



(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 202405024 A

(43) 公開日：中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21) 申請案號：112124564

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 06 月 30 日

(51) Int. Cl. :

C07K16/46 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

C12N15/13 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N15/64 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/06/30

日本

2022-106054

(71) 申請人：日商凱依歐姆 生物科學股份有限公司 (日本) CHIOME BIOSCIENCE INC. (JP)
日本義大利商塞因吉先進生物技術弗蘭科薩瓦托斯卡爾公司 (義大利) CEINGE
BIOTECNOLOGIE AVANZATE FRANCO SALVATORE SCARL (IT)

義大利

(72) 發明人：中村康司 NAKAMURA, KOJI (JP)；橋本修一 HASHIMOTO, SHUICHI (JP)；吉岡
麻美 YOSHIOKA, ASAMI (JP)；高橋恒太 TAKAHASHI, KOTA (JP)；井上俊和
INOUE, TOSHIKAZU (JP)；佐野瞳 SANO, HITOMI (JP)；德羅倫佐 克勞迪亞 DE
LORENZO, CLAUDIA (IT)；帕薩里埃洛 瑪格麗塔 PASSARIELLO,
MARGHERITA (IT)

(74) 代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：37 項 圖式數：23 共 226 頁

(54) 名稱

融合蛋白質

(57) 摘要

本發明提供一種可增大抗腫瘤效果之三特异性三體的新穎蛋白質等。本發明係有關於一種融合蛋白質，其係包含第 1 及第 2 之 2 條不同的鏈之融合蛋白質，其中形成於該融合蛋白質內之 3 種組合 VH/VL 結合區係具有選自(i)對 5T4 之結合能力、(ii)對 T 細胞之 CD3 受體複合體之結合能力及 (iii)對 PD-1、PD-L1 或 LAG3 之結合能力的任一種結合能力(惟，前述 3 種組合 VH/VL 結合區係具有彼此不同的結合能力)。

【發明摘要】

【中文發明名稱】

融合蛋白質

【英文發明名稱】

FUSION PROTEINS

【中文】

本發明提供一種可增大抗腫瘤效果之三特异性三體的新穎蛋白質等。本發明係有關於一種融合蛋白質，其係包含第1及第2之2條不同的鏈之融合蛋白質，其中形成於該融合蛋白質內之3種組合VH/VL結合區係具有選自(i)對5T4之結合能力、(ii)對T細胞之CD3受體複合體之結合能力及(iii)對PD-1、PD-L1或LAG3之結合能力的任一種結合能力(惟，前述3種組合VH/VL結合區係具有彼此不同的結合能力)。

【指定代表圖】無

【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】

融合蛋白質

【英文發明名稱】

FUSION PROTEINS

【技術領域】

【0001】本發明係有關於一種融合蛋白質及其用途等。詳而言之，係有關於一種具有對(i)5T4、(ii)CD3受體複合體及(iii)PD-1、PD-L1或LAG3之結合能力的融合蛋白質及其用途等。

【先前技術】

【0002】CD3系T細胞衍生物(T-cell Engager(TCE))為抗體或類抗體蛋白質，同時一單臂結合於癌細胞的腫瘤相關抗原(TAA)，另一單臂則結合於CD3複合體，形成非依賴TCR的人工免疫突觸而避免T細胞相關性免疫反應的HLA拘束性。TCE為用於治療對傳統治療法具有抵抗性之癌症中最引人好奇的樣式之一。於血液惡性腫瘤領域，博納吐單抗(Blinatumomab)係同時以急性淋巴母細胞白血病(ALL)之CD19抗原與T細胞上CD3為標的，而誘導白血病細胞有效死亡的二特异性T細胞衍生物(Bispecific TCE(BiTE))(於2014年經FDA認可)。另一方面，根據TCE

之實體腫瘤的治療時的重要課題係由免疫抑制性腫瘤微小環境 (TME) 表示。實體腫瘤係動員骨髓前驅抑制細胞 (MDSC)、腫瘤相關巨噬細胞 (TAM) 及控制性 T 細胞 (Treg) 等免疫抑制細胞而形成 TME，且此等細胞皆可抑制細胞傷害性 T 細胞的活性。

【0003】從而，TCE 對實體腫瘤之最有效的使用，有可能需要與克服免疫抑制性 TME，且有用於使免疫排斥或免疫沙漠狀態之「免疫性的冷腫瘤」成為引起發炎之「免疫性的熱腫瘤」的免疫檢查點抑制劑等藥劑組合之 TCE 的使用 (例如參照非專利文獻 1)。理想上，可以設計可具有 TCE 及免疫檢查點抑制劑此兩機能的單一分子。藉此，此新穎構築體便可克服實體腫瘤的免疫抑制性 TME，與組合之 2 種個別藥劑的製造成本相比可降低製造成本。

【0004】癌症胎兒性腫瘤相關抗原 5T4 亦熟知為 TPBG 或 WAIF1，係包含 8 種多白胺酸重複之 72kDa 的細胞表面糖蛋白質。5T4 係於妊娠 9 週之早期表現於胎兒的滋養層。健康成人之 5T4 的表現非限定於數種特殊的上皮細胞類型，於肝臟、肺、支氣管、心臟、睪丸、卵巢、腦或肌肉中未測出。

另一方面，有人報導 5T4 常以包含卵巢癌、結腸癌、子宮頸癌、胃癌及肺癌的各種癌症表現 (例如參照非專利文獻 2~6)。再者，其表現亦常以膀胱、子宮內膜、食道、胰臟、胃及睪丸之非精細胞瘤性胚細胞腫瘤觀察到。絨毛膜癌及胎盤部位滋養層腫瘤亦為 5T4 陽性 (例如參照非

專利文獻7)。從而，有人提出5T4作為適合標的癌症治療之標的抗原(例如參照非專利文獻8及9)。

【0005】 與腫瘤細胞上之5T4及T細胞上所表現之CD3有關的二特異性抗體，為了有效誘導癌細胞死亡，而有可能呈現對癌細胞重新導向細胞傷害性T細胞之耐人尋味的策略。於臨床試驗中，以治療實體腫瘤為目的，存在以腫瘤細胞上之5T4與T細胞上之共刺激分子之CD3或4-1BB為標的之數種二特異性抗體。然而，迄今仍不存在癌症治療所認可的抗5T4免疫療法。

【0006】 此外，三體(Tribody)的形式為包含Fab區域作為支架的多特異性抗體，H鏈(V_H+CH_1)及L鏈(V_L+CL)之Fab片段可於體內自然地進行異質二聚物化，而將scFv等追加機能導入於支架中。三體當中，Tb535H係Fab區域及scFv區域此兩者以5T4(二價結合)為標的、其他scFv以CD3(一價結合)為標的之二特異性三體，已知可發揮一定的抗腫瘤效果(例如參照專利文獻1)。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0007】

[專利文獻1]WO 2016/097408 A1

[專利文獻2]WO 2019/180201 A2

[專利文獻3]WO 99/37791

[非專利文獻]

【0008】

[非專利文獻1]Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. *Immunity*. (2020) 52:17-35. doi: 10.1016/j.immuni.2019.12.011

[非專利文獻2]Int J Gynecol Cancer. 1995;5:269-274

[非專利文獻3]Starzynska T, et al. Prognostic significance of 5T4 oncofetal antigen expression in colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 1994;69:899-902

[非專利文獻4]Jones H, et al., Investigation of expression of 5T4 antigen in cervical cancer. *Br J Cancer*. 1990;6:69-100

[非專利文獻5]Starzynska T, et al. The expression of 5T4 antigen in colorectal and gastric carcinoma. *Br J Cancer*. 1992;66:867-869

[非專利文獻6]Forsberg G, et al. Therapy of human non-small-cell lung carcinoma using antibody targeting of modified superantigen. *Br J Cancer*. 2001;85:129-136

[非專利文獻7]Br J Cancer. 1990 Jan;61(1):89-95. doi: 10.1038/bjc.1990.20.

[非專利文獻8]Woods AM, et al. Characterization of the murine 5T4 oncofoetal antigen: a target for immunotherapy in cancer. *Biochem J*. 2002;366:353-365

[非專利文獻9]Hole N, et al. Isolation and characterization of 5T4, A tumor-associated antigen. *Int J Cancer*.

1990;45:179-184

[非專利文獻 10]Sasso, et al. MABS 2018, VOL. 10, NO. 7, 1060-1072

[非專利文獻 11]Passariello et al. IJMS 2022, 23, 3466

【發明內容】

[發明所欲解決之課題]

【0009】於此種狀況下，吾人便進一步期望開發出一種可增大抗腫瘤效果之屬多特異性三體的新穎蛋白質。

[解決課題之手段]

【0010】本發明係考量上述狀況而完成者，茲提供一種以下所示之融合蛋白質其用途(醫藥組成物等)等。

【0011】[1]一種融合蛋白質，其係包含第1及第2之2條不同的鏈之融合蛋白質，其中，

第1鏈係包含2個抗體可變區VH1及VH2、1個抗體可變區VL2，以及1個抗體恆定區CH1或CL，

第2鏈係包含2個抗體可變區VL1及VL3、1個抗體可變區VH3，以及1個抗體恆定區CL或CH1，

第1及第2鏈係含有異質二聚物交互作用(較佳為在一一條鏈的CH1與另一條鏈的CL區域之間含有該異質二聚物交互作用)，

形成於該融合蛋白質內之3種組合VH/VL結合區的VH1/VL1結合區、VH2/VL2結合區及VH3/VL3結合區係具

有選自

- (i)對5T4之結合能力、
- (ii)對CD3受體複合體之結合能力及
- (iii)對PD-1、PD-L1或LAG3之結合能力

的任一種結合能力(惟，前述3種組合VH/VL結合區係具有彼此不同的結合能力)。

【0012】 [2]如前述[1]之融合蛋白質，其中前述融合蛋白質為包含前述第1鏈與前述第2鏈之異質二聚物的蛋白質。

【0013】 [3]如前述[1]或[2]之融合蛋白質，其中，前述2條不同的鏈係包含：

a)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或
VH(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或
VL(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

b)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或
VH(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或
VL(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

c)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

d)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

e)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

f)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

g)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

h)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

i)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

j)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

k)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

或者、

l)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者；

於此，上述 a)~1)中，
VH及VL為抗體可變區，
VH(5T4)及VL(5T4)為對5T4之抗體可變區，
VH(CD3)及VL(CD3)為對CD3受體複合體之抗體可變區，
VH(X)及VL(X)為對PD-1、PD-L1或LAG3之抗體可變區，
CH1及CL為抗體恆定區，
L1及L2為連結子。
【0014】 [4]如前述[1]或[2]之融合蛋白質，其中，
VH1、VH2及VH3中之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由
序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列、
序列編號9；序列編號10；及序列編號11所示胺基酸序列、
序列編號24；序列編號25；及序列編號26或27所示胺基酸序列、
序列編號37；序列編號38；及序列編號39所示胺基酸序列、
序列編號47；序列編號48或49；及序列編號50所示胺基酸序列，或者
序列編號58；序列編號59或49；及序列編號60所示胺基酸序列

所構成，且

VL1、VL2及VL3中之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號19；序列編號20；及序列編號21所示胺基酸序列、

序列編號14；序列編號15；及序列編號16所示胺基酸序列、

序列編號29；序列編號30；及序列編號31、32或33所示胺基酸序列、

序列編號41；序列編號42；及序列編號43所示胺基酸序列、

序列編號52；序列編號53；及序列編號54所示胺基酸序列，或者

序列編號62；序列編號63；及序列編號64所示胺基酸序列

所構成。

【0015】 [5]如前述[1]或[2]之融合蛋白質，其中，

VH1、VH2及VH3之胺基酸序列係彼此不同，包含序列編號88、90、8、92、23、78、46、81、57、109、82、83、84或36所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL1、VL2及VL3之胺基酸序列係彼此不同，包含序列編號89、91、13、93、28、79、80、51、61、85、86、87或40所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該

胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0016】 [6]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(5T4)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列所構成，且

VL(5T4)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號19；序列編號20；及序列編號21所示胺基酸序列所構成。

【0017】 [7]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(CD3)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號9；序列編號10；及序列編號11所示胺基酸序列所構成，且

VL(CD3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號14；序列編號15；及序列編號16所示胺基酸序列所構成。

【0018】 [8]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號24；序列編號25；及序列編號26或27所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為PD-1)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號29；序列編號30；及序列編號31、32或33所示胺基酸序列所構成。

【0019】 [9]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號47；序列編號48或49；及序列編號50所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號52；序列編號53；及序列編號54所示胺基酸序列所構成。

【0020】 [10]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號58；序列編號59或49；及序列編號60所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號62；序列編號63；及序列編號64所示胺基酸序列所構成。

【0021】 [11]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為LAG3)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號37；序列編號38；及序列編號39所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號41；序列編號42；及序列編號43所示胺基酸序列所構成。

【0022】 [12]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(5T4)之胺基酸序列係包含由序列編號88或90所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列

具有至少90%的同一性，且

VL(5T4)之胺基酸序列係包含由序列編號89或91所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0023】 [13]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(CD3)之胺基酸序列係包含由序列編號8或92所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(CD3)之胺基酸序列係包含由序列編號13或93所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0024】 [14]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-1)之胺基酸序列係包含由序列編號23或78所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-1)之胺基酸序列係包含由序列編號28、79或80所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0025】 [15]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號46或81所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號51所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺

基酸序列具有至少90%的同一性。

【0026】 [16]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號57、109、82、83或84所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號61、85、86或87所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0027】 [17]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列係包含由序列編號36所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列係包含由序列編號40所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0028】 [18]如前述[1]或[2]之融合蛋白質，其中，

第1鏈係包含由序列編號1所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

第2鏈係包含由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0029】 [19]如前述[3]之融合蛋白質，其中，

第1鏈：VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)係包

含由序列編號1所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

第2鏈：VL(5T4)CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)係包含由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【0030】[20]如前述[1]~[19]中任一項之融合蛋白質，其為(a)5T4、(b)CD3受體複合體及(c)PD-1、PD-L1或LAG3之三特異性抗體。

[21]如前述[1]~[20]中任一項之融合蛋白質，其係具有抗腫瘤活性。

[22]如前述[21]之融合蛋白質，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

[23]如前述[21]或[22]之融合蛋白質，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤(例如胸膜間皮瘤)、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【0031】[24]一種多核苷酸，其係編碼如前述[1]~[23]中任一項之融合蛋白質。

[25]一種載體，其係包含如前述[24]之多核苷酸。

[26]一種轉形體，其係將如前述[25]之載體導入至宿

主細胞而得。

[27]一種製造方法，其係如前述[1]~[23]中任一項之融合蛋白質的製造方法，其係包含培養如前述[26]之轉形體，並由所得培養物中回收前述融合蛋白質。

【0032】 [28]一種醫藥組成物，其係包含如前述[1]~[23]中任一項之融合蛋白質。

[29]如前述[28]之醫藥組成物，其係用於腫瘤的治療、預防或診斷。

[30]如前述[29]之醫藥組成物，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

[31]如前述[29]或[30]之醫藥組成物，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤(例如胸膜間皮瘤)、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【0033】 [32]一種腫瘤的治療、預防或診斷方法，其係包含向對象投予如前述[28]~[31]中任一項之醫藥組成物。

[33]如前述[32]之方法，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

[34]如前述[32]或[33]之方法，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤(例如胸膜間皮瘤)、人類肺癌、人類胃癌、人類

結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【0034】 [35]一種腫瘤的治療、預防或診斷用套組，其係包含如前述[1]~[23]中任一項之融合蛋白質。

[36]如前述[35]之套組，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

[37]如前述[35]或[36]之套組，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤(例如胸膜間皮瘤)、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

[發明之效果]

【0035】 根據本發明，可提供一種與習知二特異性三體之融合蛋白質Tb535H相比，抗腫瘤效果顯著增大之屬多特異性三體的融合蛋白質等。本發明之融合蛋白質係非僅具有對5T4及CD3受體複合體的結合能力，亦具有對PD-1、PD-L1或LAG3的結合能力(即亦具有免疫檢查點抑制活性)之三特異性三體，且可發揮優良的抗腫瘤效果者。

【圖式簡單說明】**【0036】**

[圖1]為三體之構造的示意圖。

A.53X三體分子之構築體的簡圖。SP：人類介白素(IL)-2訊息胜肽；VH_{5T4}、VL_{5T4}：分別編碼對人類5T4屬特異性之Tb535H之免疫球蛋白重鏈可變區及輕鏈可變區的胺基酸序列；CH1、CL：分別編碼人類免疫球蛋白重鏈恆定區1及κ輕鏈恆定區的胺基酸序列；VH_{CD3}、VL_{CD3}：分別編碼源自建構對人類CD3屬特異性之scFv之人類化OKT3的重鏈可變區及輕鏈可變區的胺基酸序列；L1、L2：分別具有可撓性連結子的胺基酸序列(GPGGGSPG(序列編號6)及GGGGSGGGGSGGGGS [即包含(GGGS)₃](序列編號106))。VH_C及VL_C為編碼建構具有對人類PD-1、PD-L1或LAG3屬特異性之scFv之PD-1-1、PD-L1_1、10.12、LAG3_1或源自帕利珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區的胺基酸序列。源自帕利珠單抗之scFv為源自等型人類抗體之scFv控制用。6xHis為編碼六組胺酸標籤的胺基酸序列。

B.分別建構Tb535H[(5T4)₂×CD3]、53D[5T4×CD3×PD-1]、53L1[5T4×CD3×PD-L1]、53L10[5T4×CD3×PD-L1]、53G[5T4×CD3×LAG3]及53P[5T4×CD3×等型控制組]之三體蛋白質的簡圖。

[圖2]為表示ELISA中Tb535H及建構之新穎53X三體對

重組 5T4 蛋白質的結合親和性的圖。

A. 三體 (0 ~ 500nM) 對重組人類 5T4 蛋白質之藉由 ELISA 分析法的結合曲線。

B. 各構築體之 5T4 結合的 EC_{50} (nM) 值。

[圖 3] 為表示 ELISA 中 Tb535H 及建構之新穎 53X 三體對重組 CD3 蛋白質的結合親和性的圖。

A. 三體 (0 ~ 500nM) 對重組人類 CD3 δ/ϵ 蛋白二聚體蛋白質之藉由 ELISA 分析法的結合曲線。

B. 各三體構築體之 CD3 結合的 EC_{50} (nM) 值。

[圖 4] 為表示 ELISA 中所示三體對重組 PD-L1 蛋白質或 PD-1 蛋白質的結合親和性的圖。

A. 53L1 三體及 53L10 三體 (0 ~ 500nM) 對重組人類 PD-L1 蛋白質之藉由 ELISA 分析法的結合曲線。

B. 53D 三體 (0 ~ 500nM) 對重組人類 PD-1 蛋白質之藉由 ELISA 分析法的結合曲線。

[圖 5] 為表示在 5T4 表現標的細胞的存在下之 T 細胞活化生物分析法的圖。

A. 為藉由 T 細胞活化生物分析法 (NFAT) (Promega 公司, 型錄編號 J1621) 之在 5T4 表現細胞的存在下之 TCR/CD3 活化的示意圖。

B. 將表現由 NFAT 響應元件 (NFAT-RE) (「TCR/CD3 效應因子細胞」) 驅動之冷光酶報導基因的基因改變 Jurkat T 細胞株, 於 CHO-K1-5T4 細胞的存在下, 邊提高圖中所示三體的濃度邊進行培養。於 37°C 培養 4 小時後, 添加 Bio-

Glo(商標)試劑，以光度計測定發光。

C. 各構築體之經由5T4之TCR/CD3活化的 EC_{50} (nM)值。

[圖6]為表示藉由競爭ELISA分析法所測試之53X三體之拮抗作用的圖。

ELISA分析法係藉由分別測定各生物素標記重組體人類PD-L1或MHCII蛋白質(格紋圖樣長條)對PD-1或LAG-3固定化蛋白質的結合，而於未標記競爭抗PD-L1(53L1及51L10)(A)、抗PD-1(53D)(B)或抗LAG-3(53G)(C)三體(黑色長條)或各母mAb(灰色長條)(以飽和濃度使用(若為抗PD-L1或抗PD-1時為5:1、為抗LAG-3時則為3:1))的未存在下或存在下進行。作為人類IgG4等型控制組使用(空心長條)。結合值係以3次獨立實驗所得之至少3次測定的平均值報導。以平均值 \pm 標準差(SD)表示。Student's t檢定(2變因)之P值如下。** $P < 0.01$ 、* $P < 0.05$ 。

[圖7]為表示新穎三體對與hPBMC共同培養之MDA-MB-231人類乳癌細胞或單獨投予Tb535H、或與母mAb併用投予時之細胞毒活性的圖。

將MDA-MB-231人類乳癌細胞與hPBMC共同培養(效應因子：標的細胞比5:1)，以53L1及53L10(A.格紋圖樣長條)、53D(B.格紋圖樣長條)、53G(C:格紋圖樣長條)實施處理48小時。Tb535H(亮灰色長條)、母免疫調節mAb(暗灰色長條)或該等之組合(黑色長條)亦以所示濃度測試。以未處理之共同培養或三體53P(C:空心長條)作為

負控制組。如後述之「材料及方法」所記載，藉由檢測LDH的釋放來測定細胞溶解。以平均值 \pm SD表示。Student's t檢定(2變因)之P值如下。*** $P < 0.001$ 、** $P < 0.01$ 、* $P < 0.05$ 。

[圖8]為表示新穎三體對與hPBMC共同培養之A549人類肺癌細胞或單獨投予Tb535H、或與母mAb併用投予時之細胞毒活性的圖。

將A549人類肺癌細胞與hPBMC共同培養(效應因子：標的細胞比5：1)，以53L1及53L10(A.格紋圖樣長條)、53D(B.格紋圖樣長條)、53G(C：格紋圖樣長條)實施處理48小時。Tb535H(亮灰色長條)、母免疫調節mAb(暗灰色長條)或該等之組合(黑色長條)亦以所示濃度測試。以未處理之共同培養或三體53P(C：空心長條)作為負控制組。如後述之「材料及方法」所記載，藉由檢測LDH的釋放來測定細胞溶解。以平均值 \pm SD表示。Student's t檢定(2變因)之P值如下。*** $P < 0.001$ 、** $P < 0.01$ 、* $P < 0.05$ 。

[圖9]為表示新穎三體對MDA-MB-231人類乳癌細胞與hPBMC的共同培養所產生之IFN- γ 的分泌或單獨投予Tb535H、或與母mAb併用投予之效果的圖。

IFN- γ 的分泌係藉由ELISA測定以53L1及53L10(A.格紋圖樣長條)、53D(B.格紋圖樣長條)、53G(C.格紋圖樣長條)實施處理48小時之MDA-MB-231人類乳癌細胞與hPBMC的共同培養的培養上清液。對於Tb535H(亮灰色長條)、母免疫調節mAb(暗灰色長條)或該等之組合(黑色長條)亦以圖

中所示濃度測試。以未處理之共同培養或三體 53P(C：空心長條)作為負控制組。以平均值 \pm SD表示。Student's t檢定(2變因)之P值如下。*** $P < 0.001$ 、** $P < 0.01$ 、* $P < 0.05$ 。

[圖 10]為表示體內之 Tb535H 以及新穎三體 53L1 及 53L10 之抗腫瘤效果的圖。

(A)藉由 Tb535H、(B)53L1 及 (C)53L10 的投予之人類 PBMC 的存在下之 A549 皮下腫瘤的腫瘤增生曲線。●：投予溶劑(PBS)、○：以 $2\mu\text{g}$ /小鼠投予、 Δ ：以 $20\mu\text{g}$ /小鼠投予。將 5×10^6 細胞的 A549 人類肺癌細胞與等量的人類 PBMC(hPBMC)共同皮下移植至 NOD-scid 小鼠的右側腹。hPBMC 係使用在移植前，以 Dynabeads Human T-Activator CD3/CD28(Veritas 公司)刺激活化 4 日者。以表示圖中所示受試藥物的投予量，於細胞移植後第 0、2、4、6、8 及 10 日(共計投予 6 次)進行靜脈內投予。腫瘤體積係以平均值 \pm 標準差(SD)表示。顯著差異檢定係藉由 Dunnett's 檢定(對溶劑投予群)來進行。* $P < 0.05$ 。

[圖 11]為表示不同實驗組之 53L10 三體的腫瘤消退活性的圖。

A549 異種移植模型之 53L10 三體的腫瘤消退活性。A549 細胞及 hPBMC 的調製、A549 及 hPBMC 之混合細胞的皮下移植係與圖 10 同樣地進行。以 $2\mu\text{g}$ /小鼠(○)或 $20\mu\text{g}$ /小鼠(Δ)之投予量，於第 0、2、4、6、8 及 10 日靜脈內投予 53L10。使用未投予群(●)之腫瘤增生作為控制群。腫瘤體積係以平均 \pm 標準差(SD)表示。顯著差異檢定係藉由

