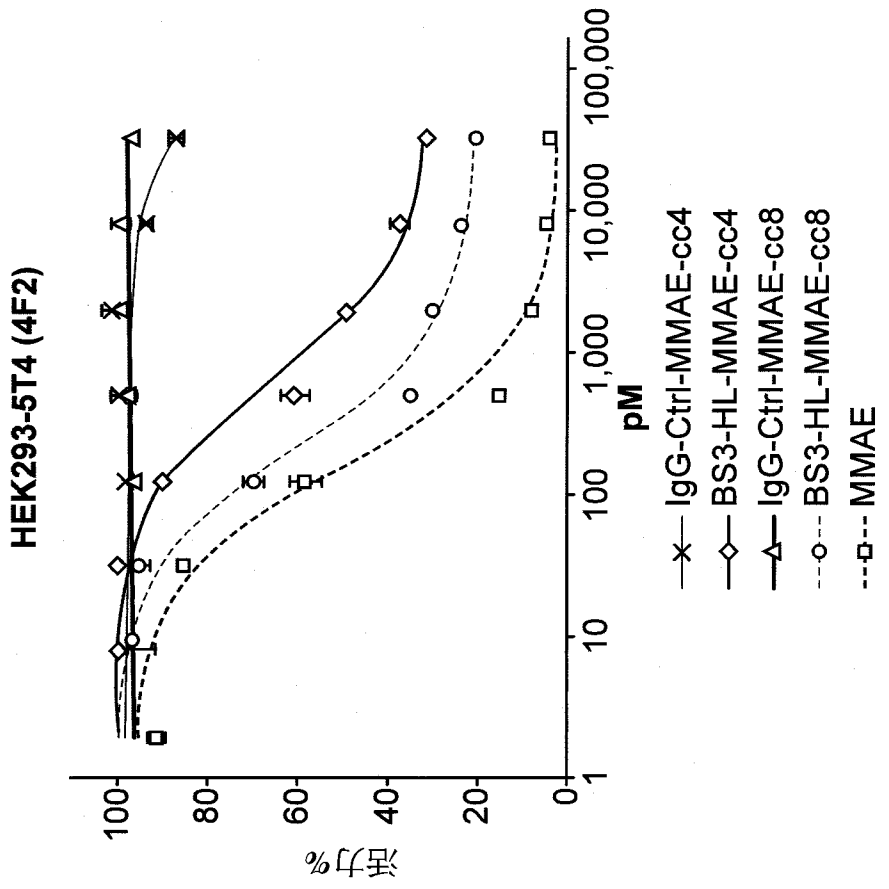
【圖 11A】



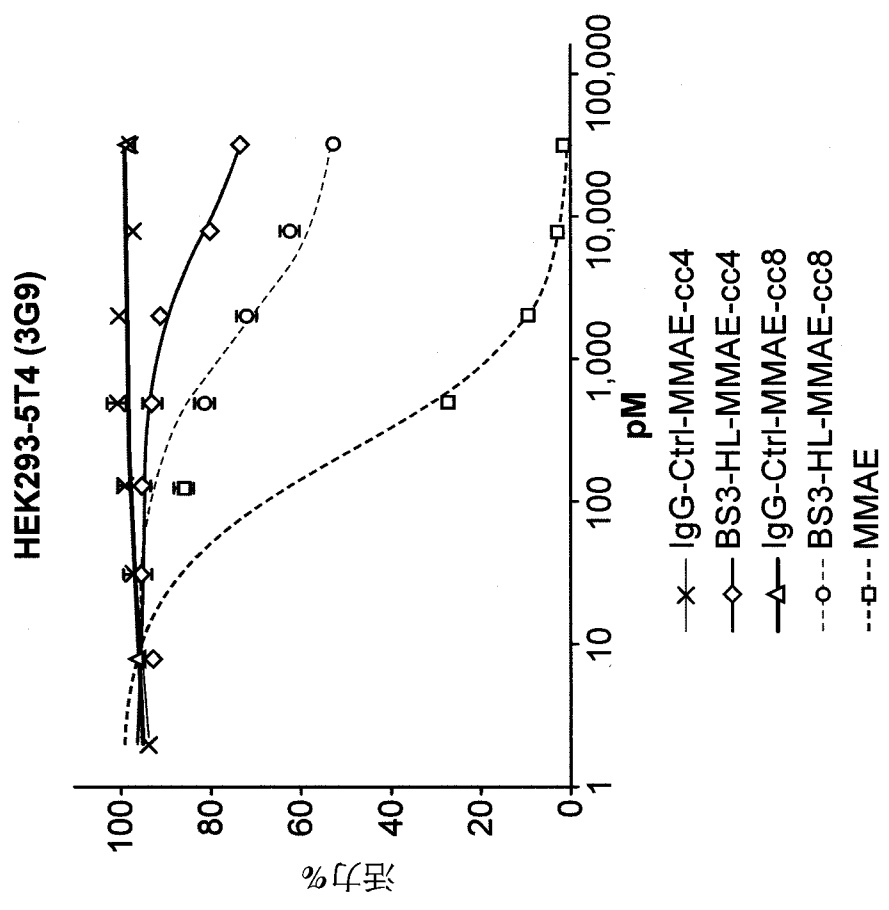
【圖 11D】



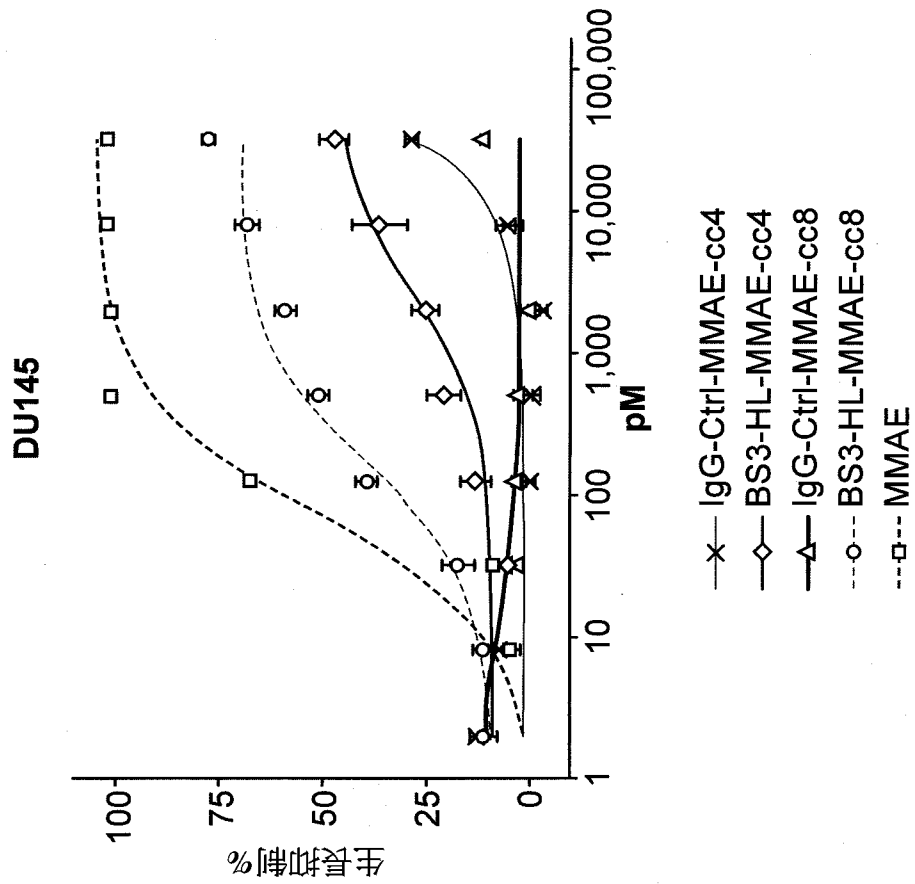
【圖 11C】