Dunnett's檢定(對無投予群)來進行。 $*P<0.05$ 。

[圖 12]為與表示體內之 53P比較之 53D及 53G的抗腫瘤效果的圖。

藉由(A)53P(負控制組)、(B)53D及(C)53G的投予之人類PBMC的存在下之A549皮下腫瘤的腫瘤增生曲線。●：投予溶劑(PBS)、○：以 $2\mu\text{g}$ /小鼠投予、 Δ ：以 $20\mu\text{g}$ /小鼠投予。腫瘤體積係以平均 \pm 標準差(SD)表示。顯著差異檢定係藉由Dunnett's檢定(對溶劑投予群)來進行。 $*P<0.05$ 。

[圖 13A]為表示併用投予體內之Tb535H、Tb535H與派姆單抗，以及新穎三體53L10的抗腫瘤效果的圖。

A.藉由投予Tb535H或新穎三體53L10之人類PBMC存在下之A549皮下腫瘤的腫瘤增生曲線。

B.藉由併用投予Tb535H與派姆單抗或投予新穎三體53L10之人類PBMC存在下之A549皮下腫瘤的腫瘤增生曲線。

[圖 13B]係參照上述[圖 13A]中的說明。

[圖 14]為表示ELISA中53L10及53L10-M13對重組5T4蛋白質的結合親和性的圖(N=2)。

A.53L10及53L10-M13(0~500nM)對重組人類5T4蛋白質之藉由ELISA分析法的結合曲線。

B.各構築體之5T4結合的 EC_{50} (nM)值。

[圖 15]為表示ELISA中53L10及53L10-M13對重組CD3蛋白質的結合親和性圖(N=2)。

A. 53L10及53L10-M13(0~500nM)對重組人類CD3 δ/ϵ 蛋白二聚體蛋白質之藉由ELISA分析法的結合曲線。

B. 各構築體之CD3結合的EC₅₀(nM)值。

[圖16]為表示ELISA中53L10及53L10-M13對重組PD-L1蛋白質的結合親和性的圖(N=2)。

A. 53L10及53L10-M13(0~500nM)對重組人類PD-L1蛋白質之藉由ELISA分析法的結合曲線。

B. 各構築體之PD-L1結合的EC₅₀(nM)值。

[圖17]為表示5T4表現標的細胞的存在下之T細胞活化生物分析法的圖(N=2)。

A. 將表現由NFAT響應元件(NFAT-RE)(「TCR/CD3效應因子細胞」)驅動之冷光酶報導基因的基因改變Jurkat T細胞株，於CHO-K1-5T4細胞的存在下，邊提高圖中所示三體的濃度邊進行培養。於37°C培養6小時後，添加Bio-Glo(商標)試劑，以光度計測定發光。

B. 經由各構築體之5T4之TCR/CD3活化的EC₅₀(nM)值。

[圖18A-C]為表示53L10-M13及Tb535H於h5T4、hPD-L1表現標的癌細胞(A549人類肺癌細胞)存在下之T細胞活化標記(CD25, CD69)測定試驗的圖。

A. 以流式細胞法確認A549人類肺癌細胞上的標的分子(h5T4、hPD-L1)表現。

B. 以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD69陽性細胞的比例。

C.以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD25陽性細胞的比例。

D.以各T細胞活化標記所評定之各構築體之T細胞活化的 EC_{50} (pM)值及 E_{max} (%)值與其95%信賴區間(Confidence interval, CI)。n.c.(Not calculated)係無法算出。

[圖18D]係參照上述[圖18A-C]中的說明。

[圖19]為表示53L10-M13及Tb535H於標的癌細胞株未存在下之T細胞活化標記(CD25, CD69)測定試驗的圖。

A.以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD69陽性細胞的比例。

B.以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD25陽性細胞的比例。

[圖20A-C]為表示53L10-M13及Tb535H於h5T4表現標的癌細胞(MCF-7人類乳癌細胞)存在下之T細胞活化標記(CD25, CD69)測定試驗的圖。

A.以流式細胞法確認MCF-7人類乳癌細胞上的標的分子(h5T4、hPD-L1)表現。

B.以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD69陽性細胞的比例。

C.以流式細胞法測得之CD3陽性細胞所占之CD25陽性細胞的比例。

D.以各T細胞活化標記所評定之各構築體之T細胞活化的 EC_{50} (pM)值及 E_{max} (%)值與其95%信賴區間。

[圖20D]係參照上述[圖20A-C]中的說明。

[圖 21A]為表示T細胞活化試驗中之游離細胞激素的培養上清液中濃度的圖。

- A.以ELISA測得之hTNF α 的濃度。
- B.以ELISA測得之hIL-2的濃度。
- C.以ELISA測得之hIL-6的濃度。
- D.以ELISA測得之人類干擾素 γ (hIFN γ)的濃度。

[圖 21B]係參照上述[圖 21A]中的說明。

[圖 21C]係參照上述[圖 21A]中的說明。

[圖 21D]係參照上述[圖 21A]中的說明。

[圖 22]為表示對h5T4、hPD-L1表現標的癌細胞(A549人類肺癌細胞)添加hPBMC(無活化處理)及53L10-M13或者Tb535H時之細胞毒性的圖。

- A.以流式細胞法測得之細胞毒性。
- B.各構築體之細胞毒活性的EC₅₀(pM)值及E_{max}(%)值與其95%信賴區間。

[圖 23]為表示對h5T4、hPD-L1表現標的癌細胞(A549人類肺癌細胞)添加活化hPBMC及53L10-M13或者Tb535H時之細胞毒性的圖。

- A.以流式細胞法測得之細胞毒性。
- B.各構築體之細胞毒活性的EC₅₀(pM)值及E_{max}(%)值與其95%信賴區間。

【實施方式】

[實施發明之形態]

【0037】以下詳細說明本發明。本發明之範圍不受此等說明所限，對於以下例示以外者，在不損及本發明意旨的範圍亦可適宜變更實施。

此外，本說明書係包含作為本案優先權主張之基礎的日本特願 2022-106054 號說明書 (2022 年 6 月 30 日申請) 全體。又，本說明書中所引用的所有刊物，例如先前技術文獻及公開公報、專利公報以外的專利文獻係併入本說明書中作為參照。

【0038】

1. 本發明之概要

作為本發明之融合蛋白質，係建構新穎之三特異性多機能三體 (亦稱三特異性抗體；53X 三體)。作為此新穎 53X 三體，可舉出例如由 5T4 結合 Fab 及 CD3 結合 scFv 所構成，但與母蛋白質的 Tb535H 不同，且其餘部分之 scFv 源自於 PD-1、PD-L1、LAG-3 等對免疫檢查點分子屬特異性之抗體者 (例如參照前述專利文獻 2 及非專利文獻 10) 等。與以 5T4 為標的之二特異性 T 細胞衍生物的母蛋白質 Tb535H 相比較，新穎 53X 三體雖可保持與 Tb535H 三體同樣之對 5T4 以及 CD3 受體複合體的結合特性；而除了經由 5T4 的 TCR/CD3 活化外，亦可藉由對單一分子導入檢查點抑制活性而進一步顯示抗腫瘤效果的增大。尤其是以 5T4、CD3 及 PD-L1 免疫檢查點為標的之屬三特異性 T 細胞衍生物之稱為 53L10 的新穎 53X 三體係於體外及體內顯示最有效之抗腫瘤效果者。

【 0039】**2.融合蛋白質(53X三體)**

本發明之融合蛋白質係包含第1及第2之2條不同的鏈的融合蛋白質，

第1鏈係包含2個抗體可變區VH1及VH2、1個抗體可變區VL2，以及1個抗體恆定區CH1或CL，

第2鏈係包含2個抗體可變區VL1及VL3、1個抗體可變區VH3，以及1個抗體恆定區CL或CH1。

於此，「抗體可變區」係給定之抗原(蛋白質等)及構成可與該抗原中之抗原決定位特異性地結合或進行交互作用的抗體分子之多肽的模體。上述VH1~VH3皆可稱為包含抗體分子中之重鏈可變區所構成或該可變區的多肽；上述VL1~VL3皆可稱為包含抗體分子中之輕鏈可變區所構成或該可變區的多肽。而且，VH1與VL1、VH2與VL2、VH3與VL3係分別彼此組合，形成對給定之抗原的結合區。本發明中，將其稱為「組合VH/VL結合區」，且按各組合，稱為「VH1/VL1結合區」、「VH2/VL2結合區」及「VH3/VL3結合區」。又，「抗體恆定區」雖未直接參與抗原結合，但仍為顯示例如抗體相關性、細胞介在性細胞傷害作用及補體活化等各種效應因子機能之構成抗體分子之多肽的模體。

【 0040】本發明之融合蛋白質，第1及第2鏈係於其之間含有異質二聚物交互作用。異質二聚物交互作用可含於一條鏈的CH1與另一條鏈的CL區域之間，亦可含於VH1及

VL1之間，惟較佳含於一條鏈的CH1與另一條鏈的CL區域之間。藉由此等交互作用，本發明之融合蛋白質較佳為第1鏈與第2鏈之異質二聚物的蛋白質。上述異質二聚物交互作用不予限定，一般而言，較佳為用於Fab中向來公知之異質二聚物化的交互作用。Fab係指包含VH及CH1抗體區域的Fd鏈與包含VL及CL抗體區域的L鏈之間的異質二聚物，為達此異質二聚物化，而於VH1與VL1之間及/或CH1與CL之間形成交互作用(例如雙硫鍵等)。對於該交互作用，亦可參照例如前述專利文獻3。

【0041】本發明之融合蛋白質係於該蛋白質內形成前述3種組合VH/VL結合區，即VH1/VL1結合區、VH2/VL2結合區及VH3/VL3結合區者。此3種結合區係分別具有對彼此不同之物質(抗原蛋白質)的結合能力。具體而言，其特徵為具有選自下述(i)~(iii)的任一種結合能力。

(i)對5T4(腫瘤相關抗原(TAA))之結合能力；

(ii)對CD3受體複合體之結合能力；及

(iii)對PD-1(Programmed death receptor-1)、PD-L1(Programmed cell Death 1- Ligand 1)或LAG3(Lymphocyte activation gene 3：CD223)之結合能力。

【0042】具有對5T4(腫瘤相關抗原(TAA))之結合能力的組合VH/VL結合區(或者VH及VL本身)可例如藉由取得或調製作為抗原之5T4，並製作對該抗原之多株或單株抗體後，調製源於該抗體之期望的片段(VH、VL)等而適宜地建構、取得。以同樣的手法，具有對CD3受體複合體之

結合能力、對PD-1之結合能力、對PD-L1之結合能力或對LAG3之結合能力的各種組合VH/VL結合區(或VH及VL本身)亦可適宜地建構、取得。就此種抗原的調製、多株或單株抗體的製作、基因重組抗體(嵌合抗體、人型化抗體(擬人化抗體)及人類抗體(完全人類抗體)等)的製作及抗體片段的調製等的細節·例示說明,可適宜參照·適用例如WO 2014/054820及WO 2013/077458中之記載。

【0043】此外,人類5T4之胺基酸序列(序列編號96)之資訊係於例如Uniprot網頁(<https://www.uniprot.org/>(下同))以「Primary (citable) accession number: Q13641」發布,

人類CD3受體複合體之CD3-ε次單元之胺基酸序列(序列編號97)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number: P07766」發布,CD3-δ次單元(Isoform 1)之胺基酸序列(序列編號98)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number: P04234-1」發布,CD3-δ次單元(Isoform 2)之胺基酸序列(序列編號99)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number: P04234-2」發布,

人類PD-1之胺基酸序列(序列編號100)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number: Q15116」發布,

人類PD-L1(Isoform 1)之胺基酸序列(序列編號101)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession

number : Q9NZQ7-1」發布，人類PD-L1(Isoform 2)之胺基酸序列(序列編號102)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number : Q9NZQ7-2」發布，人類PD-L1(Isoform 3)之胺基酸序列(序列編號103)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number : Q9NZQ7-3」發布，

人類LAG3(Isoform 1)之胺基酸序列(序列編號104)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number : P18627-1」發布，人類LAG3(Isoform 2)之胺基酸序列(序列編號105)之資訊係於例如Uniprot網頁以「Primary (citable) accession number : P18627-2」發布。於抗原的調製或抗體及抗體片段的製作或調製時，可適宜利用此等序列資訊。

【0044】本發明之融合蛋白質中之VH1、VH2及VH3係具有彼此相異的互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3。VH1、VH2及VH3可採用之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列不予限定，可較佳舉出例如分別依序由

序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列、

序列編號9；序列編號10；及序列編號11所示胺基酸序列、

序列編號24；序列編號25；及序列編號26或27所示胺基酸序列(此外，序列編號27之胺基酸序列係可替代序列編號26之胺基酸序列而合宜地採用者)、

序列編號 37；序列編號 38；及序列編號 39 所示胺基酸序列、

序列編號 47；序列編號 48 或 49；及序列編號 50 所示胺基酸序列，或者

序列編號 58；序列編號 59 或 49；及序列編號 60 所示胺基酸序列所構成者。

【0045】 同樣地，本發明之融合蛋白質中之 VL1、VL2 及 VL3 係具有彼此相異的互補性決定區 (CDR)1、CDR2 及 CDR3。VL1、VL2 及 VL3 可採用之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列不予限定，可較佳舉出例如分別依序由

序列編號 19；序列編號 20；及序列編號 21 所示胺基酸序列、

序列編號 14；序列編號 15；及序列編號 16 所示胺基酸序列、

序列編號 29；序列編號 30；及序列編號 31、32 或 33 所示胺基酸序列 (此外，序列編號 32 及 33 之胺基酸序列係可替代序列編號 31 之胺基酸序列而合宜地採用者)、

序列編號 41；序列編號 42；及序列編號 43 所示胺基酸序列、

序列編號 52；序列編號 53；及序列編號 54 所示胺基酸序列，或者

序列編號 62；序列編號 63；及序列編號 64 所示胺基酸序列所構成者。

【0046】 又，本發明之融合蛋白質中之 VH1、VH2 及

VH3之胺基酸序列係分別彼此不同，可較佳舉出例如由序列編號88、90、8、92、23、78、46、81、57、109、82、83、84或36所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。於此，序列編號78之胺基酸係可替代序列編號23之胺基酸而合宜地採用者，序列編號81之胺基酸係可替代序列編號46之胺基酸而合宜地採用者，序列編號82~84及109之胺基酸係可替代序列編號57之胺基酸而合宜地採用者。

【0047】除此之外，本發明之融合蛋白質中之VL1、VL2及VL3之胺基酸序列係分別彼此不同，可較佳舉出例如由序列編號89、91、13、93、28、79、80、51、61、85、86、87或40所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。於此，序列編號79及80之胺基酸係可替代序列編號28之胺基酸而合宜地採用者，序列編號85~87之胺基酸係可替代序列編號61之胺基酸而合宜地採用者。

【0048】再者，於本發明之融合蛋白質中，第1鏈較佳為例如由序列編號1所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。除此之外，第2鏈較佳為例如由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基

酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0049】 作為本發明之融合蛋白質的其他樣態，例如前述第1與第2之2條不同的鏈之組合較佳為下述a)~1)所示之組合。

a)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

之組合。

【0050】

b)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

之組合。

【0051】

c)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

之組合。

【 0052 】

d)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

之組合。

【 0053 】

e)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

之組合。

【 0054 】

f)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

之組合。

【 0055】

g)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

之組合。

【 0056】

h)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

之組合。

【 0057】

i)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

之組合。

【 0058 】

j)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

之組合。

【 0059 】

k)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

之組合。

【 0060 】

l)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

之組合。

【0061】於此，上述a)~1)所示之第1鏈及/或第2鏈中，

VH及VL為抗體可變區，

VH(5T4)及VL(5T4)為對5T4之抗體可變區，

VH(CD3)及VL(CD3)為對CD3受體複合體之抗體可變區，

VH(X)及VL(X)為對PD-1、PD-L1或LAG3之抗體可變區，

CH1及CL為抗體恆定區，

L1及L2為連結子。

【0062】又，更具體而言，

較佳為VH(5T4)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列所構成，且

VL(5T4)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號19；序列編號20；及序列編號21所示胺基酸序列所構成，

再者，更佳為VH(5T4)之胺基酸序列為由序列編號88

或90所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

VL(5T4)之胺基酸序列為由序列編號89或91所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0063】 又，更具體而言，

較佳為VH(CD3)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號9；序列編號10；及序列編號11所示胺基酸序列所構成，且

VL(CD3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號14；序列編號15；及序列編號16所示胺基酸序列所構成，

再者，更佳為VH(CD3)之胺基酸序列為由序列編號8或92所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

VL(CD3)之胺基酸序列為由序列編號13或93所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0064】 又，更具體而言，

較佳為 VH(X)(惟，X為 PD-1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號24；序列編號25；及序列編號26或27所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為 PD-1)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號29；序列編號30；及序列編號31、32或33所示胺基酸序列所構成，

再者，更佳為 VH(X)(惟，X為 PD-1)之胺基酸序列為由序列編號23或78所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

VL(X)(惟，X為 PD-1)之胺基酸序列為由序列編號28、79或80所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0065】 又，更具體而言，

較佳為 VH(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 PD-L1.1))之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號47；序列編號48或49；及序列編號50所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 PD-L1.1))之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號52；序列編號53；及序列編號54所示胺基酸序列所構

成，

再者，更佳為 VH(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 PD-L1.1))之胺基酸序列為由序列編號 46 或 81 所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有 90%(或可為 95% 以上、96% 以上、97% 以上、98% 以上、99% 以上)之同一性者，且

VL(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 PD-L1.1))之胺基酸序列為由序列編號 51 所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有 90%(或可為 95% 以上、96% 以上、97% 以上、98% 以上、99% 以上)之同一性者。

【0066】 又，更具體而言，

較佳為 VH(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 10.12))之互補性決定區(CDR)1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 58；序列編號 59 或 49；及序列編號 60 所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 10.12))之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 62；序列編號 63；及序列編號 64 所示胺基酸序列所構成，

再者，更佳為 VH(X)(惟，X為 PD-L1(更具體而言為 10.12))之胺基酸序列為由序列編號 57、109、82、83 或 84 所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有 90%(或可為 95% 以上、96% 以上、

97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

VL(X)(惟，X為PD-L1(更具體而言為10.12))之胺基酸序列為由序列編號61、85、86或87所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0067】 又，更具體而言，

較佳為VH(X)(惟，X為LAG3)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號37；序列編號38；及序列編號39所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號41；序列編號42；及序列編號43所示胺基酸序列所構成，

再者，更佳為VH(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列為由序列編號36所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列為由序列編號40所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0068】 又，更具體而言，

抗體恆定區之CH1之胺基酸序列較佳為由序列編號94所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，

抗體恆定區之CL之胺基酸序列較佳為由序列編號95所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，

連結子之L1較佳為由序列編號6所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，

連結子之L2較佳為由序列編號12或106所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0069】更具體而言、本發明之融合蛋白質中，

更佳為第1鏈：VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)為由序列編號1所示胺基酸序列所構成者、包含該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者，且

第2鏈：VL(5T4)CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)為由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成者、包含

該胺基酸序列者，或者與該胺基酸序列至少具有90%(或可為95%以上、96%以上、97%以上、98%以上、99%以上)之同一性者。

【0070】 以下示出針對該較佳樣態所含之本發明之融合蛋白質，表示H鏈衍生物及各種L鏈衍生物的全長，以及各區、區域及連結子之胺基酸序列之序列編號的一覽表。

【0071】

【表A】

H 繼衍生物(全長) (VH(574)-CH1-scFV(hOKT3))	Fab _L -scFV (VH+CH1) 序列編號 2	CDR-H1 序列編號 3	CDR-H2 序列編號 4	CDR-H3 序列編號 5	Linker 1 序列編號 6	scFV (hOKT3) 序列編號 7	VH 序列編號 8	CDR-H1 序列編號 9	CDR-H2 序列編號 10	CDR-H3 序列編號 11	Linker 2 序列編號 12	VL 序列編號 13	CDR-L1 序列編號 14	CDR-L2 序列編號 15	CDR-L3 序列編號 16
53D_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (PD-L1))	Fab _L -scFV 序列編號 17	CDR-L1 序列編號 18	CDR-L2 序列編號 19	CDR-L3 序列編號 20	Linker 1 序列編號 21	scFV (PD-L1) 序列編號 22	VH 序列編號 23 或 序列編號 24 或 序列編號 25 或 序列編號 26 或 序列編號 27	CDR-H1 序列編號 28	CDR-H2 序列編號 29	CDR-H3 序列編號 30	Linker 2 序列編號 31	VL 序列編號 32 或 序列編號 33	CDR-L1 序列編號 34	CDR-L2 序列編號 35	CDR-L3 序列編號 36
53G_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (LAG3))	Fab _L -scFV 序列編號 34	CDR-L1 序列編號 35	CDR-L2 序列編號 36	CDR-L3 序列編號 37	Linker 1 序列編號 38	scFV (LAG3) 序列編號 39	VH 序列編號 40	CDR-H1 序列編號 41	CDR-H2 序列編號 42	CDR-H3 序列編號 43	Linker 2 序列編號 44	VL 序列編號 45	CDR-L1 序列編號 46	CDR-L2 序列編號 47	CDR-L3 序列編號 48
53L1_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (PD-L1))	Fab _L -scFV 序列編號 44	CDR-L1 序列編號 45	CDR-L2 序列編號 46	CDR-L3 序列編號 47	Linker 1 序列編號 48	scFV (PD-L1) 序列編號 49	VH 序列編號 50	CDR-H1 序列編號 51	CDR-H2 序列編號 52	CDR-H3 序列編號 53	Linker 2 序列編號 54	VL 序列編號 55	CDR-L1 序列編號 56	CDR-L2 序列編號 57	CDR-L3 序列編號 58
53L10_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (10.12))	Fab _L -scFV 序列編號 55	CDR-L1 序列編號 56	CDR-L2 序列編號 57	CDR-L3 序列編號 58	Linker 1 序列編號 59	scFV (10.12) 序列編號 60	VH 序列編號 61 或 序列編號 62 或 序列編號 63 或 序列編號 64 或 序列編號 65 或 序列編號 66 或 序列編號 67 或 序列編號 68 或 序列編號 69 或 序列編號 70 或 序列編號 71 或 序列編號 72	CDR-H1 序列編號 73	CDR-H2 序列編號 74	CDR-H3 序列編號 75	Linker 2 序列編號 76	VL 序列編號 77 或 序列編號 78 或 序列編號 79 或 序列編號 80 或 序列編號 81 或 序列編號 82 或 序列編號 83 或 序列編號 84 或 序列編號 85 或 序列編號 86 或 序列編號 87 或 序列編號 88 或 序列編號 89 或 序列編號 90	CDR-L1 序列編號 91	CDR-L2 序列編號 92	CDR-L3 序列編號 93
53L10_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (10.12)-M13)	Fab _L -scFV 序列編號 107	CDR-L1 序列編號 108	CDR-L2 序列編號 109	CDR-L3 序列編號 110	Linker 1 序列編號 111	scFV (10.12)-M13 序列編號 112	VH 序列編號 113	CDR-H1 序列編號 114	CDR-H2 序列編號 115	CDR-H3 序列編號 116	Linker 2 序列編號 117	VL 序列編號 118	CDR-L1 序列編號 119	CDR-L2 序列編號 120	CDR-L3 序列編號 121
53P_L 繼衍生物(全長) (VL(574)-CL-scFV (pah/zumab))	Fab _L -scFV 序列編號 65	CDR-L1 序列編號 66	CDR-L2 序列編號 67	CDR-L3 序列編號 68	Linker 1 序列編號 69	scFV (pah/zumab) 序列編號 70	VH 序列編號 71	CDR-H1 序列編號 72	CDR-H2 序列編號 73	CDR-H3 序列編號 74	Linker 2 序列編號 75	VL 序列編號 76	CDR-L1 序列編號 77	CDR-L2 序列編號 78	CDR-L3 序列編號 79

Tribody 名	H 繼衍生物 (Fab _L -scFV)	L 繼衍生物 (Fab _L -scFV)	備註
53D	序列編號 1	序列編號 17	在繼衍生物的scFV之中 VH 之序列為序列編號 23 或序列編號 24 VL 之序列為序列編號 28, 序列編號 29, 或序列編號 30 CDR-H3 之序列為序列編號 26 或序列編號 27 CDR-L3 之序列為序列編號 31, 序列編號 32, 或序列編號 33
53G	序列編號 1	序列編號 34	在繼衍生物的scFV之中 VH 之序列為序列編號 40 VL 之序列為序列編號 44, 或序列編號 45 CDR-H3 之序列為序列編號 43 或序列編號 44
53L10	序列編號 1	序列編號 55	在繼衍生物的scFV之中 VH 之序列為序列編號 51, 序列編號 52, 序列編號 53, 序列編號 54, 或序列編號 55 VL 之序列為序列編號 61, 序列編號 62, 序列編號 63, 或序列編號 64 CDR-H3 之序列為序列編號 59 或序列編號 60 CDR-L3 之序列為序列編號 65 或序列編號 66
53L10-M13	序列編號 1	序列編號 107	在繼衍生物的scFV之中 VH 之序列為序列編號 113 VL 之序列為序列編號 117, 序列編號 118, 或序列編號 119 CDR-H3 之序列為序列編號 116 CDR-L3 之序列為序列編號 120 或序列編號 121
53P	序列編號 1	序列編號 65	在繼衍生物的scFV之中 VH 之序列為序列編號 71 VL 之序列為序列編號 76, 序列編號 77, 或序列編號 78 CDR-H3 之序列為序列編號 74 CDR-L3 之序列為序列編號 78 或序列編號 79

【0072】可如以上所具體地說明之本發明之融合蛋白質較佳為(a)5T4、(b)T細胞之CD3受體複合體及(c)PD-1、PD-L1或LAG3之三特異性抗體(三體)，由此該抗體即具有抗腫瘤活性；而且，與習知Tb535H三體、或其與抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體之併用療法相比，抗腫瘤效果亦明顯增大。其中，尤其是基於抗腫瘤效果優良而言，較佳為(a)5T4、(b)T細胞之CD3受體複合體及(c)PD-L1之三特異性抗體。從而，本發明亦提供一種可使用於腫瘤或癌症的治療、預防或診斷之作為三特異性抗體的融合蛋白質。

【0073】於此，上述腫瘤不予限定，較佳為在腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者；具體而言可較佳舉出例如選自由人類間皮瘤(例如胸膜間皮瘤)、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。就此等腫瘤的例示，於後述說明中亦同樣合宜地適用。

【0074】

3.多核苷酸、重組載體及轉形體

於本發明中，亦可提供一種編碼上述本發明之融合蛋白質(53X三體)的多核苷酸(基因、DNA)。作為該多核苷酸，具體而言較佳為包含編碼作為上述本發明之融合蛋白質之例示而顯示之各胺基酸序列的鹼基序列的多核苷酸。

又，本發明之多核苷酸可為僅由編碼本發明之融合蛋白質之多核苷酸所構成者，亦可為部分包含該多核苷酸，此外亦包含基因表現之公知鹼基序列(轉錄啟動子、SD序列、Kozak序列、終止子等)及/或如容易實施蛋白質純化的追加序列(或者標記(tag)序列，例如6×His序列)者，並不予限定。

【0075】 作為編碼本發明之融合蛋白質之多核苷酸，對應轉譯後之各個胺基酸的密碼子不特別限定，可為轉錄後包含表示一般使用於人類等哺乳類的密碼子(較佳為高使用頻率密碼子)之核苷酸DNA者；又，亦可為包含表示一般使用於大腸菌或酵母等微生物，或植物等的密碼子(較佳為高使用頻率密碼子)之核苷酸DNA者。

本發明中，亦可提供包含上述本發明之多核苷酸的重組載體，或包含該重組載體的轉形體。

【0076】 載入作為重組載體使用之表現載體的多核苷酸(基因、DNA)，可視需求預先於上游連結轉錄啟動子、SD序列(宿主為原核細胞時)及Kozak序列(宿主為真核細胞時)，亦可於下游連結終止子；此外，也可預先連結增強子、剪接訊息、聚A加成訊息、選擇標記等。此外，上述轉錄啟動子等的基因表現所需之各要素可起初包含於該多核苷酸，原本包含於表現載體時可加以利用，各要素之使用樣態不特別限定。

【0077】 對表現載體載入該多核苷酸之方法可採用例如使用限制酶之方法或使用拓樸異構酶之方法等公知之利

用基因重組技術的各種方法。又，作為表現載體，只要是例如質體DNA、嗜菌體DNA、反轉錄轉座子DNA、反轉錄病毒載體、人工染色體DNA等可保持編碼本發明之融合蛋白質之多核苷酸(基因、DNA)者則不予限定，可適宜選擇適於所用宿主細胞的載體來使用。

【0078】其次，藉由將建構之上述重組載體導入至宿主而得到轉形體並加以培養，可使本發明之融合蛋白質表現。此外，本發明中所稱「轉形體」，係指對宿主導入外來基因者，包含例如藉由對宿主導入質體DNA等(轉形)而導入外來基因者，以及藉由使宿主感染各種病毒及嗜菌體(形質導入(轉導))而導入外來基因者。

【0079】作為宿主，只要是導入上述重組載體後，可表現本發明之融合蛋白質者則不予限定，可適宜選擇，可舉出例如人類或小鼠等各種動物細胞、各種植物細胞、細菌、酵母、植物細胞等公知之宿主。

以動物細胞為宿主時，可使用例如人類纖維母細胞、人類胎兒腎細胞、HEK293細胞、293F細胞、CHO細胞、猿猴細胞COS-7、Vero、小鼠L細胞、大鼠GH3、人類FL細胞等。且亦可使用Sf9細胞、Sf21細胞等昆蟲細胞。

以細菌為宿主時，可使用例如大腸菌、枯草菌等。

以酵母為宿主時，可使用例如釀酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、粟酒裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)等。

以植物細胞為宿主時，可使用例如菸草BY-2細胞等。

【0080】獲得轉形體之方法不予限定，可考量宿主與表現載體的種類之組合而適宜選擇，較佳可舉出例如電穿孔法、脂轉染法、熱衝擊法、PEG法、磷酸鈣法、DEAE葡聚糖法，以及感染DNA病毒或RNA病毒等各種病毒之方法等。

所得轉形體中，重組載體所含之多核苷酸的密碼子型可與所用宿主的密碼子型一致或相異，而不予限定。

【0081】又，本發明中，亦可提供一種包含培養上述轉形體，並由所得培養物中回收本發明之融合蛋白質(53X三體)(進而純化)的該融合蛋白質(53X三體)之製造方法。再者，藉由該製造方法而得之融合蛋白質(53X三體)亦包含於本發明。此外，上述培養或回收・純化等的方法及條件等可基於本業者之技術常識或公知之見解而適宜選擇及採用。

【0082】

4.醫藥組成物等

本發明之融合蛋白質(53X三體)係有用於作為醫藥組成物所含之有效成分。

本發明之融合蛋白質由於如前述可具有抗腫瘤活性，本發明之融合蛋白質係較佳使用於腫瘤的治療用、預防用及/或診斷用。從而，該醫藥組成物係有用於作為腫瘤的治療用及/或預防用，甚而診斷用之醫藥組成物。亦即，本發明之融合蛋白質係有用於作為腫瘤治療劑及腫瘤診斷劑所含之有效成分者。此外，本發明中，上述腫瘤的治療

亦包含阻礙腫瘤的成長及抑制其成長之意義；具體而言，例如若為腫瘤治療劑，亦包含腫瘤的成長阻礙劑及成長抑制劑之形態。

【0083】 本發明之醫藥組成物較佳以含有本發明之融合蛋白質作為有效成分，且進一步含有藥學上可容許之擔體的醫藥組成物之形態提供。

對於作為本發明之醫藥組成物之適用對象的腫瘤，可同樣地適用前述之腫瘤或癌症之例示說明。作為適用對象之腫瘤可為復發癌或轉移癌，本發明之醫藥組成物(且本發明之融合蛋白質)亦可有效使用於作為復發癌或轉移癌的治療劑、預防劑及診斷劑。

【0084】 所稱「藥學上可容許之擔體」，可舉出賦形劑、稀釋劑、增量劑、崩解劑、安定劑、保存劑、緩衝劑、乳化劑、芳香劑、著色劑、甜味劑、黏稠劑、矯味劑、助溶劑或者其他添加劑等。透過使用此種擔體的1種以上，可調製注射劑、液劑、膠囊劑、懸浮劑、乳劑或者糖漿等形態之醫藥組成物。此等醫藥組成物可口服或非口服投予。用於非口服投予的其他形態係包含含有1種以上之活性物質，根據常用方法配成的注射劑等。若為注射劑時，可藉由溶解或懸浮於生理食鹽水或市售注射用蒸餾水等藥學上可容許之擔體中來製造。

【0085】 本發明之醫藥組成物的投予量係隨患者的年齡、性別、體重及症狀、治療效果、投予方法、處理時間，或者醫藥組成物所含之本發明之融合蛋白質的種類等

而異。通常按成人每人每次能以 600 μ g 至 6000mg 的範圍投予，但不限定於此範圍。

例如藉由注射劑投予時，可對人類患者，在投予 1 次時，按體重每 1kg，將 0.1 μ g ~ 100mg 的量，按每日平均投予 1 次 ~ 數次，亦可採用較佳為每 3 日、1 週、10 日或 2 週投予 1 次，或者單次(合計投予次數為 1 次)投予之樣態。投予形態可舉出靜脈內注射、皮下注射、皮內注射、肌肉內注射或者腹腔內注射等，較佳為靜脈內注射。又，注射劑亦可視情況調製成非水性的稀釋劑(例如聚乙二醇、橄欖油等植物油、乙醇等醇類等)、懸浮劑或者乳濁劑。此種注射劑的無菌化可藉由使用濾器之過濾殺菌、摻合殺菌劑等來進行。注射劑能以用時調製之形態來製造。亦即，可藉由冷凍乾燥法等調成無菌固體組成物，且於使用前溶解於無菌注射用蒸餾水或其他溶劑來使用。

【0086】此外，本發明係提供一種用於製造治療、預防及/或診斷腫瘤之醫藥(藥劑)的本發明之融合蛋白質的使用。

又，本發明係提供一種腫瘤的治療用、預防用及/或診斷用之本發明之融合蛋白質。

再者，本發明係提供一種腫瘤的治療、預防及/或診斷方法，其特徵為使用本發明之融合蛋白質(亦即向對象(患者)投予)；又，係提供一種用於治療、預防及/或診斷腫瘤的本發明之融合蛋白質的用途。

【0087】

5. 腫瘤的診斷用或檢測用套組等

本發明之融合蛋白質，除腫瘤的治療及/或預防用套組之形態外，亦能以腫瘤的診斷用或檢測用套組之形態提供。就作為診斷或檢測對象之腫瘤的具體例，可同樣地適用前述之說明。

該診斷及檢測可例如藉由使本發明之融合蛋白質與採取自生物體的樣品(下稱生物樣品)反應，並檢測反應之抗體等的訊息來進行。

【0088】 測出之抗體等的訊息係作為生物樣品中之抗原量的指標。使用本發明之融合蛋白質之腫瘤的診斷及檢測係首先使作為檢體之採取自受試者的生物樣品，例如作為檢查對象的組織片或血液等與本發明之融合蛋白質(三特异性抗體)藉由抗原抗體反應而結合。其次，基於已結合之抗體量的測定結果，藉由測定生物樣品中的目標抗原量來進行。該測定只要依循公知之免疫學測定方法來進行即可，可使用例如免疫沉降法、免疫凝聚法、標記免疫測定法、免疫比懸浮法、西方墨點法、流式細胞法等。於標記免疫測定法中，抗體之訊息，除了以使用標記抗體直接測得的標記量表示外，亦可將已知濃度或者已知抗體價的抗體調成標準液而相對地表示。亦即，可藉由測定計測定標準液與檢體，以標準液的值為基準相對地表示生物樣品中的抗體等的訊息。標記免疫測定法可舉出例如ELISA法、EI法、RIA法、螢光免疫測定(FIA)法、化學發光免疫測定法(Luminescence immunoassay)等。其中尤以ELISA

法，因簡便且靈敏度高而較佳。

【0089】能以如上述所得之檢測結果為指標來評定或診斷腫瘤的狀態。例如，將檢測結果超過既定的基準值者判定為陽性、為既定的基準值以下者判定為陰性；若為陽性時，可判斷為可能發生任何腫瘤，而評定腫瘤的狀態。於此，腫瘤的狀態係指有無罹患腫瘤或其進行度，可舉出有無發生腫瘤、進行度、惡性度、有無復發等，對於腫瘤，亦可舉出有無轉移等。

【0090】於上述評定之際，腫瘤的狀態可選擇1種，亦可組合選擇多種。有無腫瘤的評定可基於所得檢測結果，以既定的基準值為界線判斷是否罹患腫瘤來進行。腫瘤的惡性度係表示腫瘤的症狀進行至何種程度之指標。亦可基於檢測結果，分類期數(Stage)來評定，或者分類早期癌或進行性癌來評定。例如，亦能以檢測結果為指標來評定屬早期癌或進行性癌。腫瘤的轉移能以檢測結果為指標，根據在遠離原發病灶的位置之部位是否出現新生物來評定。腫瘤的復發可根據在發作間期或緩解後檢測結果是否再次超出既定的基準值來評定。

【0091】再者，該診斷及檢測可包含例如藉由使本發明之融合蛋白質與採取自生物體的樣品(例如取自患者之腫瘤細胞及PBMC)反應，並測定反應之抗體等的訊息及殺細胞活性等，來作為是否該抗體及包含該抗體之醫藥品的效果測定或投予該醫藥品之判斷的指標。

【0092】本發明之套組除包含本發明之融合蛋白質

外，亦可包含標記物質、或者固定其他抗體或其標記物之固相化試劑等。抗體之標記物質係指由酵素、放射性同位素、螢光化合物及化學發光化合物等所標記者。本發明之套組除上述構成要素外，亦可包含供實施本發明之檢測的其他試劑，例如當標記物為酵素標記物時，可包含酵素基質(發色性基質等)、酵素基質溶解液、酵素反應停止液、或者檢體用稀釋液等。又，亦可包含各種緩衝液、滅菌水、各種細胞培養容器、各種反應容器(微量離心管等)、阻斷劑(Bovine Serum Albumin (BSA), Skim milk, Goat血清等血清成分)、洗淨劑、界面活性劑、各種平板、疊氮化鈉等防腐劑及實驗操作手冊(說明書)等。

【0093】以下舉出實施例更具體地說明本發明，惟本發明非限定於此等。

【0094】於本實施例中，在說明本發明之融合蛋白質(三特異性三體)相關之各種實驗及結果之際，係首先針對「結果」之項目加以說明後，針對「材料及方法」之項目加以說明。

[實施例 1]

【0095】

1. 結果

新穎 53X 三體的建構及純化

如圖 1A 及圖 1B 所示，且如下述表 1 所列舉，建構多機能新穎三特異性三體。

【 0096】

【表1】

產物名稱	結構		Fab	scFV
Tb535H	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) 5T4	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	人類 5T4
53L1	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) PD-L1	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	PD-L1_1
53L10	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) PD-L1	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	10.12
53D	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) PD-1	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	PD-1_1
53G	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) LAG3	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	LAG3_1
53P	(Fab)5T4 - (scFV) CD3 - (scFV) 帕利珠單抗	H 鏈衍生物	人類 5T4	人類 OKT3
		L 鏈衍生物	人類 5T4	帕利珠單抗

【 0097】於本實施例中，係生成多機能新穎三特異性多機能三體。三體係由作為支架之 Fab 區域所構成的多特異性抗體，H 鏈 (V_H+CH_1) 及 L 鏈 (V_L+C_L) 之 Fd 片段可於體內自然地異質二聚物化，可將 scFv 等的追加機能導入於支架中。Tb535H 為二特異性三體，具備經由 Fab 區域及 scFv 區域之 5T4 的二價結合，與經由其他 scFv 的一價 CD3 結合 (前述專利文獻 1：WO 2016/097408(A1))。於本實施例中生成之新穎 53X 三體係對單一分子中的 3 個不同分子、5T4、CD3 及 PD-L1 (或 PD-1 或者 LAG3) 具有結合特異性。具體而言，係將 Tb535H 之 L 鏈 -scFv 衍生物的 5T4 結合 scFv 單臂取代為：

源於 PD-1_1 之結合部分 (序列編號 22)、

源於 PD-L1_1 之結合部分 (序列編號 45)、

源於 10.12 之結合部分 (序列編號 56、75、76、77；於此，序列編號 75、76、77 係為了達到結構穩定，而變更序

列編號56中的任意胺基酸，而意圖在scFv中導入雙硫鍵產生之交聯之序列的一例)或

源於LAG3_1之結合部分(序列編號35)，

或者

源於作為負控制組使用之帕利珠單抗(Palivizumab)之結合部分(序列編號66)。

【0098】 建構之本發明之新穎53X三體亦如上述表1所記載，各稱：

53D[(Fab)5T4×(scFv)CD3×(scFv)PD-1(PD-1_1)]、

53L1[(Fab)5T4×(scFv)CD3×(scFv)PD-L1(PD-L1_1)]、

53L10[(Fab)5T4×(scFv)CD3×(scFv)PD-L1(10.12)]、

53G[(Fab)5T4×(scFv)CD3×(scFv)LAG3(LAG3_1)]及

53P[(Fab)5T4×(scFv)CD3×(scFv)帕利珠單抗]。

53P之三體係用於作為相對於其他53X三體之陰性對照而建構者。

【0099】

根據酵素結合免疫吸附測定法(ELISA)之53X三體對重組5T4的結合親和性

為了驗證新產生之三特異性53X三體之53D、53L1、53L10、53G及53P是否分別可保持對Tb535H之5T4抗原的結合能力，而以ELISA探討純化之三體對5T4蛋白質的結合親和性(圖2)。將重組人類5T4蛋白質(AMSBio)固定於96井孔ELISA孔盤。Tb535H與純化之新穎三體的結合分析法係依循後述之「材料及方法」所記載之程序，邊提高濃度

(0 ~ 500nM)邊進行測試來進行。如圖 2A所示，建構之所有三體與濃度相關地顯示與 5T4的結合，顯示與 Tb535H同等或更高的 K_d (nM)值(圖 2B)。Tb535H係具有源自 Fab及 scFv的 2個 5T4結合臂，建構之新穎 53X三體則具有源自單一 Fab的一價 5T4結合臂。儘管如此，結果均顯示，在所有新穎 53X三體中要同樣地保持 TB535H的 5T4結合，僅以單臂(Fab)即足夠。

【 0100】

根據 ELISA之 53X三體對重組 CD3的結合親和性

為了驗證建構之新穎三特異性 53X三體之 53D、53L1、53L10、53G及 53P是否可保持結合於 CD3抗原之 Tb535H的能力，而以 ELISA探討純化之三體對重組 CD3蛋白質的結合親和性(圖 3)。將重組人類 CD3 δ/ϵ 異質二聚物性蛋白質(AMSBio)固定於 96 井孔 ELISA 孔盤。Tb535H與純化之新穎三體的結合分析法試驗係依循後述之「材料及方法」所記載之程序，邊提高濃度(0 ~ 500nM)邊進行。如圖 3A所示，建構之所有三體以同樣的 K_d (nM)值顯示濃度相關性的 CD3結合(圖 3B)。結果示意新穎三體可保持結合於人類 CD3蛋白質之 Tb535H的能力。

【 0101】

根據 ELISA之包含 PD-L1或 PD-1結合臂之新穎 53X三體對重組 PD-L1或 PD-1蛋白質的結合

為了驗證包含對 PD-L1或 PD-1之結合臂的新穎三體是否對此等標的重組蛋白質具有充分的結合親和性，而以固

定化之 PD-1 蛋白質或 PD-L1 蛋白質進行 ELISA 分析法 (圖 4)。具有對 PD-L1 的結合臂之三體的 53L1 及 53L10 與濃度相關地顯示對重組 PD-L1 蛋白質的結合能力， K_d 值分別為 79.85 nM 及 29.87 nM (圖 4A)。具有對 PD-1 的結合臂之三體 53D 亦與濃度相關地顯示對重組 PD-L1 蛋白質的結合能力 (圖 4B)。

【 0102 】

5T4 表現標的細胞的存在下之 T 細胞活化生物分析法

新穎三體及 Tb535H 之效應因子細胞上之 T 細胞受體 (TCR)/CD3 的活化係使用作為標的細胞之 5T4 表現 CHO-K1 (CHO-5T4) 細胞來探討。分析法係使用 T 細胞活化生物分析法 (NFAT) (Promega 公司，型錄編號 J1621) 來進行。圖 5A 示出分析法的示意圖。標的細胞上之細胞表面 5T4 及效應因子細胞上之 CD3 一經二特異性 T 細胞衍生物交聯，則 TCR/CD3 會傳遞細胞內訊息，而產生經由 NFAT-RE 之發光。表現由 NFAT 響應元件 (NFAT-RE) 所驅動之冷光酶報導基因的基因改變 Jurkat T 細胞株 (「TCR/CD3 效應因子細胞」) 係如圖示，在隨著濃度上升之 Tb535H 及新穎 53X 三體的存在下 (圖 5B)，與 CHO-5T4 細胞 (「標的細胞」) 共同培養。Tb535H 係與濃度相關地誘導螢光素酶活性， EC_{50} 為 0.11 nM。新穎三體又以 0.03 nM ~ 0.29 nM 之範圍內的 EC_{50} 值誘導濃度相關性螢光素酶活性 (圖 5C)。新穎三體 (53D 以外) 之經由 5T4 的 CD3 活化較 Tb535H 略為優異，但新穎三體的 EC_{50} 值僅止於 Tb535H 的 EC_{50} 值的約 3 倍以下。

【 0103】

藉由競爭ELISA分析法所測試之53X三體的拮抗作用

為了驗證源自於PD-1.1及PD-L1.1的結合區之新穎三體的53D、53L1及53L10是否分別可保持干涉母單株抗體(mAb)之PD-1/PD-L1交互作用的能力，而於過量莫耳(5:1M/M)之三體53D、53L1、53L10或並行分析法中，在作為正控制組之此等母mAb之PD-L1_1、10.12及PD-1_1的未存在下或存在下，進行藉由測定生物素化PD-L1配體對固定化PD-1受體之結合的競爭ELISA分析法。作為人類IgG4等型控制組使用。如圖6A及圖6B所示，生物素化PD-L1配體的結合，相對於單獨使用之生物素化PD-L1的結合訊息，於前述三體的存在下大幅減少。此示意新穎三體可保持妨礙PD-L1與PD-1之交互作用的母mAb的能力。

【 0104】 同樣地，妨礙LAG-3/MHCII(HLA-DRA)交互作用之三體53G的能力係由競爭ELISA分析法分析。為達此目的，而將LAG-3-His-GST重組蛋白質以50nM的濃度塗覆於孔盤，以2 μ M的飽和濃度添加三體53G或其母mAb之LAG-3_1，並測定生物素化MHCII蛋白質(700nM)與LAG3-His-GST重組蛋白質的結合。如圖6C所示，生物素化MHCII與LAG3-His-GST重組蛋白質的結合，相對於生物素化MHCII單獨處理時的結合訊息，在作為三體53G或控制組使用之母LAG-3_1(mAb)的存在下大幅減少。

【 0105】

體外之人類癌細胞與人類淋巴球的共同培養之新穎三體的

細胞毒活性

為了驗證以PD-L1、PD-1及LAG-3為標的之新穎三體是否能有效誘導淋巴球對癌細胞的活化，而以人類癌細胞與淋巴球之共同培養系統探討該等之效果。為達此目的，而將PD-L1及高表現5T4之MDA-MB-231乳癌細胞及人類肺基底上皮腺癌細胞株的A-549與人類末梢血單核細胞(hPBMC)共同培養(效應因子：標的比5：1)，在53D、53G、53L1及53L10未存在下或存在下於37°C培養48小時。與此同時，亦探討同濃度之母三體TB535H及源自於TB535H，但欠缺免疫調節抗體片段之三體(53P)、上述母mAb之PD-L1.1、10.12、PD-1.1及LAG-3.1，以及Tb535H與母mAb的併用效果。培養後，利用乳酸脫氫酶(LDH)分析法，藉由釋放至細胞上清液中的LDH來測定細胞溶解。其結果顯示，作為負控制組使用之53P以外的所有新穎三體，比起與母mAb或TB535H之組合更能以高有效性誘導腫瘤細胞溶解(參照圖7及圖8)。具體而言，所有三體係使與對應之母mAb及TB535H三體併用所產生之LDH釋放程度達至少2倍，就53L1及53L10，以1nM的濃度達到約80%~90%的細胞溶解。

【0106】 為了闡明新穎三體之腫瘤細胞溶解的增強是否與淋巴球活化的增加有關，而測定釋放至該等共同培養之培養上清液的IFN- γ (hPBMC活化之機能性標記)濃度，並比較新穎三體之效果與併用TB535H與母mAb時的效果。如圖9所示，IFN- γ 濃度，相對於經母三體TB535H、

母 mAb 之 PD-L1.1、10.12、PD-1.1 及 LAG-3.1 或該等之組合處理時所觀察到的濃度，在經新穎三體 (TRB) 處理之 MDA-MB-231 與 hPBMC 之共同培養的培養上清液中明顯較高。