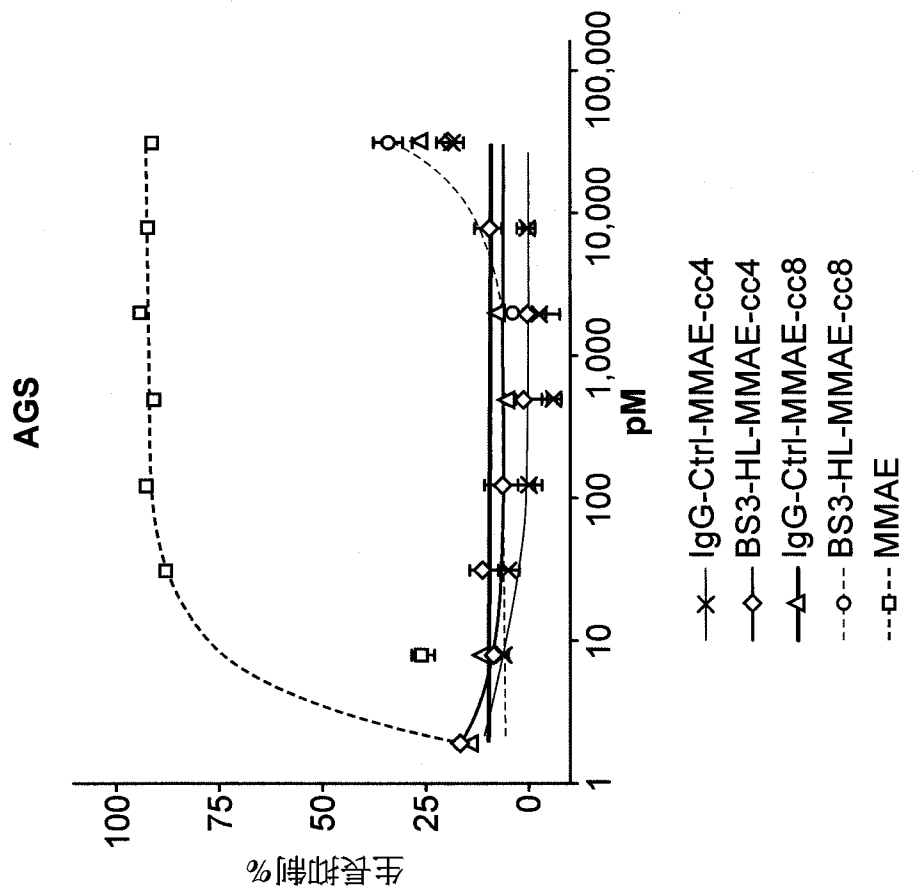
【圖 11F】



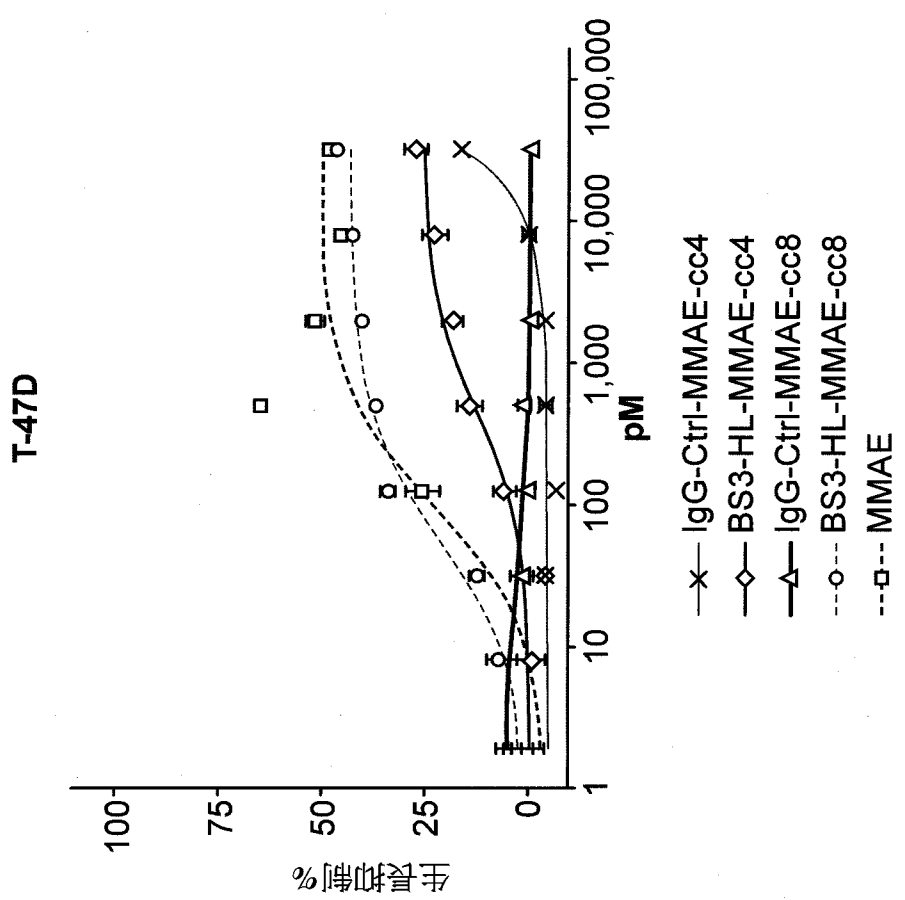
【圖 11E】



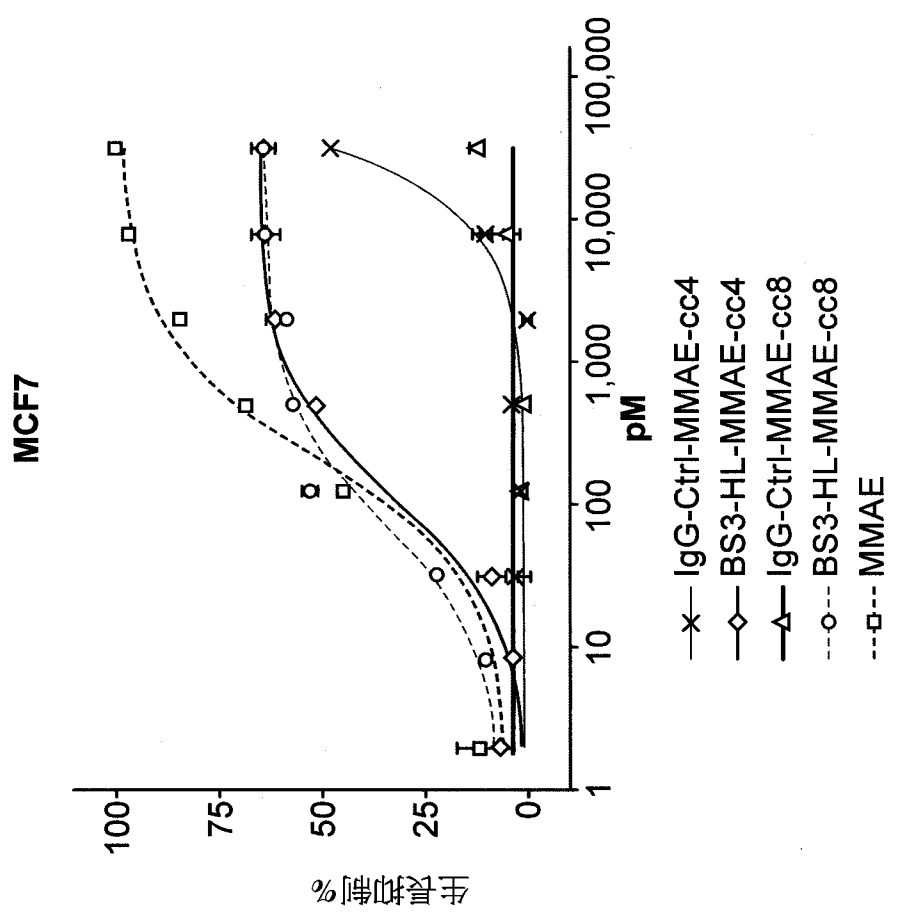
【圖 12A】



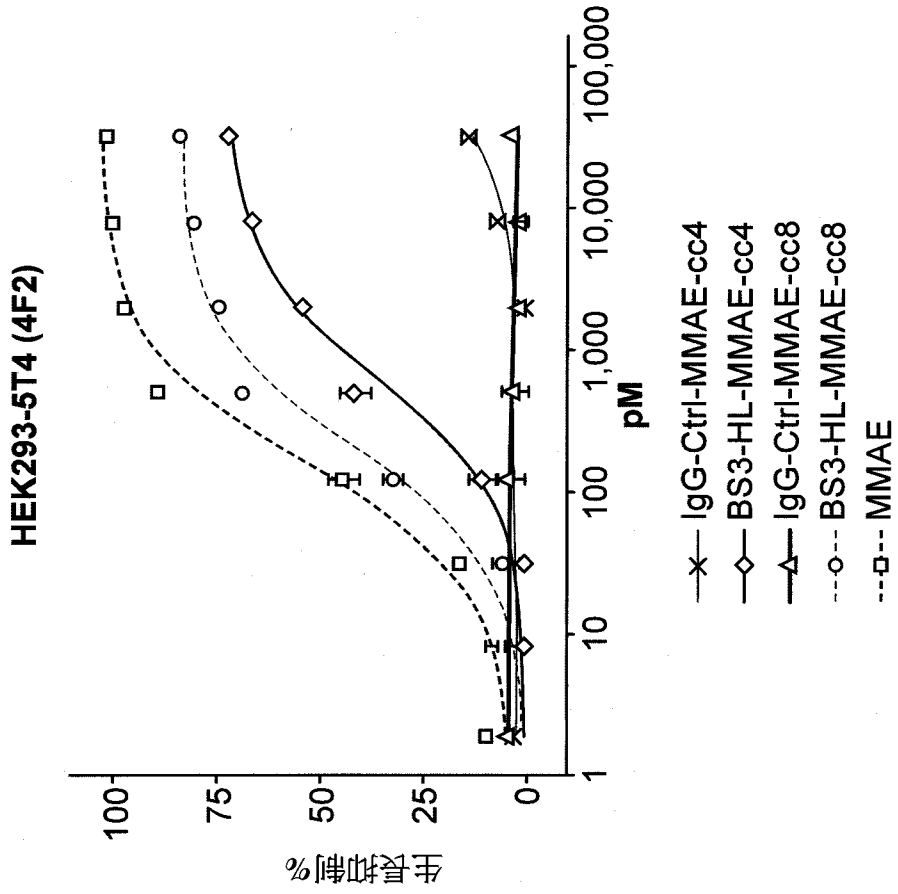
【圖 12B】



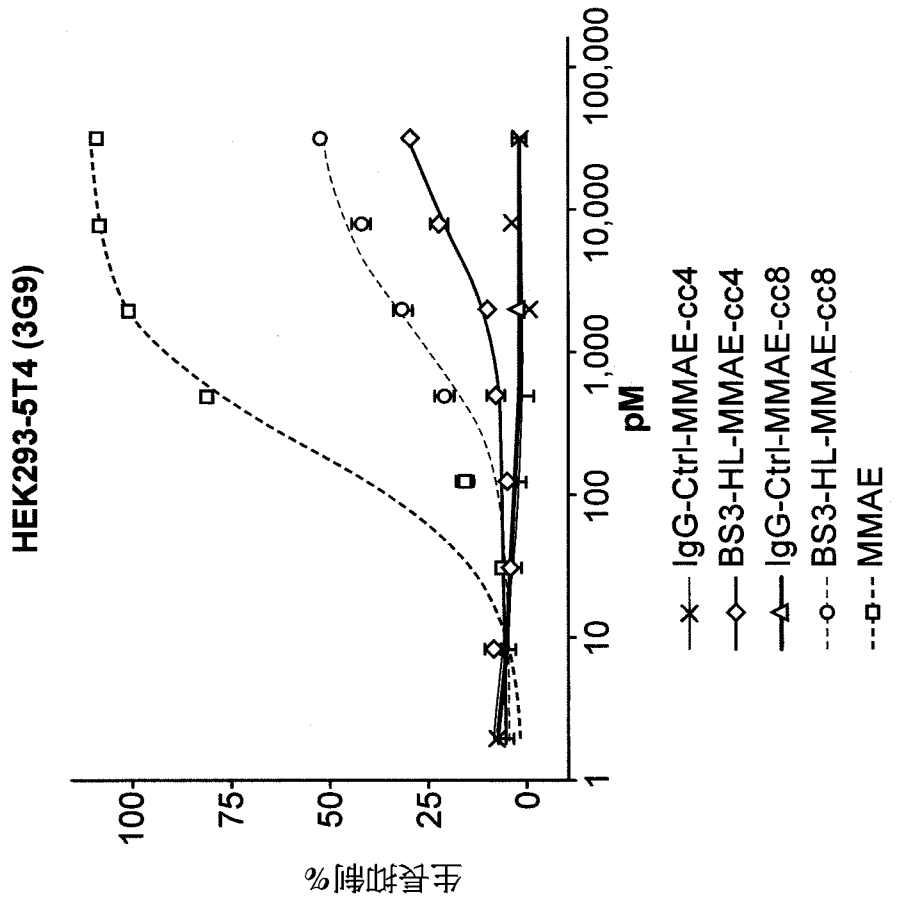
【圖 12D】



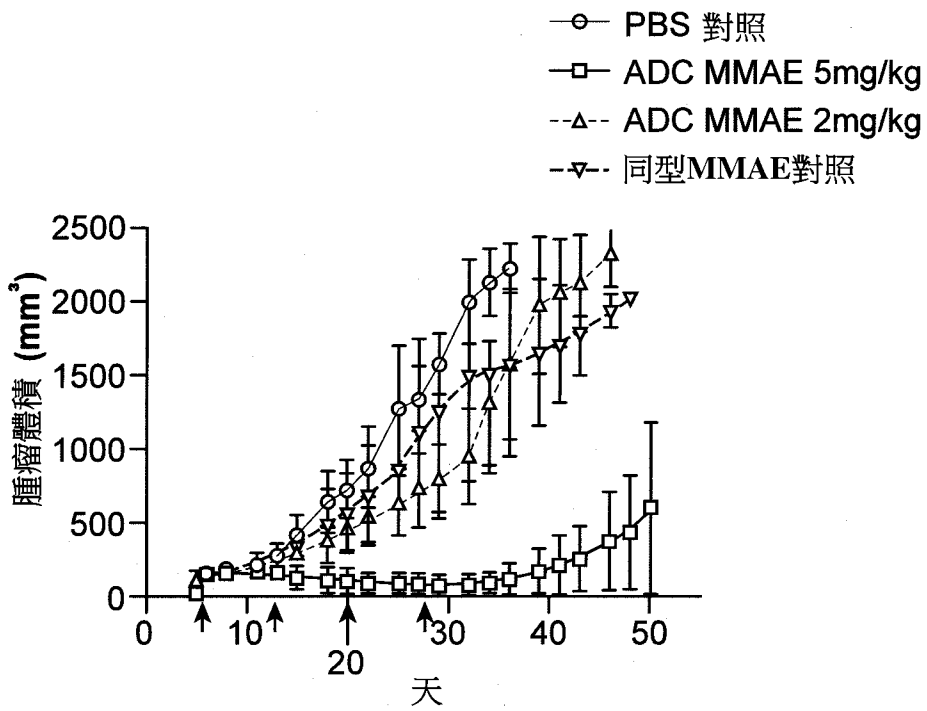
【圖 12C】