從而，此等結果明確證實，為提高抗腫瘤效果而將免疫調節部分插入至母 TB535H 之策略的妥當性。

【0107】

新穎 53X 三體的體內抗腫瘤效果

新穎三體之體內抗腫瘤效果係以 A549 (人類肺泡基底上皮腺癌細胞株) 異種移植小鼠模型來評定。A549 細胞中之 5T4 及 PD-L1 於細胞表面的表現係藉由流式細胞法分析來確認 (未顯示數據)。人類 PBMC 係於移植前 4 日藉由 Dynabeads Human T-activator CD3/CD28 予以活化 (活化 PBMC)。A549 肺癌細胞係與等數量的活化人類 PBMC 共同皮下移植至免疫不全之 NOD-SCID 小鼠 (第 0 日)。圖示之三體的靜脈內投予係於第 0 日至第 10 日每隔 1 日進行 (合計投予 6 次) (圖 10)。就 Tb535H 投予群，與溶劑投予相比，以 20 μ g/小鼠的投予量可觀察到顯著的腫瘤增生抑制 ($P < 0.05$)，而以 2 μ g/小鼠的投予量則未顯示顯著的腫瘤增生抑制 (圖 10A)。另一方面，53L1 (20 μ g/小鼠) 之抗腫瘤活性，與以相同投予量使用之 Tb535H 相比，明顯觀察到較強的抗腫瘤活性 (圖 10B)。再者，就 53L10 投予群，與溶劑投予相比，以 2 μ g/小鼠及 20 μ g/小鼠的投予量此兩者，觀察到因投予而抑制 A549 腫瘤的顯著的腫瘤增生 (圖 10C)。第 50 日之 53L10 (2 μ g/小鼠) 投予群的腫瘤增生抑制

(TGI(%))，與溶劑投予群 ($P < 0.05$) 相比達到 41.5%，就 20 μg /小鼠投予群，觀察到 100% 的 TGI ($P < 0.05$)，於本試驗的最終日 (第 50 日)，對於所有小鼠在 53L10 (20 μg /小鼠) 投予群中觀察到腫瘤完全消退。

【0108】 投予 53L10 所產生的腫瘤消退，在別的一系列研究亦可重現 (圖 11)。A549 皮下腫瘤的增生，藉由投予 53L10 而與用量相關的顯著獲得抑制，就 53L10 (20 μg /小鼠) 投予群，於最終日 (第 42 日) 所有小鼠觀察到腫瘤完全消退。

53D 及 53G 之抗腫瘤活性亦以同一模型，分別藉由與控制組之 53P 三體比較來評定 (圖 12)。53D 中，於 20 μg /小鼠投予群中與 53P 相比，強化抑制腫瘤增生 (圖 12)。藉由投予 53G 所產生的腫瘤增生抑制，以 2 μg /小鼠及 20 μg /小鼠的投予量此兩者，與投予 53P 相比有所增強。就 53G (20 μg /小鼠) 投予群，於本試驗期間中，觀察到顯著的腫瘤消退。

【0109】

2. 材料及方法

細胞培養 MDA-MB-231 乳癌細胞係以杜貝卡氏改良依格氏培養基 (Gibco (商標) DMEM、Life Technologies 公司) 來培養。A-549 肺癌細胞係以 Kaign's Modification of Ham's F-12 培養基 (F-12K、美國典型培養物保藏中心 (ATCC)) 來培養。細胞株係購入自美國典型培養物保藏中心 (ATCC)，在含有 5% CO_2 的加濕氣體中於 37 $^{\circ}\text{C}$ 培養。培養

基中添加有10%(vol/vol)之不活化胎牛血清(FBS、Sigma公司)，並添加50U/mL青黴素、50 μ g/mL鏈黴素、2mM L-麩胺酸(全為Gibco(商標)、Life Technologies公司)後使用。

【0110】

抗體及人類重組蛋白質

抗PD-L1抗體(PD-L1_1及10.12)、抗PD-1抗體(PD-1_1)、抗LAG-3抗體(LAG3_1)及人類IgG4等型控制組抗體係如前述純化(前述專利文獻2及非專利文獻10)。Tb535H三體係如前述專利文獻1所記載般調製。重組人類PD-L1/Fc、PD-1/Fc及人類LAG3/Fc蛋白質係購入自R&D Systems公司。人類LAG-3/His-GST及人類HLA第二型組織適合性抗原-DRA係購入自Cusabio公司。人類5T4/His則購入自ACROBiosystems公司、人類CD3 δ / ϵ 異質二聚物蛋白質購入自AMSBio公司。

【0111】

新穎53X三體的製造及純化

與編碼各三體(53D、53G、53L1、53L10及53P)之L鏈衍生物之表現質體組合之編碼H鏈衍生物的表現質體係於Expi293細胞中為了產生異質二聚物而暫時性地轉染而表現。轉染5日後，藉由His標記親和層析法與其後的凝膠過濾層析法，由細胞培養上清液中將各三體純化。於此程序中，邊限制生成物的變體等雜質，邊回收三體異質二聚物。以SDS-PAGE分析三體的純度，進行尺寸排除層析(SEC)分析，並評定三體異質二聚物的純度及冷凍融解穩

定性。根據基於LAL之方法確認>95%L/Fd鏈三體異質二聚物及低濃度的內毒素。將三體以0.2 μ m過濾進行滅菌，分注於保存於-80 $^{\circ}$ C。

【0112】

結合分析法(ELISA)

為確認新生成之三體的結合特異性，而以人類嵌合重組標的蛋白質(將5T4/His、CD3 δ / ϵ 、PD-L1/Fc、PD-1/Fc或LAG-3/Fc以1~5 μ g/mL塗覆於96井孔孔盤)進行ELISA分析法。

塗覆之重組標的蛋白質的ELISA分析法係藉由含有5%脫脂牛奶PBS的塗覆之孔盤，於37 $^{\circ}$ C進行阻斷1小時來進行。將純化之三體以不同濃度添加至PBS中之3%BSA(牛血清白蛋白)中的孔盤，平穩地搖晃而於室溫下培養約90分鐘。以PBS充分洗淨後，將孔盤與HRP結合抗人類Ig κ 抗體(Southern Biotech公司)或抗His-HRP結合抗體(MBL)培養1小時，再度洗淨，以TMB試劑(Sigma-Aldrich公司)培養10分鐘後，以等量的1N鹽酸(HCl)停止反應。

450nm下的吸光度係以Envision孔盤讀數儀(Perkin Elmer公司 2102 Waltham, MA, USA)測定。

【0113】

競爭ELISA分析法

以探討與對應之母mAb相比，新生成之三體以PD-L1/PD-1或LAG-3/MHC II(HLA-DRA)結合競爭之能力為目的，競爭ELISA分析法係藉由在未標記競爭三體的未存在

下或存在下測試對各生物素化嵌合蛋白質 (PD-L1/Fc 或 MHCII) 之 PD-1 或 LAG-3/GST-His 的結合來進行。為達此目的，而將 Nunc(商標) 平底 96 井孔孔盤以 PD-1 或 LAG-3 蛋白質塗覆。其次，將塗覆之孔盤與未標記抗 PD-L1 抗體、抗 PD-1 抗體或抗 LAG-3 抗體在飽和濃度下於室溫預培養 2 小時(若為抗 PD-L1 抗體或抗 PD-1 抗體時為 5 : 1 及抗 LAG-3 時為 3 : 1)。其次，於室溫下，藉由以相同濃度的競爭抗體添加於孔盤之生物素化 PD-L1 或 MHCII 嵌合蛋白質進一步處理 2 小時。為檢測結合之生物素化蛋白質，而將 HRP 結合鏈親和素 (Biorad 公司) 添加至孔盤 30 分鐘，其次如上述測定吸光度。

【 0114 】

細胞生存率及細胞毒性分析法 (LDH 檢測)

人類末梢血單核細胞 (hPBMC) 係使用 Greiner Leucosep(註冊商標) 管 (Sigma-Aldrich 公司)，由健康捐贈者的血液中分離，依循廠商的指示予以冷凍保存。如先前所報導，將經冷凍保存之細胞管瓶解凍，收集休眠細胞，於使用前先計數(前述非專利文獻 11)。

為測定新生成之三體的細胞毒活性，而將標的腫瘤細胞與 hPBMC(效應因子：標的比 5 : 1) 共同培養，藉由增加濃度而使用之三體或相同濃度下以並行分析法使用之母 mAb 及對應之組合進行處理。為達此目的，以 1×10^4 細胞 / 井孔的密度、16 小時將腫瘤細胞平板接種於 96 井孔平底孔盤。其次，將分離自健康捐贈者之 hPBMC，在三體或抗體

未存在下或存在下添加並於 37°C 培養 48 小時。將未處理之細胞或經人類 IgG4 等型控制組處理之細胞作為負控制組使用。

【0115】 標的細胞的溶解係透過使用 LDH 檢測套組 (Thermofisher Scientific 公司)，並遵循廠商的建議，檢測至共同培養之上清液所釋放之乳酸脫氫酶 (LDH) 的濃度來測定。細胞溶解係藉由與存在於未處理或經人類 IgG4 等型控制組之抗體處理之共同培養物之上清液的量有關地測定各處理的存在下之 LDH 的增加率來分析，以百分率 (%) 表示。

【0116】

細胞激素分泌分析法

經腫瘤細胞與 hPBMC 之共同培養物之上清液或與三體對應之母 mAb 處理之 hPBMC 的上清液中之人類 IL-2 及 IFN γ 的分泌係藉由 DuoSet (註冊商標) ELISA 套組分析法來評定。簡而言之，係於處理後，將培養上清液離心分離，並使用 IL-2 及 IFN γ 套組 (R & D Systems 公司製)，遵循廠商的建議定量細胞激素。將濃度值轉換為 pg/mL，以至少 3 次測定的平均而算出。

【0117】

T 細胞活化生物分析法

5T4 表現細胞的存在下之 TCR/CD3 活化係遵循廠商的指示藉由 T 細胞活化生物分析法 (NFAT) (Promega 公司，型錄編號 J1621) 來進行。簡而言之，係將表現由 NFAT 響應

元件(含於套組內)驅動之冷光酶報導基因的基因改變 Jurkat T細胞株，在各種濃度之 Tb535H及新穎 53X三體的存在下與 5T4表現 CHO-K1細胞共同培養。於 37°C 培養 4 小時後，添加 Bio-Glo(商標)試劑(含於套組內)，以光度計測定發光。

【0118】

體內有效性試驗

本實施例中之所有動物實驗係依循 Chime Bioscience 公司之動物實驗委員會(Institutional Animal Care and Use Committee(IACUC))之指南所認可及實施。將 5~6 週大之母 NOD/ShiJic-scidJcl 小鼠(NOD-SCID)(日本 CLEA 公司)使用於有效性研究。A549 人類肺胞肺腺癌細胞株係藉由胰蛋白酶處理採取自細胞培養皿，以 PBS 洗淨，調製成細胞懸浮液。人類 PBMC(Cellular Technology 公司)係於 A549 細胞對小鼠的接種前，在 Dynabeads Human T-Activator (CD3/CD28)(Veritas 公司)的存在下以超過 4 日培養。將 5×10^6 個 A549 細胞的細胞懸浮液與等數量的活化 hPBMC 混合(移植之活化 hPBMC 與 A549 癌細胞的比率為 1:1)。將混合細胞懸浮液皮下移植至 NOD-SCID 小鼠的右側腹(第 0 日)，以所示投予量顯示之試驗品的靜脈內投予係於細胞移植後第 0、2、4、6、8 及 10 日(合計投予 6 次)進行。腫瘤增生係以游標卡尺測定腫瘤的 2 個垂直尺寸，腫瘤的體積(mm^3)係以(寬²×長)×3.14/6 之算式計算。腫瘤體積係以平均值±標準差(SD)表示。統計的顯著差異係採用 Dunnett's

檢定(對溶劑投予群)。P<0.05。

[實施例2]

【0119】

1.結果

新穎三體53L10與Tb535H單劑、Tb535H與派姆單抗的併用投予之體內抗腫瘤效果的比較

進而，併用投予53L10單劑與Tb535H單劑、Tb535H與派姆單抗(抗人類PD-1抗體、MSD股份有限公司)時的體內抗腫瘤效果係以A549(人類肺胞基底上皮腺癌細胞株)異種移植小鼠模型比較探討(圖13)。將 5×10^6 個A549細胞與等數量的活化人類PBMCs混合之細胞懸浮液移植至NOD-scid小鼠右側腹的皮下(day 0)。自移植當日起每隔1日進行尾靜脈內投予合計6次(day 0, 2, 4, 6, 8, 10)、溶劑(PBS)、Tb535H(6, 12, 20 μ g/小鼠)、或53L10(6, 12, 20 μ g/小鼠)。派姆單抗(200 μ g/小鼠)係以day 0, day 4, day 8共計3次進行尾靜脈內投予，Tb535H與派姆單抗的併用投予係分別組合Tb535H與派姆單抗的投予。腫瘤體積係自移植3日後測定，此後每週測定2次，進行至移植後50日。

【0120】圖13A示出比較Tb535H與53L10之體內抗腫瘤效果的結果；圖13B示出比較Tb535H與派姆單抗的併用投予及53L10之體內抗腫瘤效果的結果。就Tb535H投予群，20 μ g/小鼠投予群與溶劑(PBS)投予群相比觀察到顯著的腫瘤增生抑制，試驗最終日(第50日)之TGI為

36.5%(*P<0.05)(圖 13A)。

【0121】另一方面，就 53L10 投予群，觀察到對應投予量之腫瘤增生抑制效果，就所有投予群，相較於溶劑(PBS)投予群，觀察到顯著的腫瘤增生抑制(*P<0.05)。又，53L10 投予群，與 Tb535H 投予群(各 6 μ g/小鼠，12 μ g/小鼠，20 μ g/小鼠)相比，均觀察到顯著的腫瘤體積減少。53L10 投予群之試驗最終日(50 日間)的腫瘤增生抑制(TGI(%))，6 μ g/小鼠投予群為 64.8%、12 μ g/小鼠投予群為 76.0%、20 μ g/小鼠投予群為 95.7%。53L10 (20 μ g/小鼠)投予群，於試驗最終日(第 50 日)，8 個個體中有 5 個個體觀察到腫瘤完全消退(圖 13A)。

【0122】其次，進行 Tb535H 與派姆單抗之併用投予群和 53L10 三體單獨投予群的比較(圖 13B)。派姆單抗(200 μ g/小鼠)投予群，與溶劑(PBS)投予群相比未觀察到顯著的抗腫瘤效果(圖 13B)。Tb535H 與派姆單抗之併用投予群，Tb535H(6 μ g/小鼠)+派姆單抗(200 μ g/小鼠)投予群、Tb535H(12 μ g/小鼠)+派姆單抗(200 μ g/小鼠)投予群，與溶劑(PBS)投予群相比皆未觀察到顯著的抗腫瘤效果(圖 13B)。就 Tb535H(20 μ g/小鼠)+派姆單抗(200 μ g/小鼠)投予群，與溶劑(PBS)投予群相比觀察到顯著的腫瘤增生抑制，試驗最終日(第 50 日)之 TGI 為 38.0%(*P<0.05)(圖 13B)。

【0123】另一方面，諸如上述，就 53L10 投予群，觀察到對應投予量之腫瘤增生效果，所有投予群，相較於溶

劑(PBS)投予群，觀察到顯著的腫瘤增生抑制(*P<0.05)。又，53L10投予群與Tb535H+派姆單抗投予群(Tb535H 6 μ g/小鼠, 12 μ g/小鼠, 20 μ g/小鼠)相比，均觀察到顯著的腫瘤體積減少。53L10投予群之試驗最終日(第50日)之TGI，6 μ g/小鼠投予群為64.8%、12 μ g/小鼠投予群為76.0%、20 μ g/小鼠投予群為95.7%。就53L10 (20 μ g/小鼠)投予群，於試驗最終日(第50日)，8個個體中有5個個體觀察到腫瘤完全消退(圖13B)。

【0124】

53L10-M13的作成

使用抗體或抗體結合片段等來製造可對人類投予的治療用抗體時，已知於其製造過程中在抗體的純化後常會發生化學修飾。因應此類化學修飾，在確保純化抗體的品質及確保安全性上甚為重要，而於該技術領域中為常識者。具體而言，在包含抗體之CDR領域的序列中有容易接受N型糖鏈修飾、蛋白質切斷、去醯胺化、消旋化、氧化等修飾的胺基酸序列模體時，預料會導致純化抗體的品質變差。作為容易被修飾的胺基酸序列模體，已知有例如包含天門冬醯胺殘基、天門冬胺酸殘基的模體(例如Sydow等人, (2014). Structure-based prediction of asparagine and aspartate degradation sites in antibody variable regions. PLoS ONE, 9(6)等)，顯示可在保持抗體活性下改變該等之胺基酸模體者，可進一步提高抗體的有用性。

【0125】使scFv(10.12)(序列編號56)之第62號之天門

冬胺酸殘基(D)變異為絲胺酸殘基(S)，而作成 scFv(10.12)-M13(序列編號108)。此係將 scFv(10.12)(序列編號56)所含之重鏈 CDR-H2(序列編號59)替代為 CDR-H2#2(序列編號49)者。使包含 scFv(10.12)-M13(序列編號108)之 53L10_L鏈衍生物(序列編號107)，與序列編號1之H鏈衍生物以前述方法共同表現於 Expi293細胞，自培養上清液中將 53L10變異體(53L10-M13)純化。

【0126】

53L10-M13之藉由ELISA之對重組5T4的結合親和性

以ELISA探討純化之53L10-M13對5T4抗原的結合親和性(圖14)。使用與圖2(實施例1)中實施之方法相同的方法，將重組人類5T4蛋白質(ACRO Biosystems)固定於96井孔盤上。53L10-M13與53L10對人類5T4的結合親和性係依循記載之程序，邊提高濃度(0~500nM)邊進行。如圖14A所示，53L10-M13(○)與濃度相關地顯示對5T4的結合。顯示53L10-M13對5T4的結合親和性之曲線係與顯示53L10(●)對5T4的結合親和性之曲線重疊，就EC₅₀值，53L10-M13為0.58 nM、53L10為0.53 nM(圖14B)。

【0127】

53L10-M13之藉由ELISA之對重組CD3的結合親和性

以ELISA探討純化之53L10-M13對重組CD3蛋白質的結合親和性(圖15)。使用與圖3中實施之方法相同的方法，將重組人類CD3δ/ε異質二聚物蛋白質(ACRO Biosystems)固定於96井孔盤上。53L10-M13與53L10對

人類 CD3 蛋白質的結合分析法係依循後述之「材料及方法」所記載之程序，邊提高濃度(0~500nM)邊進行。如圖 15A 所示，53L10-M13(○)及 53L10(●)均與濃度相關地對 CD3 蛋白質顯示結合活性，53L10 的 EC_{50} 為 39.9 nM、53L10-M13 的 EC_{50} 為 65.5 nM(圖 15B)。

【0128】

53L10-M13 之藉由 ELISA 之對重組 PD-L1 的結合親和性

以 ELISA 探討純化之 53L10-M13 對重組 PD-L1 蛋白質的結合親和性(圖 16)。使用與圖 4 中實施之方法相同的方法，將重組人類 PD-L1/Fc 蛋白質(R&D systems)固定於 96 井孔盤上。53L10-M13 與 53L10 對人類 PD-L1 蛋白質的結合分析法係依循後述之「材料及方法」所記載之程序，邊提高濃度(0~500nM)邊進行。如圖 16A 所示，53L10-M13(○)與濃度相關地顯示對 PD-L1 的結合活性。顯示 53L10-M13 對 PD-L1 的結合親和性之曲線係與 53L10(●)對 PD-L1 的結合親和性之曲線重疊，就 EC_{50} 值，53L10-M13 為 36.9 nM, 53L10 為 34.4 nM(圖 16B)。

【0129】

53L10-M13 之 5T4 表現標的細胞的存在下之 T 細胞活化生物分析法

其次，使用 T 細胞活化生物分析法(NFAT)(Promega 公司，型錄編號 J1621)，利用與圖 5 中實施之方法相同的方法探討 53L10-M13 之 5T4 表現標的細胞存在下之效應因子細胞上之 T 細胞受體(TCR)/CD3 的活化(圖 17)。作為比較對

象，亦同時探討53L10。標的細胞上之細胞表面5T4及效應因子細胞上之CD3一經53L10-M13或53L10交聯，則TCR/CD3會傳遞細胞內訊息，而產生經由NFAT-RE之發光。表現由NFAT響應元件(NFAT-RE)所驅動之冷光酶報導基因的基因改變Jurkat T細胞株(「TCR/CD3效應因子細胞」)係如圖示，在隨著濃度上升之53L10-M13及53L10的存在下，與CHO-5T4細胞(「標的細胞」)共同培養(圖17A)。53L10-M13(○)及53L10(●)均與濃度相關地誘導螢光素酶活性，顯示兩者的濃度相關性螢光素酶活性的上升之曲線重疊(圖17A)，53L10-M13的 EC_{50} 為0.016 nM，53L10的 EC_{50} 為0.010 nM(圖17B)。

【0130】由以上結果顯示，53L10-M13之抗原結合活性(5T4，CD3及PD-L1)與5T4表現標的細胞存在下之效應因子細胞上之TCR/CD3複合體的活化能力係與53L10同等。

【0131】

A549細胞(5T4陽性PD-L1陽性人類癌細胞株)與人類末梢血單核球(hPBMC)之共同培養之藉由53L10-M13與Tb535H的T細胞活化

53L10-M13能否在標的腫瘤細胞存在下將T細胞有效率地活化，係藉由測定CD3陽性細胞上之T細胞活化標記(CD25，CD69)的表現來探討。作為比較對象，亦同時探討Tb535H。作為標的腫瘤細胞，係首先以5T4陽性PD-L1陽性的人類癌細胞株之A549細胞來試驗(圖18A)。依循後述之「材料及方法」所記載之程序將標的細胞與

hPBMC(Cellular Technology Limited公司，lot.HHU20211125及lot. HHU20220224、lot.HHU20220329，下稱PBMC1及PBMC2、PBMC3)分別共同培養(效應因子：標的比=10:1)，添加0.001 pM~10 nM(10倍公比)之53L10-M13或Tb535H，於24小時後以流式細胞法測定CD3及CD69的表現、於48小時後以流式細胞法測定CD3及CD25的表現，分別求出CD3陽性胞群體所占之CD69陽性細胞的比例(圖18B)、CD3陽性胞群體所占之CD25陽性細胞的比例(圖18C)。其結果顯示，53L10-M13(●、■、▲)及Tb535H(○、□、△)均與濃度相關地誘導效應因子細胞上之CD25、CD69的表現；在任一hPBMC之批次中，53L0-M13均較Tb535H更可強烈地誘導同濃度之T細胞活化標記的表現(圖18B及圖18C)。對於可算出之 EC_{50} ，若比較53L10-M13與Tb535H，其顯示就CD69表現，53L10-M13為34.9~99.1 pM、Tb535H為100.2~1548.0 pM，即在任一hPBMC之批次中，53L10-M13均為較低值。另一方面，對於最大響應(E_{max})，就CD69表現，53L10-M13為34.9~57.1%、Tb535H為22.9~42.5%，即在任一hPBMC之批次中，比起Tb535H，53L10-M13均為較高值；由此等結果顯示，就53L10-M13，與Tb535H相比更可強化T細胞的活化。

【0132】

53L10-M13與Tb535H對hPBMC(人類癌細胞未存在下)的T細胞活化

另一方面，在標的腫瘤細胞未存在下亦同樣地探討 53L10-M13與 Tb535H之 T細胞的活化。在標的腫瘤細胞未存在下，對 hPBMC 添加 0.01 ~ 1,000 nM(10 倍公比)之 53L10-M13、或 Tb535H。其結果顯示，53L10-M13(●、■、▲)比起 Tb535H(○、□、△)，於 10 nM以上的高濃度區僅有些微標記表現上升，但在標的腫瘤細胞未存在下，比起標的腫瘤細胞存在下，CD3陽性細胞上之 T細胞活化標記(CD25, CD69)的表現均較低，幾乎無法活化 T細胞(圖 19A及 B)。

由以上結果顯示，53L10-M13可於標的腫瘤細胞之 A549細胞存在下活化 T細胞，且於 A549細胞存在下可引起高於 Tb535H的 T細胞活化。

【 0133 】

MCF-7細胞(5T4陽性 PD-L1陰性人類癌細胞株)與 hPBMC之共同培養之藉由 53L10-M13與 Tb535H的 T細胞活化

其次，以同樣方法探討人類乳癌細胞株之 MCF-7細胞與 hPBMC之共同培養之 53L10-M13與 Tb535H的 T細胞活化。MCF-7細胞係作為 5T4陽性 PD-L1陰性之標的腫瘤細胞使用(圖 20A)。其結果，53L10-M13(●、■、▲)及 Tb535H(○、□、△)均可與濃度相關地誘導效應因子細胞上之 CD25、CD69的表現，而與將表現 5T4與 PD-L1此兩者之 A549細胞作為標的腫瘤細胞時不同，顯示濃度相關性 T細胞活化標記的表現上升之曲線，在 53L10-M13與 Tb535H中，CD69(圖 20B)與 CD25(圖 20C)均重疊。EC₅₀在 CD69表

現下，53L10-M13為0.10～2.85 pM、Tb535H為2.63～5.49 pM，在CD25表現下，53L10-M13為0.49～6.78 pM、Tb535H為12.57～50.79 pM，即53L10-M13顯示極低之數值；而就 E_{max} ，在CD69表現下，53L10-M13為41.85～50.68%、Tb535H為42.56～50.41%，在CD25表現下，53L10-M13為19.99～24.21%、Tb535H為27.30～29.49%，即皆為同程度，其表示將5T4陽性PD-L1陰性之MCF-7細胞作為標的腫瘤細胞時，53L10-M13與Tb535H的T細胞活化能力，兩者幾乎為同等(圖20B, C, D)。

【0134】此等結果示意，與Tb535H比較時之53L10-M13之T細胞活化的增強係在PD-L1表現於標的腫瘤細胞的條件下可見之現象，及相對於未表現PD-L1之腫瘤，對5T4之結合部位可誘導與2價之Tb535H同等程度的T細胞活化。因此，其明確證實相對於表現5T4與PD-L1此兩者之標的腫瘤細胞，藉由對Tb535H追加抗PD-L1結合臂而增強腫瘤免疫之53L10及53L10-M13之策略的妥當性，且對於未表現PD-L1之腫瘤細胞，53L10及53L10-M13亦具有與Tb535H所具有之腫瘤免疫能力同等的能力。

【0135】

根據53L10-M13與Tb535H之A549細胞(5T4陽性PD-L1陽性人類癌細胞株)存在下、未存在下之hPBMC的細胞激素產生

接著，測定A549細胞的存在下與未存在下(僅hPBMC)之53L10-M13與Tb535H之來自hPBMC的細胞激素產生。回

收上述T細胞活化試驗中所得之48小時後的培養上清液，依循後述之「材料及方法」所記載之程序，針對由T細胞所分泌之人類TNF α 、人類IL-2、人類IL-6、人類干擾素 γ 此4種細胞激素測定培養上清液中的濃度。其結果，在A549細胞未存在下(僅有hPBMC)，於53L10-M13與Tb535H之任一者中皆未發生濃度相關性的細胞激素產生。另一方面，在A549細胞的存在下，於Tb535H中雖可看出與濃度相關地產生IL-6，但對於其他細胞激素則未看出濃度相關性的產生。就53L10-M13，針對4種所有細胞激素，可看出添加之53L10-M13的與濃度相關地產生細胞激素(圖21A~D(A:人類TNF α ，B:人類IL-2，C:人類IL-6，D:人類干擾素 γ))。53L10-M13之細胞激素的產生係與T細胞活化(圖18B，C)同樣地因添加100pM以上的53L10-M13所引起，4種所有細胞激素的產生，比起添加Tb535H則因添加53L10-M13而增強。由此亦顯示，53L10-M13在A549細胞存在下比Tb535H可更強烈地誘導T細胞活化。

【0136】

A549細胞(5T4陽性PD-L1陽性人類癌細胞株)與hPBMC(無活化處理)之共同培養中之53L10-M13與Tb535H對A549細胞的細胞毒性試驗

其次，驗證53L10-M13能否有效誘導對標的腫瘤細胞的細胞毒性。以與T細胞活化試驗同樣的條件將A549細胞與hPBMC共同培養(效應因子：標的比=10:1)，探討添加0.001pM~10 nM(10倍公比)之53L10-M13及Tb535H時的細

胞毒性。依循後述之「材料及方法」所記載之程序，預先對以PKH67標記細胞膜之A549細胞添加hPBMC，改變濃度而添加53L10-M13及Tb535H，培養48小時後回收細胞。將死細胞以Propidium Iodide(PI)染色，以流式細胞儀測定PKH67陽性PI陰性細胞數而細胞毒性(%)。其結果，53L10-M13(●、■、▲)與Tb535H(○、□、△)均可與濃度相關地誘導細胞毒性，於任一hPBMC之批次中，於同濃度下均顯示比起Tb535H，53L10-M13可誘導更高的細胞毒性(圖22A)。對於 EC_{50} 與 E_{max} 能以53L10-M13與Tb535H此兩者算出之PBMC3，就 EC_{50} ，53L10-M13為11.5 pM、Tb535H為33.7 pM，53L10-M13較低；就 E_{max} ，53L10-M13為85.2%、Tb535H為69.4%，53L10-M13較高，顯示53L10-M13較Tb535H更可增強細胞毒性(圖22B)。圖22B中，「n.c.」表示Not Calculated。

【0137】

A549細胞(5T4陽性PD-L1陽性人類癌細胞株)與活化hPBMC的共同培養中之53L10-M13與Tb535H對A549細胞的細胞毒性試驗

再者，於活化之hPBMC中，亦探討53L10-M13及Tb535H對標的癌細胞之細胞毒性的誘導。依循後述之「材料及方法」所記載之程序，預先將以抗CD3抗體/抗CD28抗體固相磁珠活化之hPBMC與A549細胞共同培養(效應因子：標的比=1:1)，探討添加53L10-M13(●、▲)及Tb535H(○、△)時的細胞毒性。其結果，就活化之

hPBMC，53L10-M13與Tb535H皆可添加濃度相關性地誘導細胞毒性，而就Tb535H，最多僅可誘導50%強的細胞毒性；相對於此，53L10-M13則最多可誘導90%以上的細胞毒性(圖23A)。對於 EC_{50} 與 E_{max} 能以53L10-M13與Tb535H此兩者算出之PBMC3，就 EC_{50} ，53L10-M13為15.3 pM、Tb535H為10.4 pM，Tb535H僅稍低；但就 E_{max} ，53L10-M13為90.0%、Tb535H為65.4%，53L10-M13則大幅提高，就活化之PBMC，53L10-M13亦顯示較Tb535H更可增強細胞毒性(圖23B)。圖23B中、「n.c.」表示Not Calculated。

【0138】由此等結果顯示，53L10-M13非僅在標的腫瘤細胞的存在下較Tb535H更可增強T細胞活化，且活化之T細胞的細胞毒性亦大幅增強。此明確證實藉由對Tb535H追加抗PD-L1結合臂，可增強對標的腫瘤細胞之腫瘤免疫之53L10-M13之策略的妥當性。

【0139】

2.材料及方法

細胞培養

A549人類肺癌細胞係以Kaigh's Modification of Ham's F-12培養基(F-12K、Fujifilm-Wako公司)培養。細胞株係購入自美國典型培養物保藏中心(ATCC)，在含有5%CO₂的加濕氣體中於37°C下培養。培養基中添加有10%(vol/vol)之不活化胎牛血清(FBS、Cytiva公司)，並添加50U/mL青黴素、50μg/mL鏈黴素後使用。MCF-7人類乳癌細胞係以Minimun Essential Medium Eagle培養基(EMEM、Sigma-

Aldrich公司)培養。細胞株係購入自美國典型培養物保藏中心(ATCC)，在含有5%CO₂的加濕氣體中於37℃培養。培養基中添加有10%(vol/vol)之不活化胎牛血清(FBS、Cytiva公司)，並添加50U/mL青黴素、50μg/mL鏈黴素、0.01 mg/ml人類重組體胰島素(Fujifilm-Wako公司)後使用。hPBMC係購入自Cellular Technology Limited公司，解凍後之Overnight resting中係使用CTL-Test medium(Cellular Technology Limited公司)，在含有5%CO₂的加濕氣體中於37℃下培養。對培養基添加2mM L-glutamine(Thermo fisher scientific公司)後使用。另一方面，於活化誘導時係使用ImmunoCult-XF T Cell Expansion Medium(STEM CELL Technologies公司)，在含有5%CO₂的加濕氣體中於37℃下培養。對培養基添加3ng/mL人類IL-2(PeproTech公司)後使用。

【0140】

T細胞活化標記測定

取自健康捐贈者之人類末梢血單核細胞(hPBMC)係依循販售商(Cellular Technology Limited公司)的指示予以解凍，回收休眠一夜之細胞，於使用前計數。標的腫瘤細胞係以 8×10^4 細胞/井孔的密度、4小時平板接種於24井孔平底孔盤。在標的腫瘤細胞存在下(效應因子：標的比10：1)及未存在下添加hPBMC。其次，於標的腫瘤細胞存在下，以0.001 pM~10 nM之範圍，且於標的腫瘤細胞的未存在下，以0.01 nM~1,000 nM之範圍，改變濃度而添加

53L10-M13及Tb535H，於37°C下培養24小時或48小時。T細胞活化標記的染色係於24小時後與48小時後自孔盤分別回收浮遊細胞，24小時後回收之細胞係以FITC anti-human CD3 antibody(Biolegend公司)與APC anti-human CD69 antibody(Biolegend公司)進行染色，48小時後回收之細胞則以FITC anti-human CD3 antibody(Biolegend公司)與APC anti-human CD25 antibody(Biolegend公司)進行染色。測定係以FACSLyric(BD biosciences公司)於24小時後測定CD3及CD69的表現、於48小時後測定CD3及CD25的表現。解析係使用Flow jo 10.8.1(BD biosciences公司)解析軟體，分別求出24小時後之CD3陽性胞群體所占之CD69陽性細胞的比例、48小時後之CD3陽性胞群體所占之CD25陽性細胞的比例。作圖與 EC_{50} 、 E_{max} 、95%信賴區間(Confidence interval, CI)的算出係以統計軟體Prism(GraphPad Software公司)來進行。

【0141】

細胞激素產生定量

53L10-M13及Tb535H存在下之腫瘤細胞與hPBMC的共同培養物之上清液中之人類TNF α 、人類IL-2、人類IL-6、人類干擾素 γ 的分泌係分別藉由ELISA來評定。簡而言之，離心分離出T細胞活化試驗之48小時後的培養上清液，人類TNF α 係使用BD OptEIA™ Human TNF ELISA Set(BD bioscience公司)、人類IL-2係使用BD OptEIA™ Human IL-2 ELISA Set (BD bioscience公司)、人類IL-6則

使用 Human IL-6 ELISA Kit(R & D Systems公司製)、Human IFN-gamma ELISA Kit(R & D Systems公司)，遵循廠商的建議定量細胞激素，將濃度值轉換為 pg/mL。

【0142】

使用流式細胞儀之細胞毒性分析法

取自健康捐贈者之人類末梢血單核細胞(hPBMC)係依循販售商(CTL公司)的指示予以解凍，回收休眠一夜之細胞，於使用前計數。活化PBMC係進一步以 Dynabeads Human T-activator CD3/CD28(Thermo fisher scientific)培養3日，去除磁珠並回收休眠一夜之細胞，於使用前計數。標的腫瘤細胞係使用PKH67 Green Fluorescent Cell Linker Kit(Sigma-Aldrich公司)並遵循廠商的建議於標記後(25℃、3min標記反應)，以 4×10^4 細胞/井孔的密度、4小時平板接種於48井孔平底孔盤。對其以未經活化處理之hPBMC為效應因子：標的比10：1、活化hPBMC為效應因子：標的比1：1的方式添加hPBMC，其次，改變濃度而添加53L10-M13及Tb535H，於37℃下培養48小時。48小時後，回收細胞，將死細胞以PI(Thermo fisher scientific公司)染色，測定FACSLyric(BD biosciences公司)PKH67陽性PI陰性細胞數。解析係使用Flow jo 10.8.1(BD biosciences公司)解析軟體，以細胞毒性(Cytotoxicity) (%)=(1-(以各濃度添加活化PBMC與各構築體時之PKH67陽性PI陰性胞群體的比例))/(僅將活化PBMC添加於A549時之PKH67陽性PI陰性胞群體的比例)算出。作圖與 EC_{50} 、 E_{max} 、95%信賴區間

(Confidence interval, CI) 的算出係以統計軟體 Prism(GraphPad Software公司)來進行。

[產業上可利用性]

【0143】 根據本發明，可提供一種與習知二特異性三體之融合蛋白質 Tb535H相比，抗腫瘤效果顯著增大之屬多特異性三體的融合蛋白質等。本發明之融合蛋白質係非僅具有對 5T4及 CD3受體複合體的結合能力，亦具有對 PD-1、PD-L1或 LAG3的結合能力(即亦具有免疫檢查點抑制活性)之三特異性三體，且可發揮優良的抗腫瘤效果者。

[序列表非關鍵詞文字]

【0144】

序列編號 1~95及 106~109：重組胜肽

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="7C1255中譯序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-
10-24">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112124564</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-06-30</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>G3126WO</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>2022-106054</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-06-30</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商凱依歐姆 生物科學股份有限公司
</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>CHIOME BIOSCIENCE INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="ja">中村 康司</InventorName>
  <InventorNameLatin>KOJI NAKAMURA</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">融合蛋白質</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">Fusion proteins</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>109</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>482</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..482</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYMHVVKQSPGQGLEWIGRIINPNNGVTLYNQ
KFKDRVTMTRDTSISTAYMELSLRSDDTAVYYCARSTMITNYVMQYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKS
CDKTHTPGGGGSPGQVQLVQSGAELKPKGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWMGYINPSRGYTNYNQKFKD
KATLTADKSTSTAYMELSLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGLTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSAGDIQLTQSP
SILSASVGRVITCRASSSVSYMNWYQKPKGKAPKRWIYDTSKVASGVPIRFSGSGSGTEYTLTISSMQPEDFATYYCQ
QWSSNPLTFGCGTKVEIKSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>228</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..228</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..228</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>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYMHVVKQSPGQGLEWIGRINPNNGVTLYNQ
KFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSTMITNYVMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKHT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q8">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RINPNNGVTLYNQKFKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q10">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STMITNYVMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q12">
            <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>GPGGGSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>246</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..246</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..246</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>QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWMGYINPSRGYTNYNQ
  KFKDKATLTADKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGLVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSAGDIQL
  TQSPSILSASVGDRTVITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPYRFSGSGSGTEYTLTISSMQPEDFAT
  YYCQQWSSNPLTFGCGTKVEIKSG</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAELKPKGASVKVSCASGYTFTRYTMHWVRQAPGQCLEWMGYINPSRGYTNYNQ
    KFKDKATLTADKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGLVTVSSAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RYTMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q19">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YINPSRGYTNYNQKFKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q22">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YYDDHYSLDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q23">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASGGGSGGGGSGGGGSAG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q25">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q26">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSILSASVGRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPYRFS
GSGSGTEYTLTISSMQPEDFATYYCQQWSSNPLTFGCGTKVEIK</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```



```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASSSVSYMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q29">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q30">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DTSKVAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQWSSNPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
```

```

<INSDSeq_length>478</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..478</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..478</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_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG
QVQLQESGPGVVKPSGTLSTCAISGGSISSGGSIIRSTRWWSWVRQSPGKGLEWIGEIYHSGSTNYNPSLKSRTVITSLDK
SRNHFSLRLNSVTAADTAVYYCARQDYGDSGDWYFDLWGGKGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSAVLTQPSSVSGAPGQR
VTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNRRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQTEDEADYYCQSYDNSL
SGEVFGGGTKVTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q35">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <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="q36">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDVAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
  SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPR
  EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
  q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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="q38">
        <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="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```

<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q39">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YTSSRYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQDYNSPPT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>256</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..256</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q43">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..256</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>QVQLQESGPGVVKPSGTLSTLCAISGGSIGSGGSIRSTRWWSWVRQSPGKGLEWIGEIYHSG
STNYPNPSLKSRTVLSLDRSRNHFSRLNSVTAADTAVYYCARQDYGDSGDWYFDLWGKGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGG
SQAVLTQPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG
LQTEDEADYYCQSYDNSLSGEVFGGGTKVTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>128</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..128</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q45">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..128</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>QVQLQESGPGVVKPSGTLSTCAISGGSIGSGGSIRSTRWWSWVRQSPGKGLEWIGEIYHSG
STNYPNPSLKSRTVLSLDKSRNHFSRLNSVTAADTAVYYCARQDYGDSGDWYFDLWGKGLTVTVSS</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q48">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGGSIRSTRWWS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q49">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q50">
            <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>EITYHSGSTNYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q51">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</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>QDYGDSGDWYFDL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q53">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q54">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QDYGSSGDWYFDL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q55">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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="q56">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPSSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVDP
RFSGSKSGTSASLAITGLQTEADYYCQSYDNSLSGEVFGGGTKVTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q57">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..14</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>TGSSSNIGAGYDVH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q59">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q60">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GNNNRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q61">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <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="q62">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSYDNSLSGEV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q63">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q64">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSYDASLSGEV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q65">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q66">
            <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>QSYDNALSGEV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>478</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..478</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q67">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..478</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>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
  SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
  EAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG

```

```

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKDTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARDGPLYDISAGFVPISYYLDYWGQTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGQPVLTPPPSASGTPGQ
RVTISCSGSFSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLISGNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSQDEADYYCATWDDSL
RGWVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>256</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..256</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q69">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..256</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>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGPLYDISAGFVPISYYLDYWGQTTVTVSSGGGGSGGGGSGGG
GSQPVLTPPPSASGTPGQRVTISCSGSFSNIGSNYVFWYQQLPGTAPKLLISGNNQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISG

```

```

LRSQDEADYYCATWDDSLRGWVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>129</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..129</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q71">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..129</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>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
    SVKGRFTISRDNKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGPLYDISAGFVPIISYYLDYWGQGTITVTVSS</INSDSeq_seq
    uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q73">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q74">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYAMS</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>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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_sequence>AISGSGGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier id="q77">
  <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DGPLYDISAGFVPIISYYLDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q79">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```
<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>SGSFSNIGSNYVF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q83">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</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="q84">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GNNQRP</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>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q85">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q86">
            <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>ATWDDSLRGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>469</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..469</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q87">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..469</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>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDVAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
  SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFFYPR
  EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG
  EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY

```

```

LQMNSLRAEDTAVYYCARTKWELVDPYDYWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQPHSVSESPGKTITISCTRS
SGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRKTEDEADYYCQSYEASNVVFGGGT
KLTVLSG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q89">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q90">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTKWELVDPYDYWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
HSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRKTEDEA
DYYCQSYEASNVVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q91">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
    SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTKWELVDPYDWGQGTMTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q95">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISGSGGSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q97">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q98">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISGSGGSTYYASSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q99">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q100">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TKWELVDPYDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q101">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</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_sequence>NFMLTQPHSVSESPGKTTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDR
FSGSIDSSNSASLTISRLKTEADYYCQSYEASNVVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q103">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</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>TRSSGSIAGNYVQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q105">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q106">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EDNQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 54" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q107">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q108">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSYEASNVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 55" >
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>469</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..469</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..469</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>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGNFMLTQPHSVSESPGKTIITISCTRS
SGSIAGNYVQWYQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRKTEDEADYYCQSYEASNVVFGGGT
KLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q111">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q112">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGNFMLTQP
HSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISRLKTEDEA
DYCYQSYEASNVVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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="q114">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGGQTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q115">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q117">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```



```
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q118">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AISGSGGSTYYADSVKG</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>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q119">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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>SKWELVDPYGN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q121">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</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>NFMLTQPHSVSESPGKTTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDR
FSGSIDSSNSASLTISRLKTEADYYCQSYEASNVVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q123">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</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>TRSSGSIAGNYVQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q125">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q126">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EDNQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 64" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q127">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q128">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSYEASNVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 65" >
  <INSDSeq>
```

```

<INSDSeq_length>469</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..469</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q129">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..469</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>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG
QVTLRESGPALVKPTQTLTLCTFSGFSLSTSGMSVGIWIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQV
VLKVTNMDPADTATYYCARSMTNWFYFDVWGAGTTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSGAGDIQMTQSPSTLSASVGDRTI
TCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCFQGGSGYPPTFGGGT
KLEIKSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q131">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q132">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGVWIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYN
  PSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTVTVSSASGGGGSGGGGSGGGGSAGDIQ
  MTQSPSTLSASVGDVRTITCKCQLSVGYMHWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFA
  TYYCFQGSQGYPFYFGGGTKLEIKSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q133">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGMSVGVIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYN
PSLKSRLTISKDTSKNQVVLKVTNMDPADTATYYCARSMITNWYFDVWGAGTTVTVSS</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>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q135">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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>TSGMSVG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q137">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q138">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIWDDKKDYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q139">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q140">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SMITNWFYFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q141">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q142">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGRVITCKCQLSVGGMHWYQQKPKAPKLLIYDTSKSLASGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISSLQPDDFATYYCFQSGYPFTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q143">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q144">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KCQLSVGVMH</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>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q145">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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>DTSKLAS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q147">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q148">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FQGSQYPFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
HSVSESPGKTIITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSNSASLTISRKTEDEA
DYQCQSYEASNVVFGCGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSNFMLTQP
HSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRLKTEDEA
DYVCQSYEASNVVFGGCTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```



```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q153">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q154">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGCMTMTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGNFMILTQP
HSVSESPGKTTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQRRPGCAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRLKTEDEA
DYQCQSYEASNVVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>128</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..128</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q155">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..128</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>QVQLQESGPGVVKPSGTLSTLCAISGGSIGSGGSIRSTRWWSWVRQSPGKGLEWIGEIYHSG
STNYPNPSLKSRTVLSLDKSRNHFSRLNSVTAADTAVYYCARQDYGSSGDWYFDLWGKGLVTVSS</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q157">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q158">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAVLTQPSSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVDP
RFGSGSKSGTSASLAITGLQTEADYCYQSYDASLSGEVFGGGTKVTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q159">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```



```

<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>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAS
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTKWELVDPYDYWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 82" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q163">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q164">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAS
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGQGMVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q165">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q166">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKCLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGQGMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q167">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q168">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGCCTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 85" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q169">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</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_sequence>NFMLTQPHSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDR
  FSGSIDSSSNSASLTISRKTEDEADYYCQSYEASNVVFGCGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q171">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q172">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NFMLTQPHSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPI I V I Y E D N Q R P S G V P D R
    F S G S I D S S S N S A S L T I S R L K T E D E A D Y Y C Q S Y E A S N V V F G G C T K L T V L </INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</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>NFMLTQPHSVSESPGKTITISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGCAPIIVIYEDNQRPSGVPDR
FSGSIDSSNSASLTISRLKTEDEADYYCQSYEASNVVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q175">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q176">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYMHVVKQSPGQGLEWIGRINPNNGVTLYNQ
KFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCARSTMITNYVMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q177">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<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="q178">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFLTISLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q179">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<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="q180">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYMHVVKQSPGQCLEWIGRINPNNGVTLYNQ
KFKDRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCARSTMITNYVMDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q181">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q182">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAVWYQQKPGQPPLLIIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGCGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <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>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>

```

```

    <INSDQualifier id="q184">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAELKPKGASVKVSCASGYTFTRYTMHWVRQAPGQGLEWMGYINPSRGYTNYNQ
KFKDKATLTADKSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARYYDDHYSLDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 93" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q185">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q186">
            <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>DIQLTQSPSILSASVGRVTITCRASSSVSYMNWYQQKPGKAPKRWIYDTSKVASGVPYRFS
GSGSGTEYTLTISSMQPEDFATYYCQQWSSNPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q187">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q188">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT</INSDSeq_sequence>

```