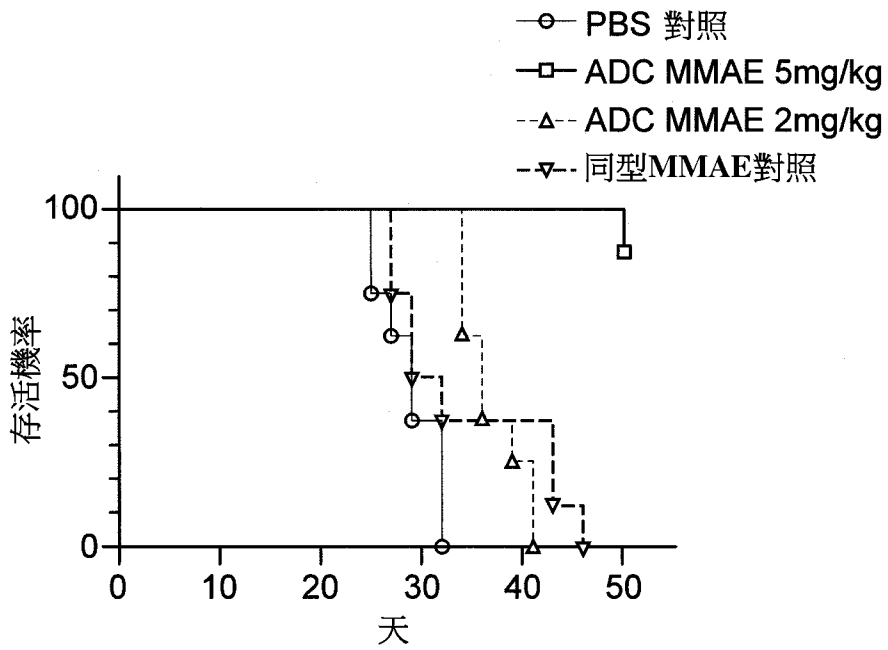
【圖 12F】



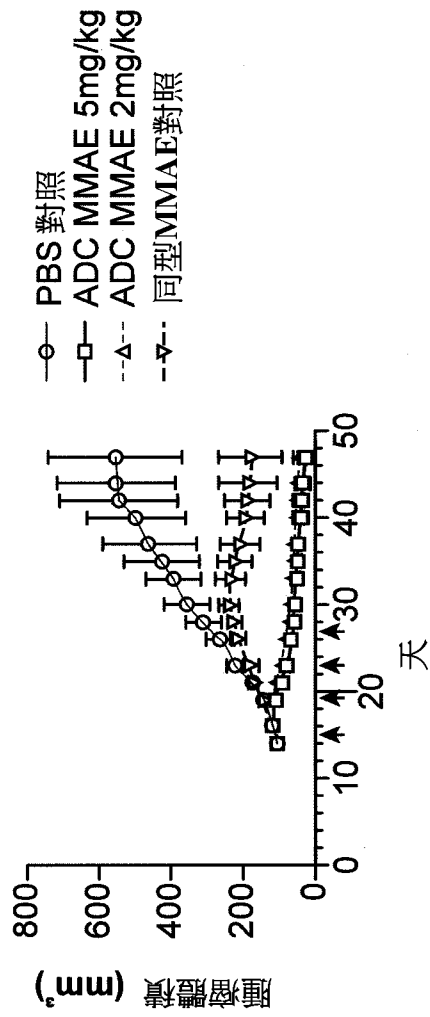
【圖 12E】



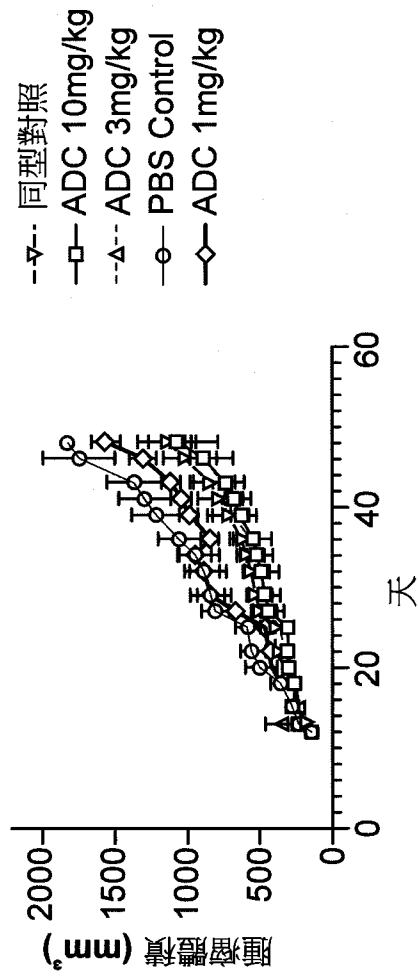
【圖 13A】



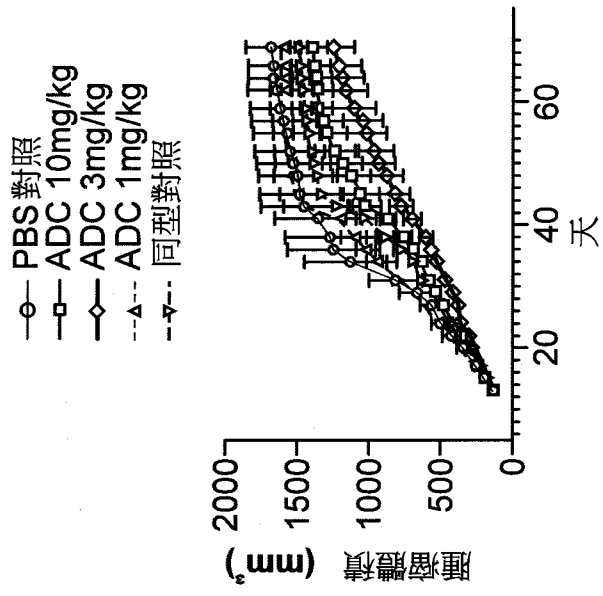
【圖 13B】



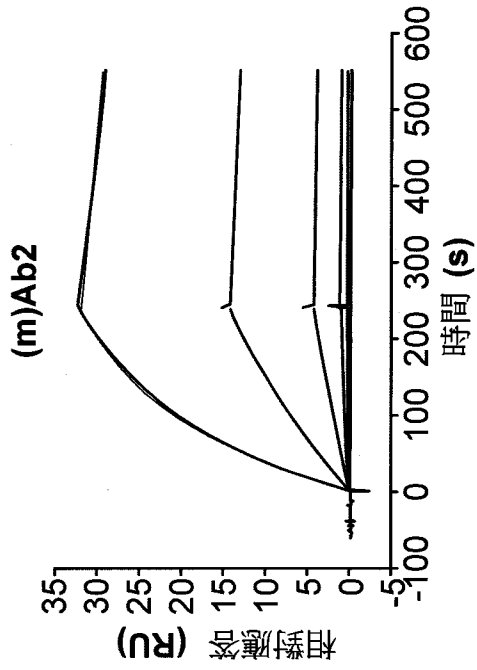
【圖 14A】



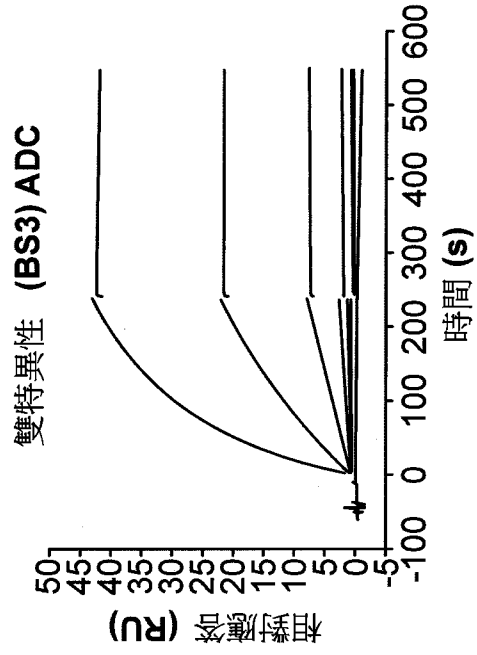
【圖 14B】