```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 95" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q189">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <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="q190">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
    DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 96" >
  <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>
      <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPGGCSRGAAGDGRLLRLARLALVLLGWVSSSSPTSSASSFSSSAPFLASAVSAQPPLPDQC
PALCECSEAARTVKCVNRNLTEVPTDLPAYVRNFLFTGNQLAVLPAGAFARRPPLAELAALNLSGSRLDEVVRAGAFEHLP
SLRQLDLSHNPLADLSPFAFGSNASVSAPSPLVELILNHIVPPEDERQNRSEFGMVVAALLAGRALQGLRRLLELASNHF
LYLPRDVLAQPSLRHLDLSNNSLVSLTYVSFRNLTHLESLHLEDNALKVLHNGTLAELQGLPHIRVFLDNNPWVCDCHM
ADMVTWLKETEVVQGDRLTCAYPEKMRNRVLELNSADLDCDPILPPSLQTSYVFLGIVLALIGAIFLLVLYLNRKGIK
KWMHNIRDACRDHMEGYHYRYEINADPRLTNLSSNSDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>207</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..207</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHN
DKNIGGEDDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVVDICITG
GLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEP IRKGQRDLYSGLNQRRI</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>171</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..171</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q193">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFVNCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGK
RILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRMCQSCVELDPATVAGIIVTDVIAATLLLALGVFCFAGHETGRLSGAADTQAL
LRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 99" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..127</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEHSTFLSGLVLATLLSQVSPFKIPIEELEDRVFNVCNTSITWVEGTVGTLLSDITRLDLGK
    RILDPRGIYRCNGTDIYKDKESTVQVHYRTADTQALLRNDQVYQPLRDRDDAQYSHLGGNWARNK</INSDSeq_seque
    nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 100" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>287</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..287</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q195">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPTTFSPALLVVTEGDNATFTCSFSNTSES
FVLNWRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCFRFRVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGYLCGAISLAPKAQIKESLRAEL
RVTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLLVLLVWVLAVICSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFSVD
YGELDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSGMGTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWP</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>290</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..290</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK
NI IQFVHGEEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRIL

```

VVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTA
ELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET</INSDSeq_se
quence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="102">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>176</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..176</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q197">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MRIFAVFIFMTYWHLLNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLS
GKTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCLGVALT
FIFRLRKGRMDVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET</INSDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="103">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>178</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

<INSDFeature_location>1..178</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRIFAVFIFMTYWHLNNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQLDLAALIVYWEMEDK
NIIQFVHGEECLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYINKINQRIL
VVDPTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>525</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..525</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q199">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPPVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVT
WQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRA
DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPPVRESPHHHLA
ESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTTPPG
GGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAGTYTCH IHLQEQQLNATVTLA IITVTPKSFSGPSLGKLLCEVTPVSGQERFVW
SSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLLFLILGVLSLL
LLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQIHPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL</INSDSeq_sequenc
e>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</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>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q200">
```

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

```
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

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

```
<INSDSeq_sequence>MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAIEVPPVWAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVT
WQHQPDSGPPAAAPGHPLAPGHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRA
DAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPPVRESPHHHLA
ESFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLTAKWTTPPG
GGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAGTYTCH IHLQEQQLNATVTLA IITGQPQVGKE</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
```



```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q201">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <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="q202">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>469</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..469</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q209">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..469</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q210">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKASQSVSNDAWYQQKPGQPPKLLIYYTSSRYAGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQDYNSPPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGECGPGGGSPG
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYASSVKGRFTISRDNKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGNFMLTQPHSVSESPGKTIITISCTRS
SGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRKTEDEADYYCQSYEASNVVFGGGT
KLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q211">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q212">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAS
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGQGMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGNSFMLTQP
HSVSESPGKTIISCTRSSGSIAGNYVQWYQQRPGSAPIIVIYEDNQRPSGVPDRFSGSIDSSSNSASLTISRLKTEDEA
DYQCQSYEASNVVFGGGTKLTVLSG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <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="q213">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q214">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Recombinant peptide</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAS
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSKWELVDPYGNWGQGTMTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種融合蛋白質，其係包含第1及第2之2條不同的鏈之融合蛋白質，其中，

第1鏈係包含2個抗體可變區VH1及VH2、1個抗體可變區VL2，以及1個抗體恆定區CH1或CL，

第2鏈係包含2個抗體可變區VL1及VL3、1個抗體可變區VH3，以及1個抗體恆定區CL或CH1，

第1及第2鏈係含有異質二聚物交互作用，

形成於該融合蛋白質內之3種組合VH/VL結合區的VH1/VL1結合區、VH2/VL2結合區及VH3/VL3結合區係具有選自

(i)對5T4之結合能力、

(ii)對CD3受體複合體之結合能力及

(iii)對PD-1、PD-L1或LAG3之結合能力

的任一種結合能力(惟，前述3種組合VH/VL結合區係具有彼此不同的結合能力)。

【請求項2】如請求項1之融合蛋白質，其中前述融合蛋白質為包含前述第1鏈與前述第2鏈之異質二聚物的蛋白質。

【請求項3】如請求項1之融合蛋白質，其中，前述2條不同的鏈係包含：

a)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

b)第1鏈：

VH(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

c)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

d)第1鏈：

VL(5T4)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(5T4)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(5T4)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(5T4)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

e)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

f)第1鏈：

VH(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VL(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

g)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(X)-L2-VH(X)

組合而成者、

h)第1鏈：

VL(CD3)-CH1-L1-VH(X)-L2-VL(X)或

VL(CD3)-CH1-L1-VL(X)-L2-VH(X)與

第2鏈：

VH(CD3)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(CD3)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

i)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

j)第1鏈：

VH(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VL(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者、

k)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VL(X)-CH1-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VH(X)-CL-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)

組合而成者、

或者、

1)第1鏈：

VL(X)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)或

VL(X)-CH1-L1-VL(CD3)-L2-VH(CD3)與

第2鏈：

VH(X)-CL-L1-VH(5T4)-L2-VL(5T4)或

VH(X)-CL-L1-VL(5T4)-L2-VH(5T4)

組合而成者；

於此，上述 a)~1)中，

VH及VL為抗體可變區，

VH(5T4)及VL(5T4)為對5T4之抗體可變區，

VH(CD3)及VL(CD3)為對CD3受體複合體之抗體可變區，

VH(X)及VL(X)為對PD-1、PD-L1或LAG3之抗體可變區，

CH1及CL為抗體恆定區，

L1及L2為連結子。

【請求項4】如請求項1之融合蛋白質，其中，

VH1、VH2及VH3中之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列、

序列編號 9；序列編號 10；及序列編號 11 所示胺基酸序列、

序列編號 24；序列編號 25；及序列編號 26 或 27 所示胺基酸序列、

序列編號 37；序列編號 38；及序列編號 39 所示胺基酸序列、

序列編號 47；序列編號 48 或 49；及序列編號 50 所示胺基酸序列，或者

序列編號 58；序列編號 59 或 49；及序列編號 60 所示胺基酸序列

所構成，且

VL1、VL2 及 VL3 中之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由

序列編號 19；序列編號 20；及序列編號 21 所示胺基酸序列、

序列編號 14；序列編號 15；及序列編號 16 所示胺基酸序列、

序列編號 29；序列編號 30；及序列編號 31、32 或 33 所示胺基酸序列、

序列編號 41；序列編號 42；及序列編號 43 所示胺基酸序列、

序列編號 52；序列編號 53；及序列編號 54 所示胺基酸序列，或者

序列編號 62；序列編號 63；及序列編號 64 所示胺基酸

序列

所構成。

【請求項5】如請求項1之融合蛋白質，其中，

VH1、VH2及VH3之胺基酸序列係彼此不同，包含序列編號88、90、8、92、23、78、46、81、57、109、82、83、84或36所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL1、VL2及VL3之胺基酸序列係彼此不同，包含序列編號89、91、13、93、28、79、80、51、61、85、86、87或40所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項6】如請求項3之融合蛋白質，其中，

VH(5T4)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號3；序列編號4；及序列編號5所示胺基酸序列所構成，且

VL(5T4)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由

序列編號19；序列編號20；及序列編號21所示胺基酸序列所構成。

【請求項7】如請求項3之融合蛋白質，其中，

VH(CD3)之互補性決定區(CDR)1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號9；序列編號10；及序列編號11所示胺基酸序列所構成，且

VL(CD3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別

依序由

序列編號 14；序列編號 15；及序列編號 16 所示胺基酸序列所構成。

【請求項 8】如請求項 3 之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X 為 PD-1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 24；序列編號 25；及序列編號 26 或 27 所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X 為 PD-1)之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 29；序列編號 30；及序列編號 31、32 或 33 所示胺基酸序列所構成。

【請求項 9】如請求項 3 之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X 為 PD-L1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 47；序列編號 48 或 49；及序列編號 50 所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X 為 PD-L1)之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 52；序列編號 53；及序列編號 54 所示胺基酸序列所構成。

【請求項 10】如請求項 3 之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X 為 PD-L1)之互補性決定區(CDR)1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 58；序列編號 59 或 49；及序列編號 60 所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X 為 PD-L1)之 CDR1、CDR2 及 CDR3 之胺基酸序列係分別依序由序列編號 62；序列編號 63；及序列編號 64 所示胺基酸序列所構成。

【請求項11】如請求項3之融合蛋白質，其中，
VH(X)(惟，X為LAG3)之互補性決定區(CDR)1、
CDR2及CDR3之胺基酸序列係分別依序由序列編號37；序
列編號38；及序列編號39所示胺基酸序列所構成，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之CDR1、CDR2及CDR3之胺基
酸序列係分別依序由序列編號41；序列編號42；及序列編
號43所示胺基酸序列所構成。

【請求項12】如請求項3之融合蛋白質，其中，
VH(5T4)之胺基酸序列係包含由序列編號88或90所示
胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列
具有至少90%的同一性，且

VL(5T4)之胺基酸序列係包含由序列編號89或91所示
胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列
具有至少90%的同一性。

【請求項13】如請求項3之融合蛋白質，其中，
VH(CD3)之胺基酸序列係包含由序列編號8或92所示
胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列
具有至少90%的同一性，且

VL(CD3)之胺基酸序列係包含由序列編號13或93所示
胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列
具有至少90%的同一性。

【請求項14】如請求項3之融合蛋白質，其中，
VH(X)(惟，X為PD-1)之胺基酸序列係包含由序列編
號23或78所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與

該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-1)之胺基酸序列係包含由序列編號28、79或80所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項15】如請求項3之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號46或81所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號51所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項16】如請求項3之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號57、109、82、83或84所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為PD-L1)之胺基酸序列係包含由序列編號61、85、86或87所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項17】如請求項3之融合蛋白質，其中，

VH(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列係包含由序列編號36所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

VL(X)(惟，X為LAG3)之胺基酸序列係包含由序列編號40所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺

基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項18】如請求項1之融合蛋白質，其中，

第1鏈係包含由序列編號1所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

第2鏈係包含由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項19】如請求項3之融合蛋白質，其中，

第1鏈：VH(5T4)-CH1-L1-VH(CD3)-L2-VL(CD3)係包含由序列編號1所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性，且

第2鏈：VL(5T4)CL-L1-VH(X)-L2-VL(X)係包含由序列編號17、34、44、55或107所示胺基酸序列所構成的該胺基酸序列，或者與該胺基酸序列具有至少90%的同一性。

【請求項20】如請求項1或3之融合蛋白質，其為(a)5T4、(b)CD3受體複合體及(c)PD-1、PD-L1或LAG3之三特異性抗體。

【請求項21】如請求項1或3之融合蛋白質，其係具有抗腫瘤活性。

【請求項22】如請求項21之融合蛋白質，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

【請求項23】如請求項22之融合蛋白質，其中腫瘤為

選自由人類間皮瘤、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【請求項24】一種多核苷酸，其係編碼如請求項1或3之融合蛋白質。

【請求項25】一種載體，其係包含如請求項24之多核苷酸。

【請求項26】一種轉形體，其係將如請求項25之載體導入至宿主細胞而得。

【請求項27】一種製造方法，其係如請求項1或3之融合蛋白質的製造方法，其係包含培養如請求項26之轉形體，並由所得培養物中回收前述融合蛋白質。

【請求項28】一種醫藥組成物，其係包含如請求項1或3之融合蛋白質。

【請求項29】如請求項28之醫藥組成物，其係用於腫瘤的治療、預防或診斷。

【請求項30】如請求項29之醫藥組成物，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

【請求項31】如請求項30之醫藥組成物，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮

頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【請求項32】一種腫瘤的治療、預防或診斷方法，其係包含向對象投予如請求項28之醫藥組成物。

【請求項33】如請求項32之方法，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

【請求項34】如請求項33之方法，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

【請求項35】一種腫瘤的治療、預防或診斷用套組，其係包含如請求項1或3之融合蛋白質。

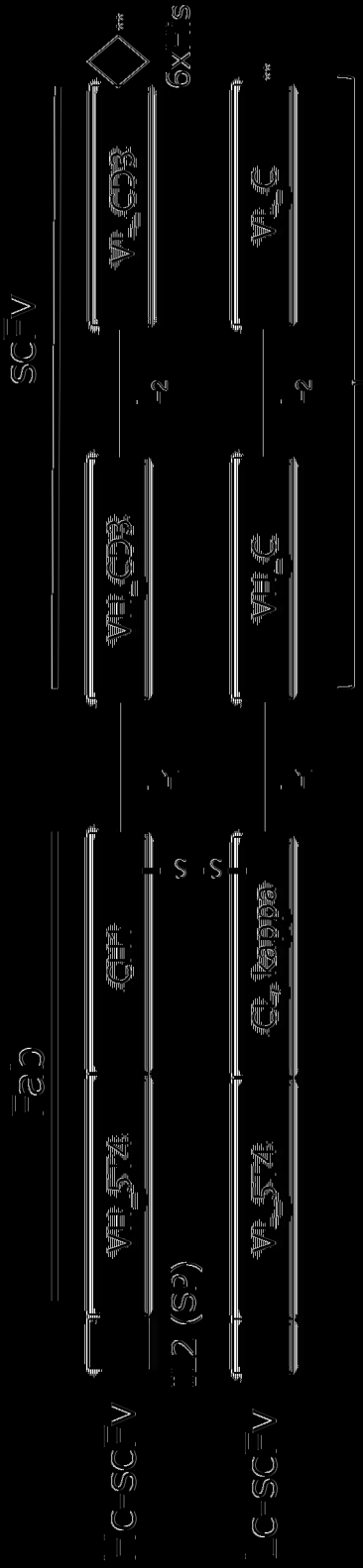
【請求項36】如請求項35之套組，其中腫瘤係於腫瘤細胞或癌細胞表現5T4者。

【請求項37】如請求項36之套組，其中腫瘤為選自由人類間皮瘤、人類肺癌、人類胃癌、人類結腸直腸癌、人類食道癌、人類子宮體癌、人類卵巢癌、人類子宮頸癌、人類絨毛膜癌、人類胎盤部位滋養層腫瘤、人類膀胱癌、人類乳癌、人類胰臟癌、人類前列腺癌、人類腎臟癌、人

類頭頸部癌及人類非精細胞瘤性胚細胞腫瘤所成群組的至少1種。

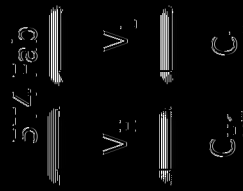
(發明圖式)

A.



$2D_{11}$ (53D)、 $2D_{12}$ (53E)、 0.2 (53F)、
 $2AG3$ (53G)、或正交複陣列 (53H)

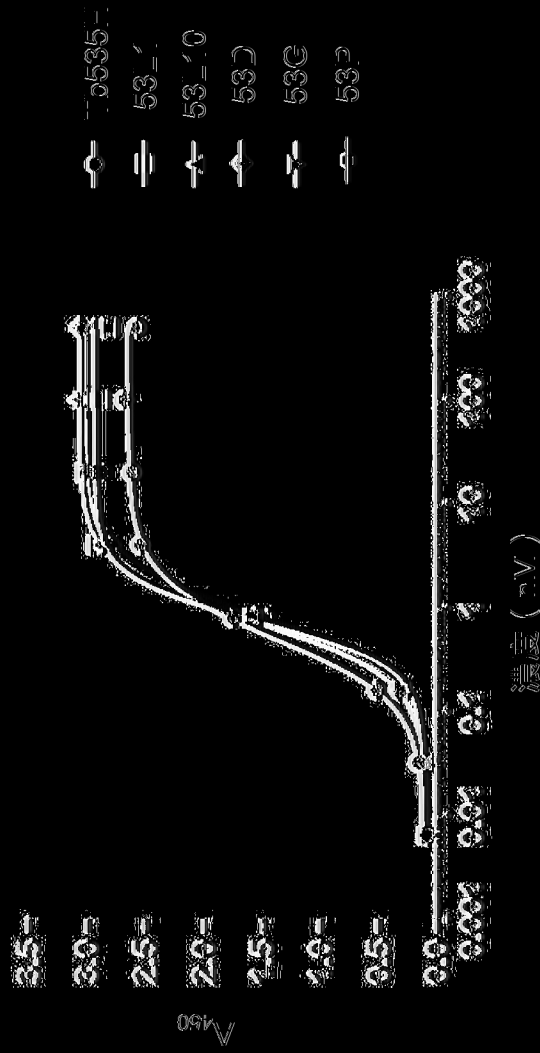
B.



$5L$ SCFV (535H)
 $2D_{11}$ SCFV (53D)
 $2D_{12}$ SCFV (53E, 53F, 53G)
 $2AG3$ SCFV (53G)
 正交複陣列 SCFV (53H)

(圖式)

A. 574 組合曲線 (EISA)

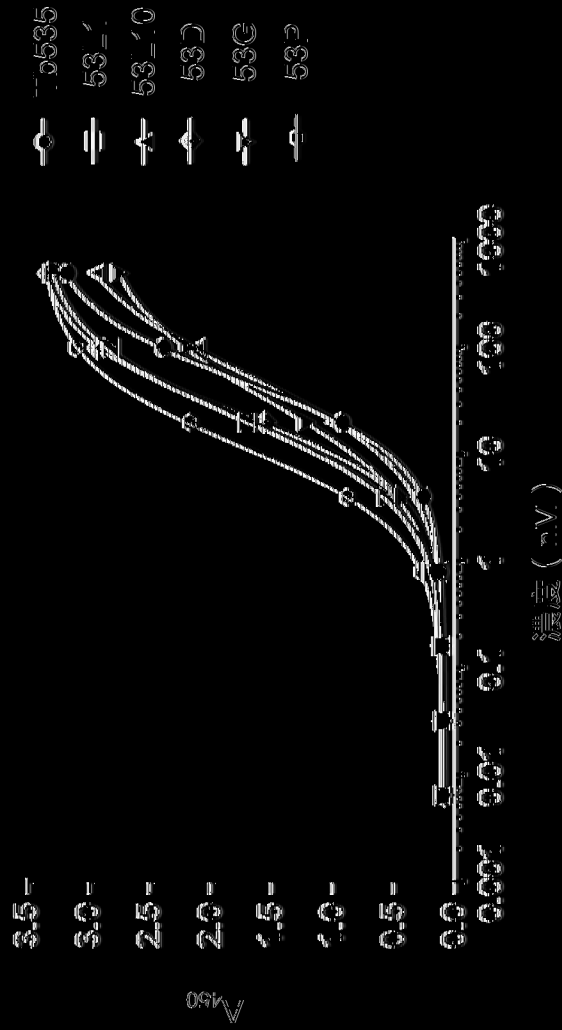


3. E650 値

周波数 (Hz)	53A	53B	53C	53D	53E	53F
E ₅₀ (mV)	0.52	0.75	0.75	0.75	0.78	0.84

(E2)

A. C3-3 結合曲線 (E=SA)

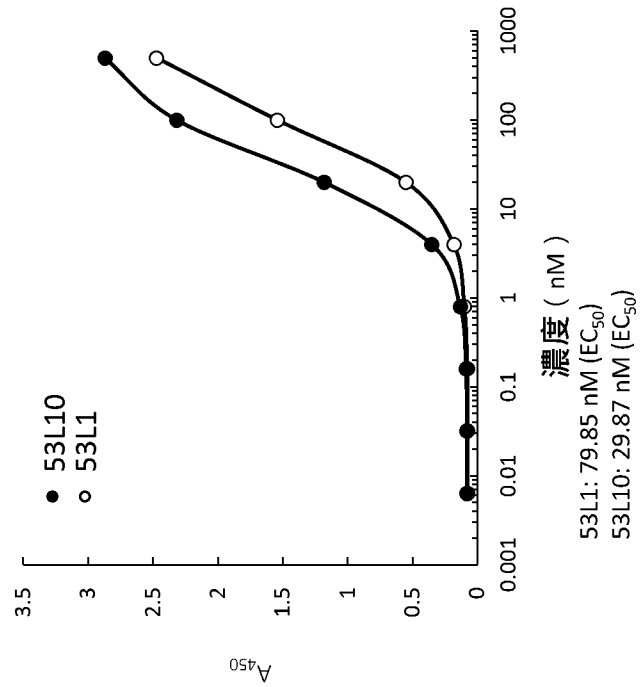


3. EC₅₀ 值

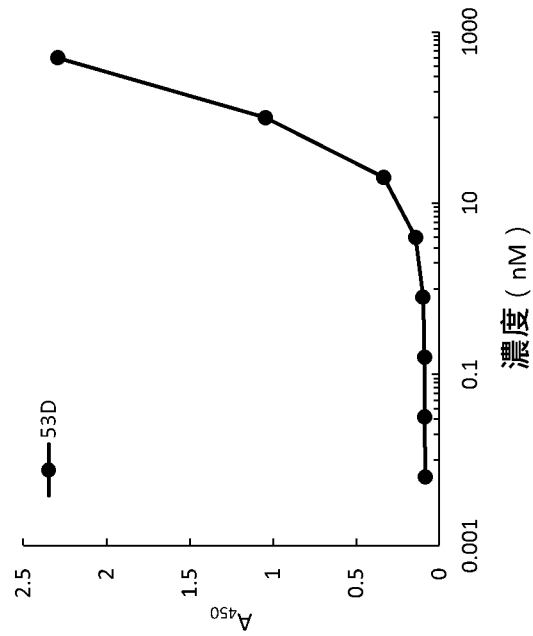
53.5	53.1	53.10	53.0	53.0	53.0
EC ₅₀ (mV)	49.28	21.74	55.11	24.27	33.19
					12.13

(圖 3)

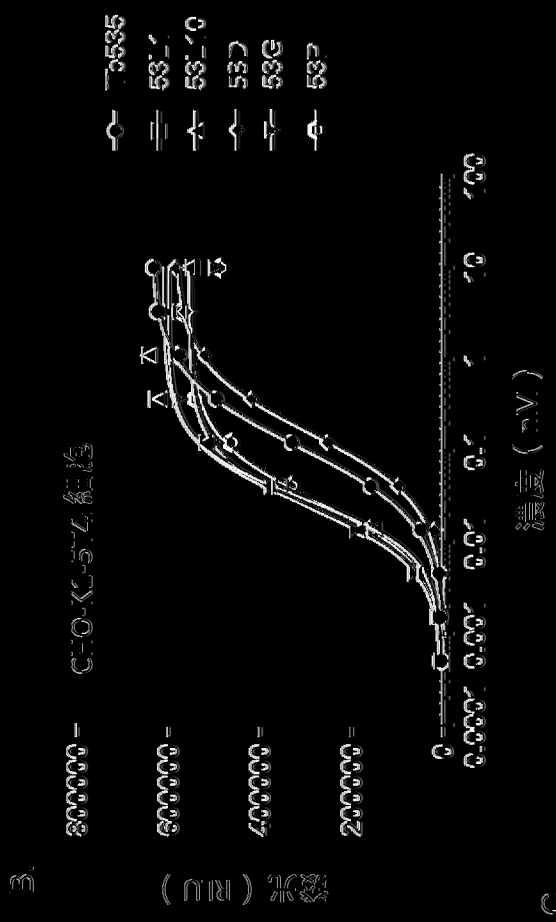
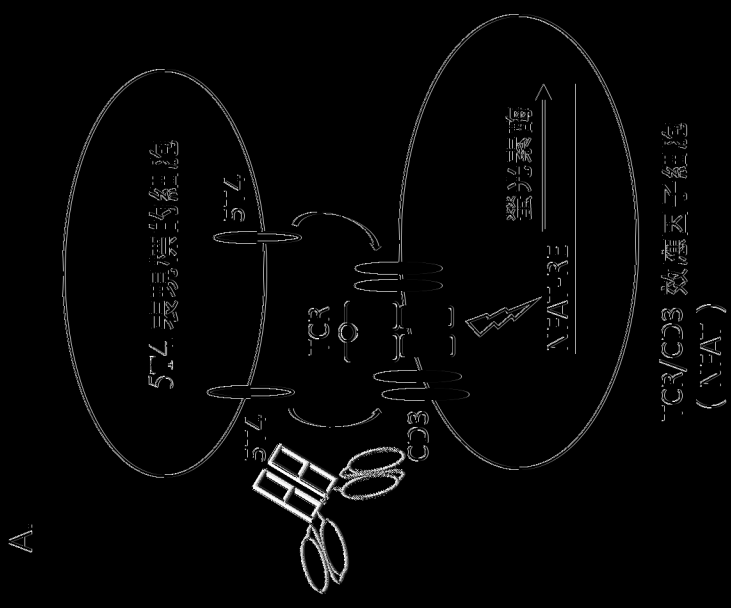
A. PD-L1 結合 (53L11 & 53L10)