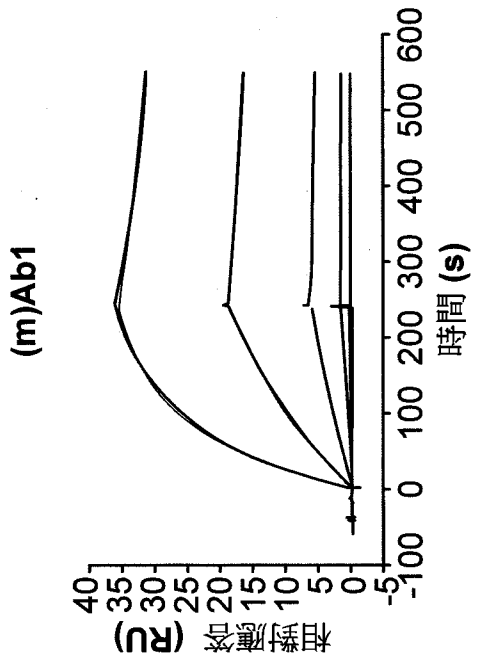
【圖 14C】



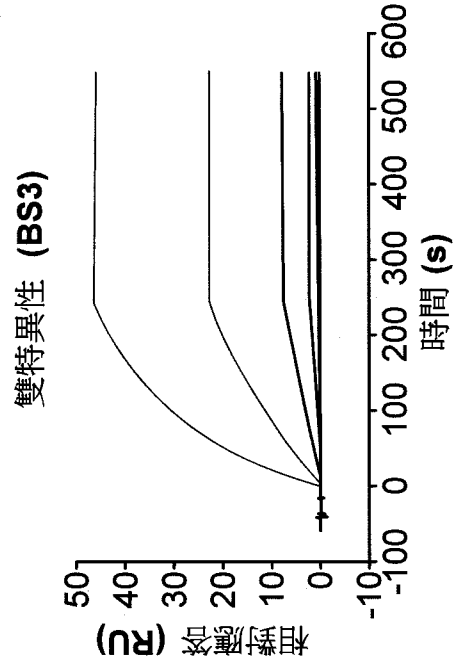
【圖 15B】



【圖 15D】



【圖 15A】



【圖 15C】

抗體	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
(m)Ab1	$2.59 \times 10^5$	$4.21 \times 10^{-4}$	$1.43 \times 10^{-9}$
(m)Ab2	$2.03 \times 10^5$	$2.73 \times 10^{-4}$	$1.34 \times 10^{-9}$
BsAb (BS3)	$4.61 \times 10^5$	$1.67 \times 10^{-6}$	$3.63 \times 10^{-12}$
BsAb (BS3) ADC	$3.76 \times 10^5$	$5.99 \times 10^{-6}$	$1.59 \times 10^{-11}$

【圖 16】