B. PD-1 結合 (53D)



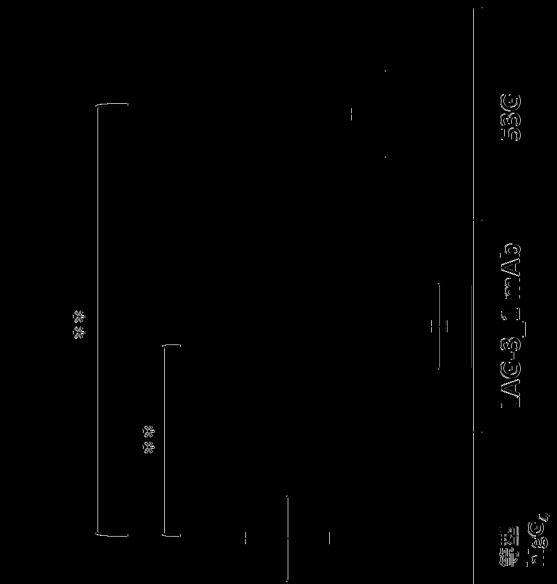
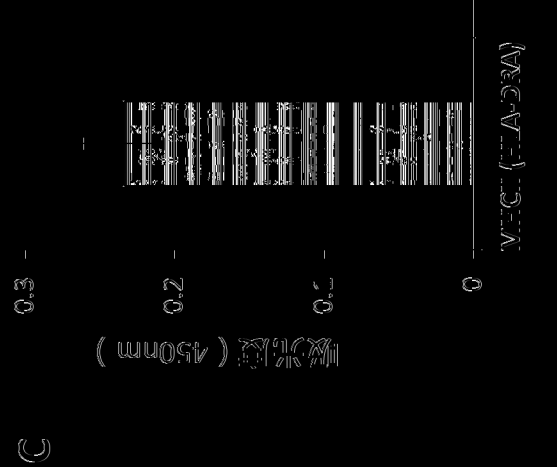
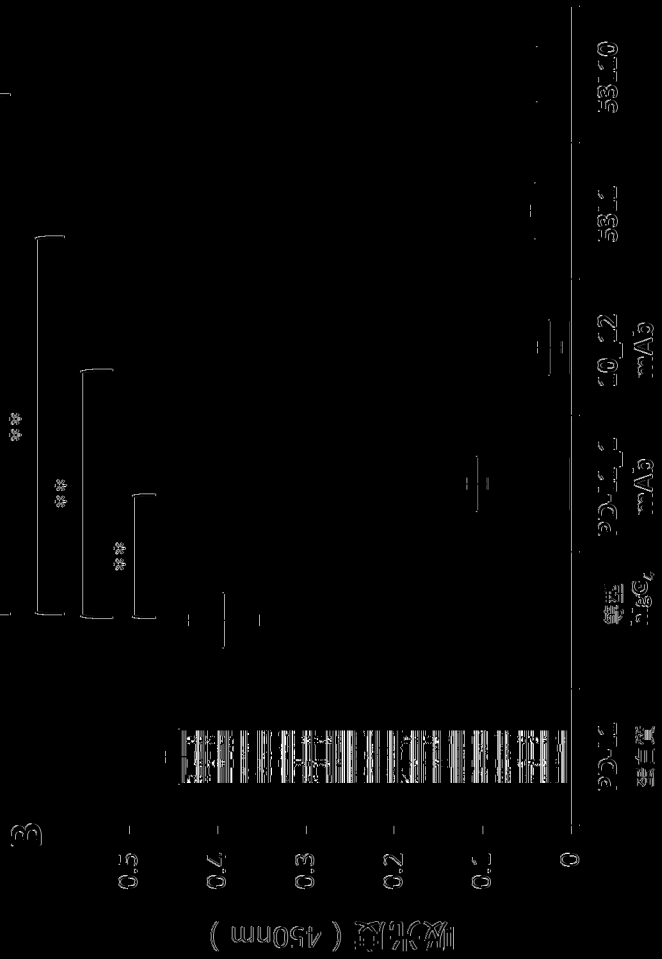
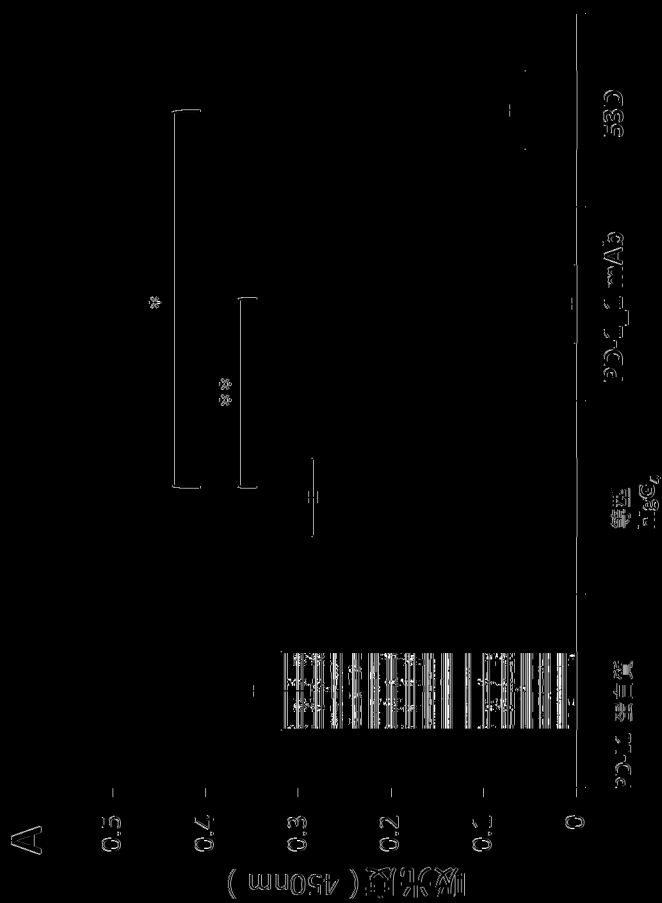
【圖 4】



C.

濃度 (nV)	5835	5837	5838	5839	583P
0.00	0.00	0.03	0.027	0.56	0.023
0.05	0.05	0.03	0.027	0.56	0.023
0.10	0.10	0.03	0.027	0.56	0.023
0.20	0.20	0.03	0.027	0.56	0.023
0.50	0.50	0.03	0.027	0.56	0.023
1.00	1.00	0.03	0.027	0.56	0.023

(圖5)



(圖6)

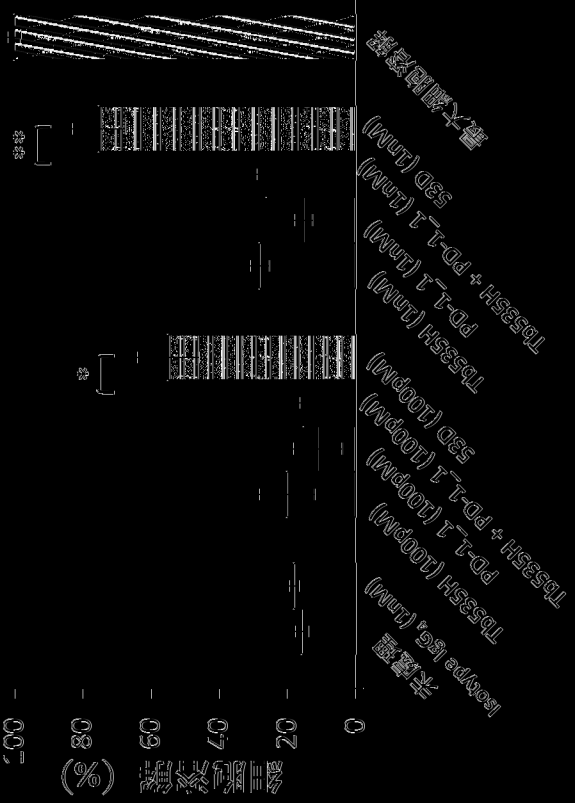
A VDA-V3-231

53185310



3

53185310



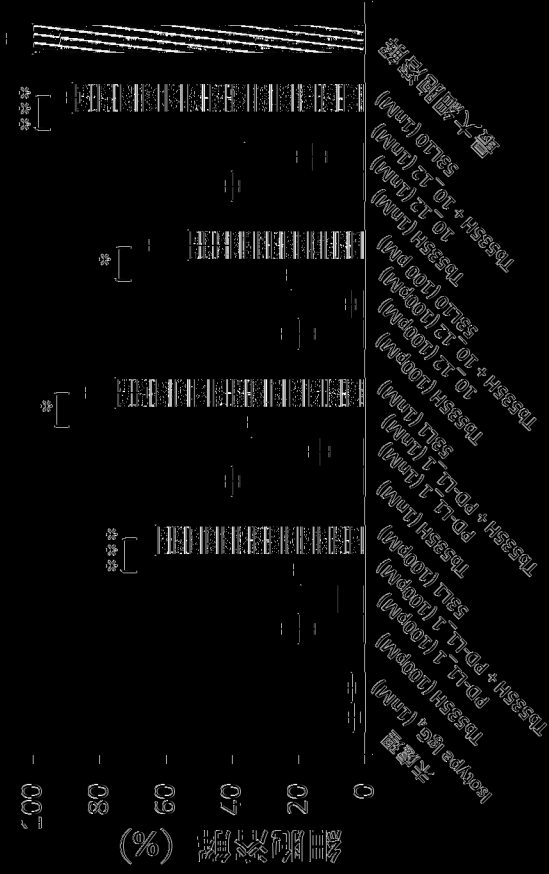
53185310



3

A579

A 53.4 & 53.0



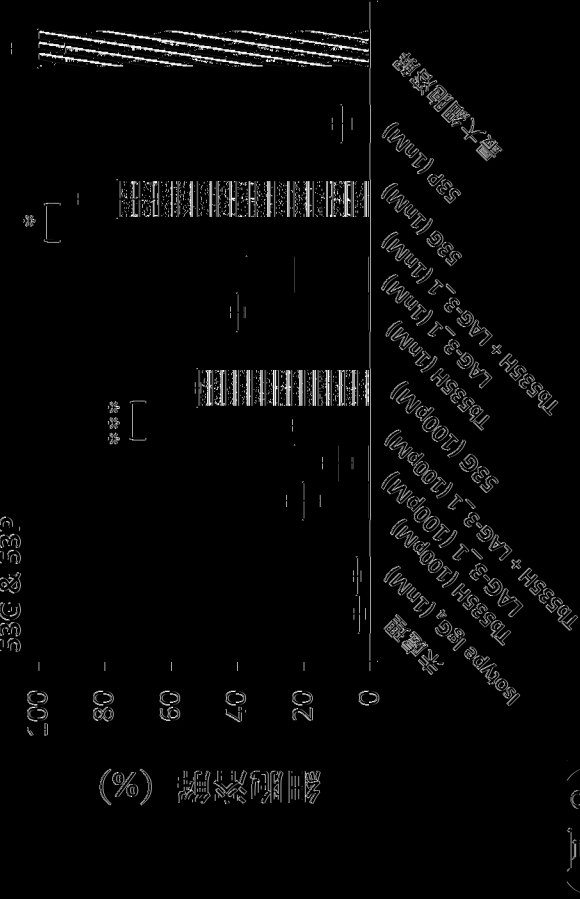
A

B 53.0 & 53.3



B

C 53.0 & 53.3

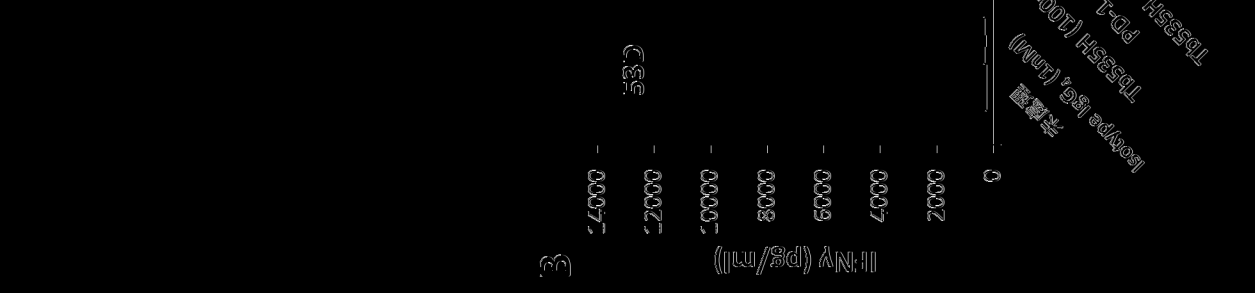
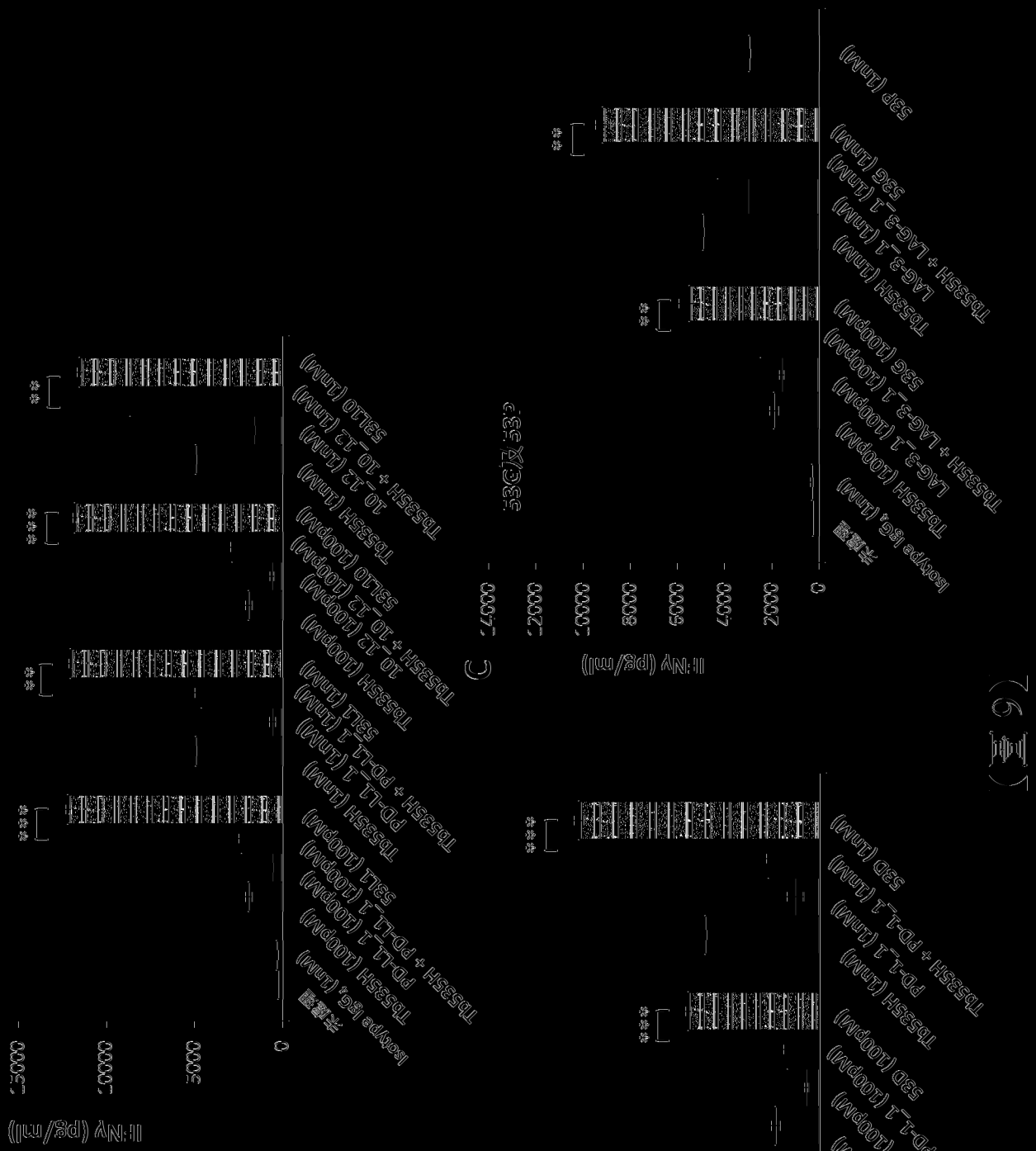


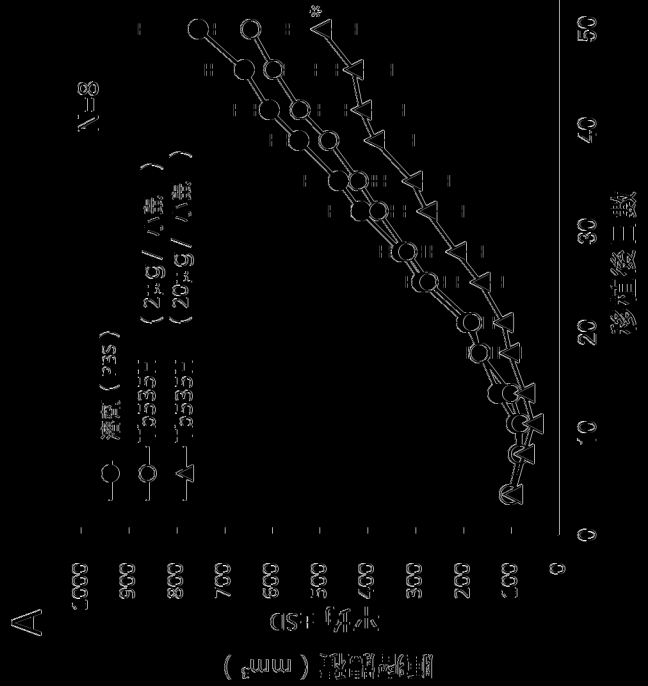
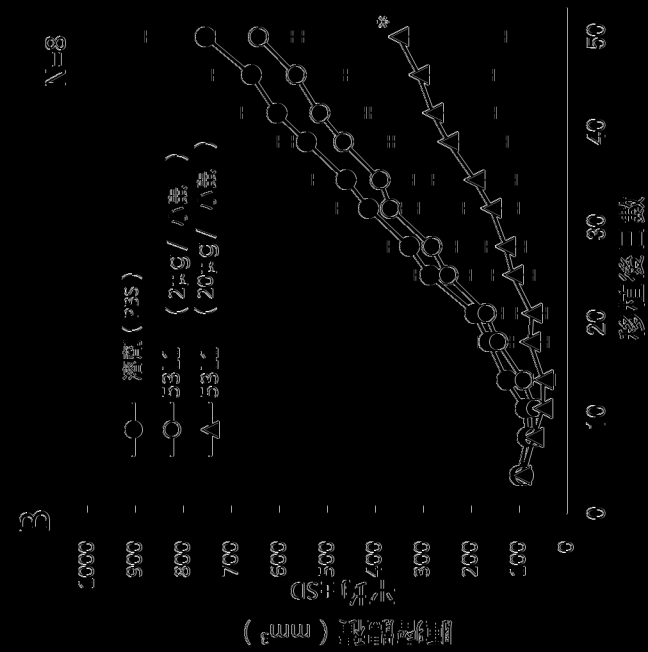
C

VDA-V-3-23

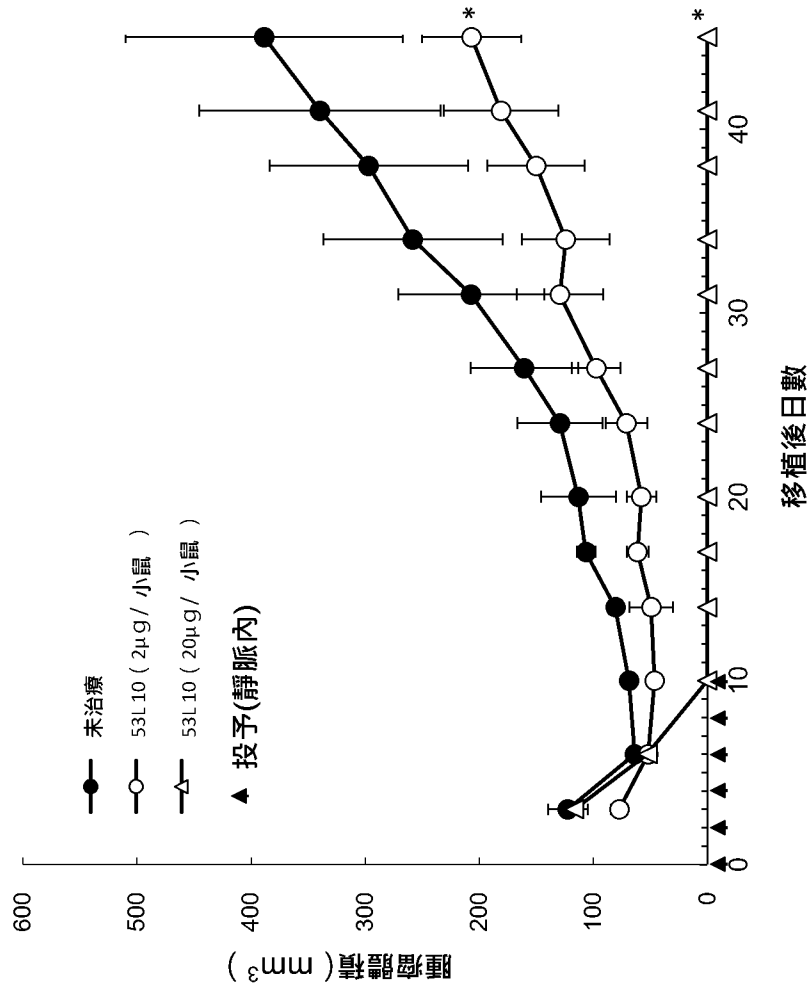
53及53

A



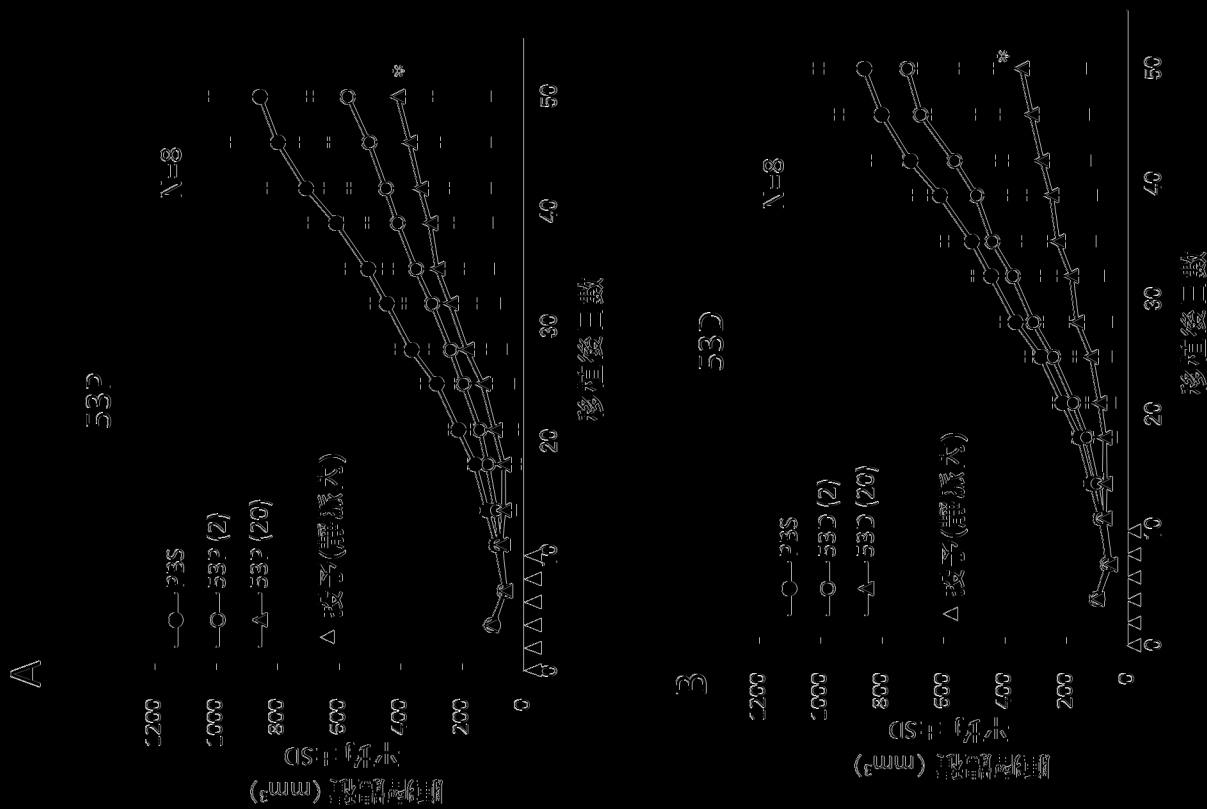


(圖 10)



Dunnett's檢定: *P < 0.05

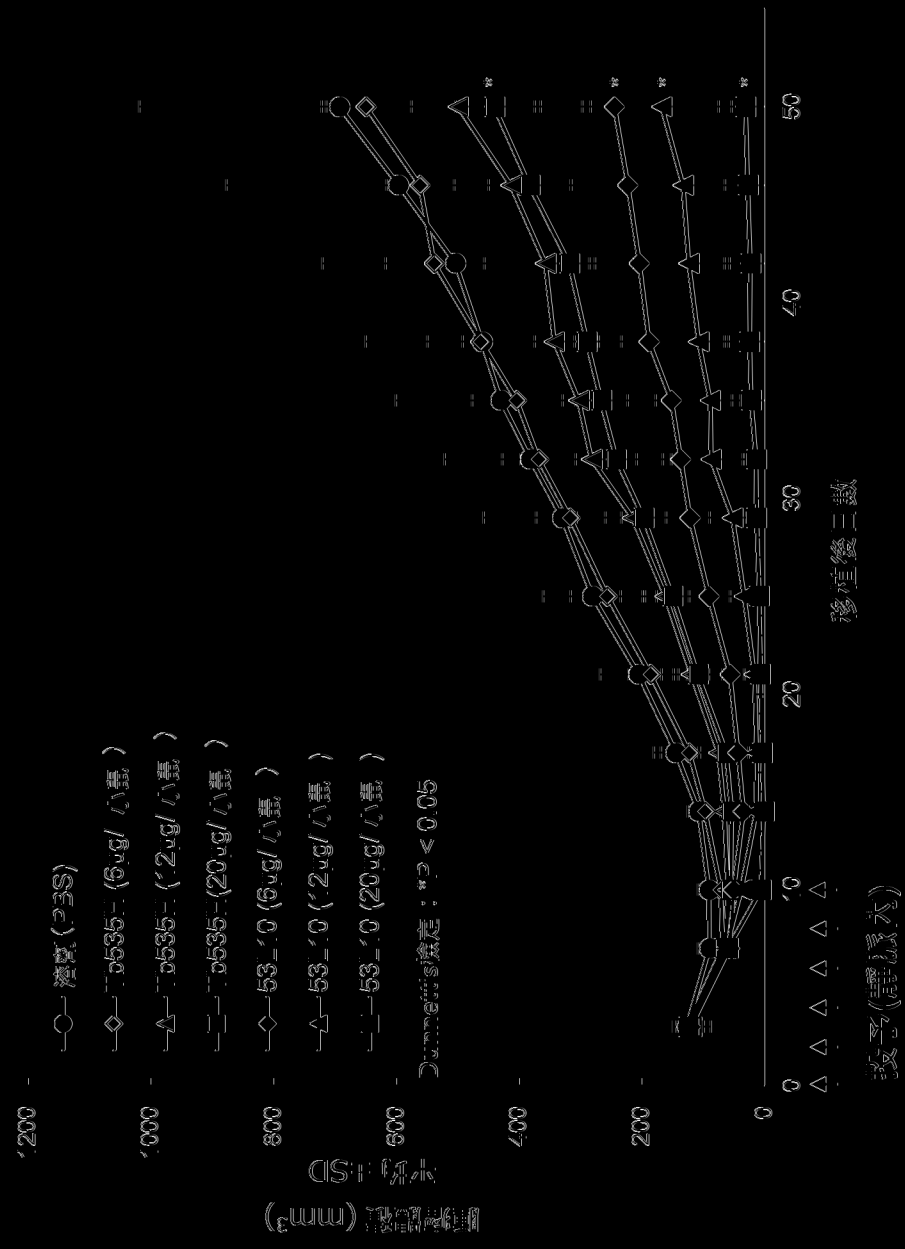
【圖 11】



Dunn-Sidak検定: * $p < 0.05$

(圖 2)

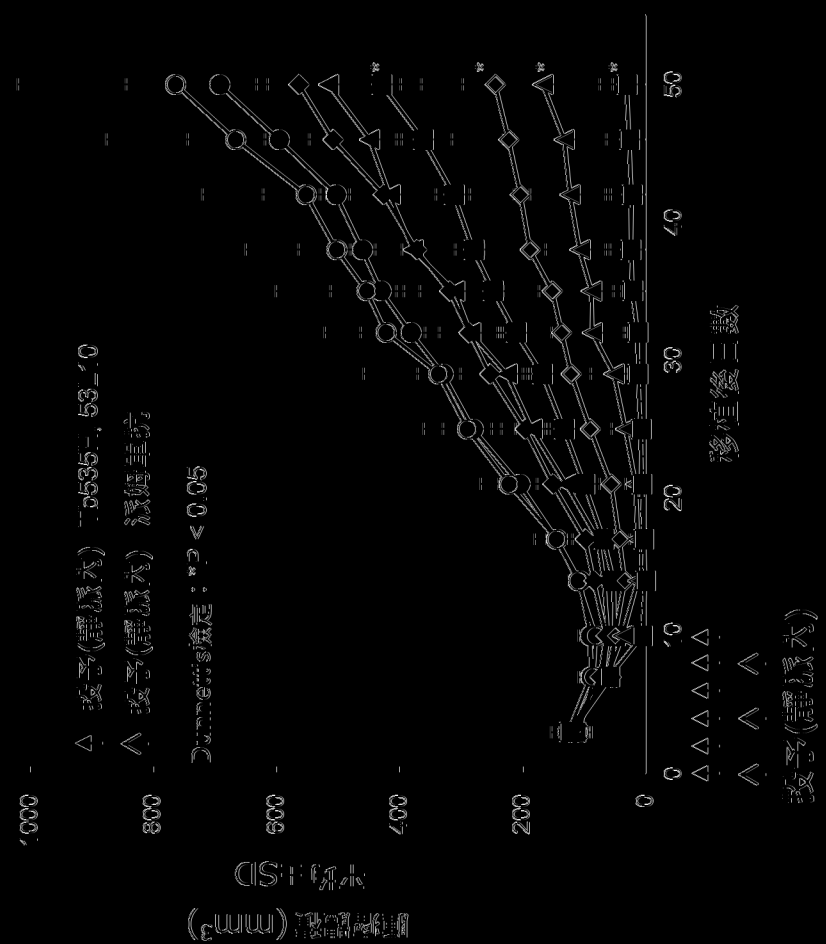
A



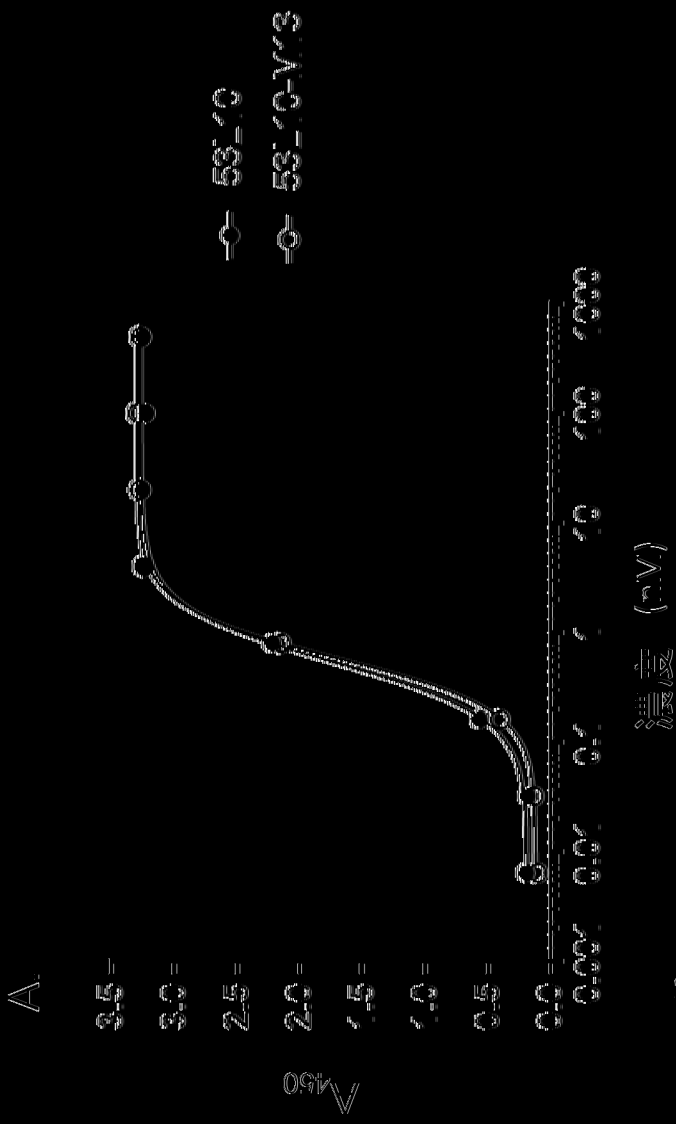
(圖 3A)

3

- 變態 (P3S)
- 變態車坊 (200.5/1.5)
- ◇ 變態車坊 (6.5/1.5) + 變態車坊
- △ 變態車坊 (12.5/1.5) + 變態車坊
- △ 變態車坊 (20.5/1.5) + 變態車坊
- ◇ 變態車坊 (6.5/1.5)
- △ 變態車坊 (12.5/1.5)
- △ 變態車坊 (20.5/1.5)



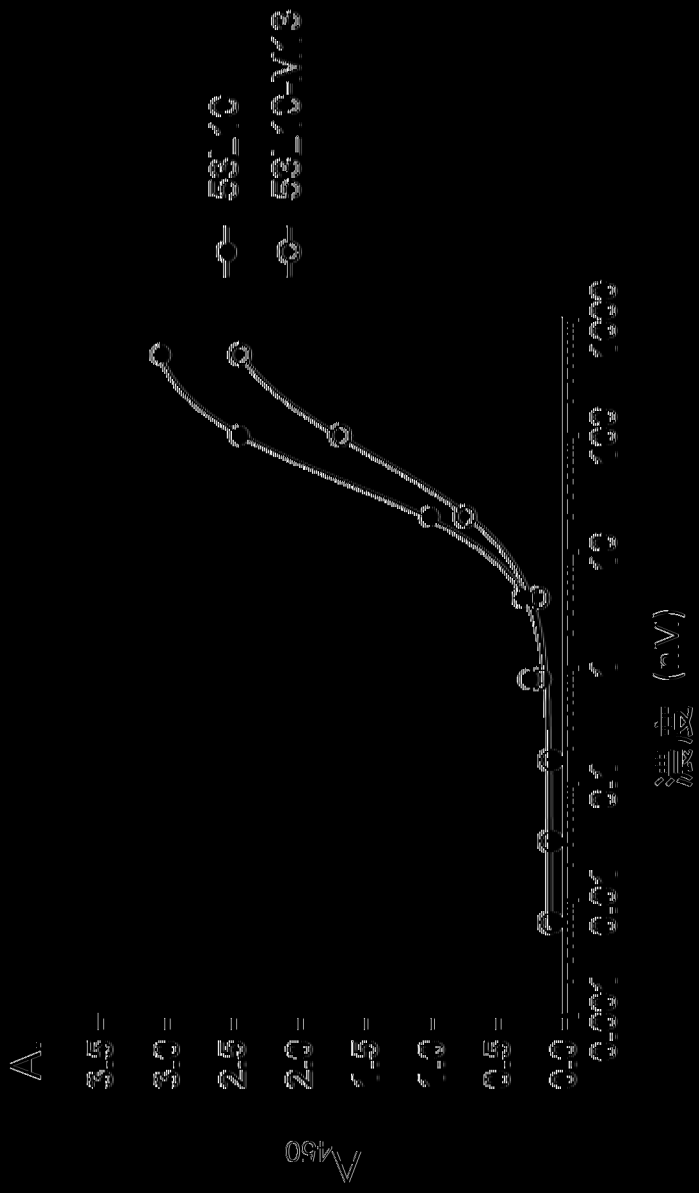
(圖 33)



B.

$E_{C_{50}}$ (nV)	0.53	0.58
	53-10	53-10-V13

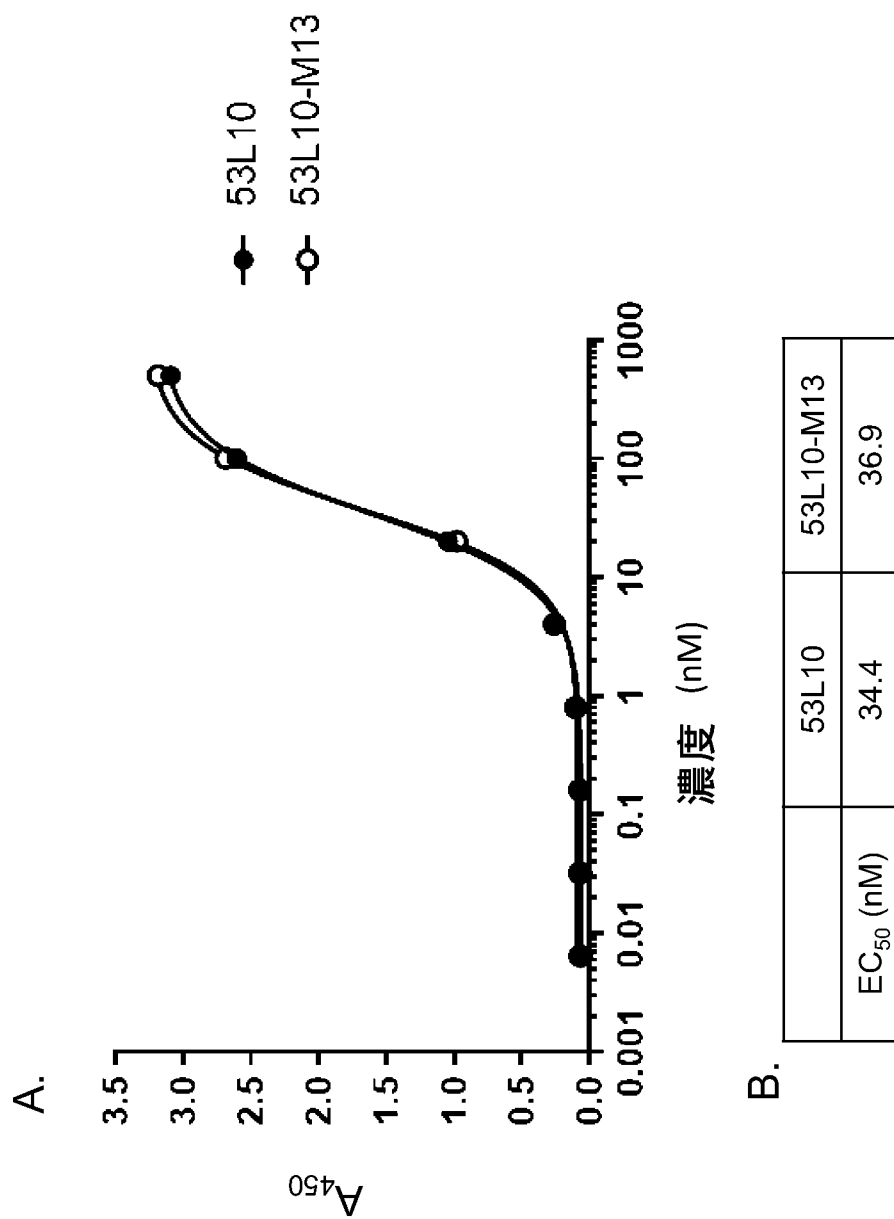
(圖 14)



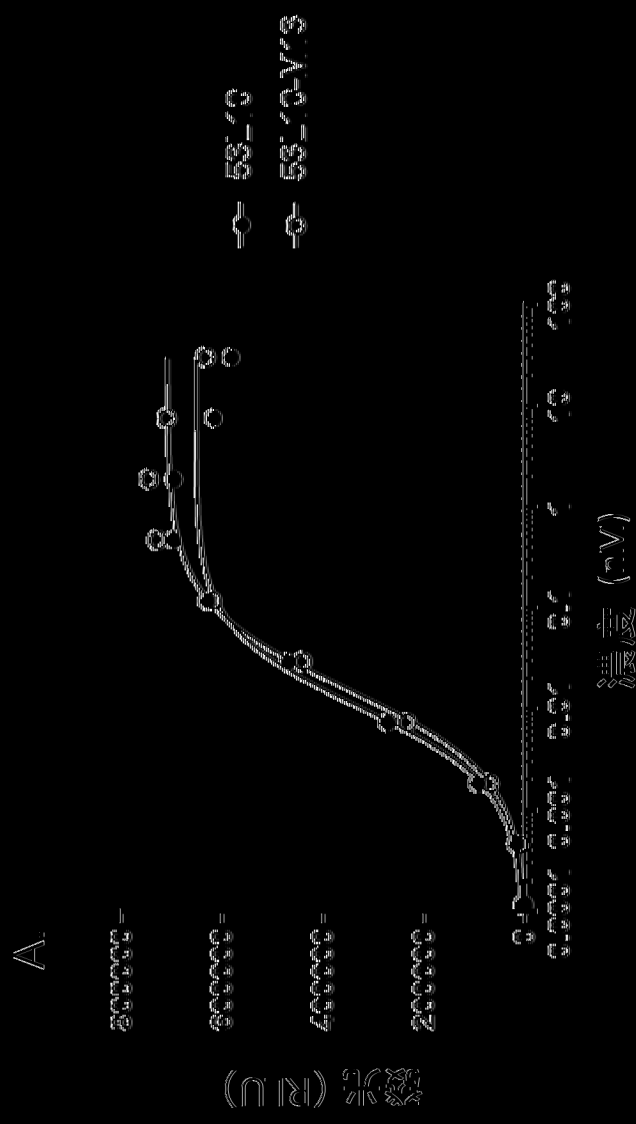
B.

53-10	53-10-V13
EC_{50} (μM)	65.5

(頁 15)



【圖 16】

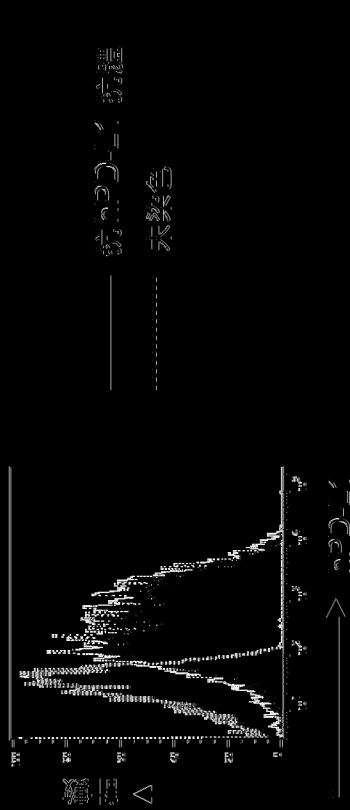
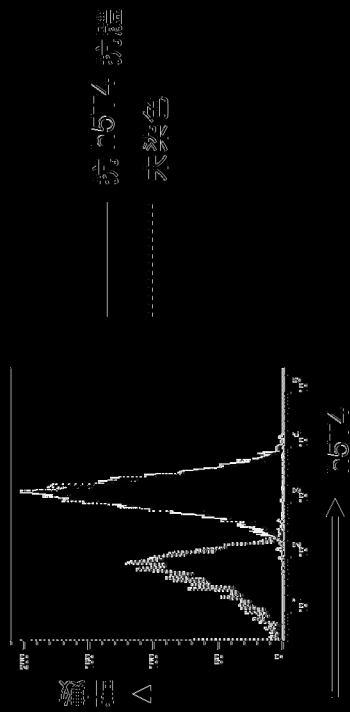


B.

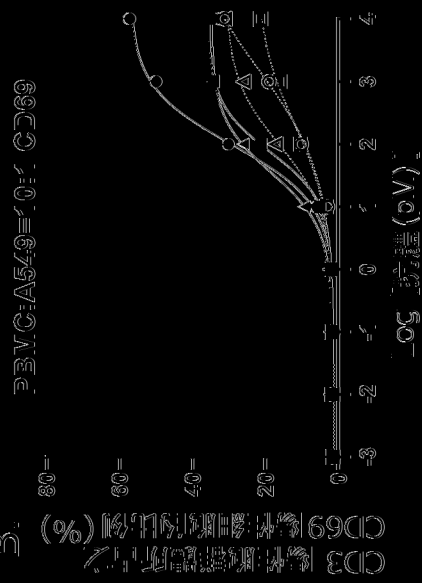
ΞC_{50} (nV)	53.10	53.10-V.3
	0.010	0.016

(圖 17)

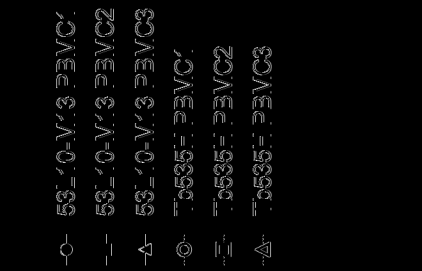
A.



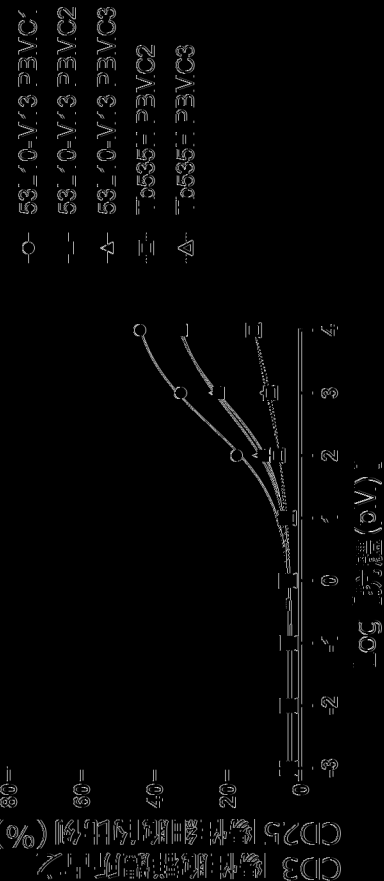
B.



C.



CD3 染色區積體百分比
CD25 染色區積體百分比

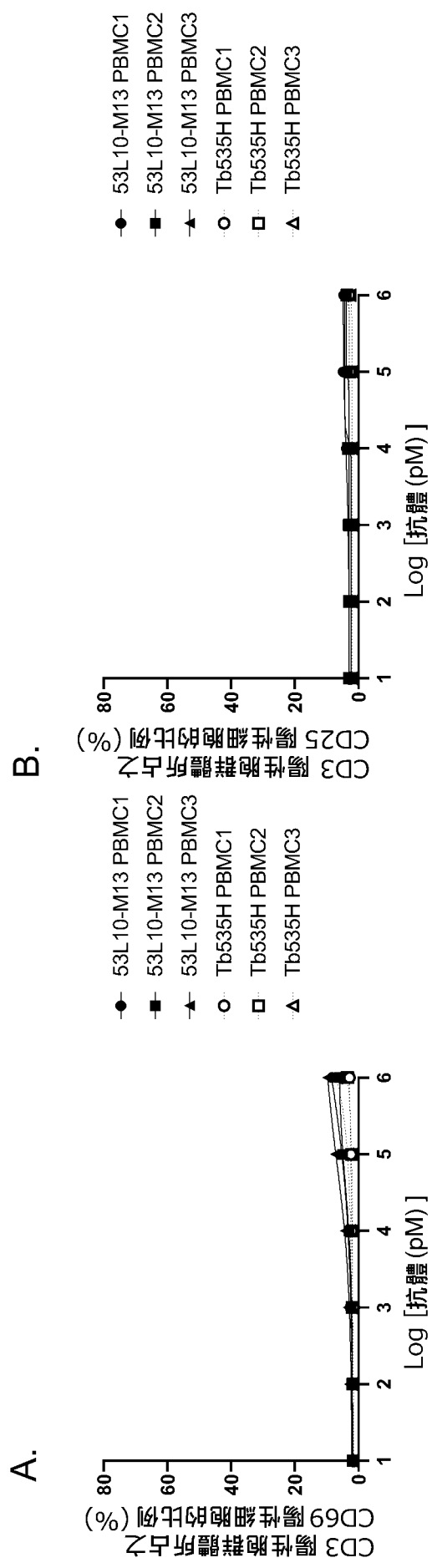


(圖 18A-C)

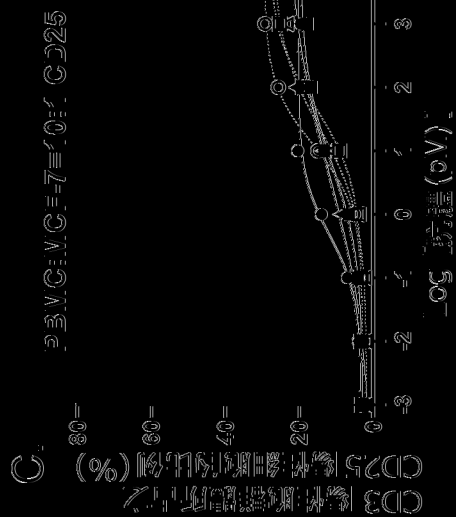
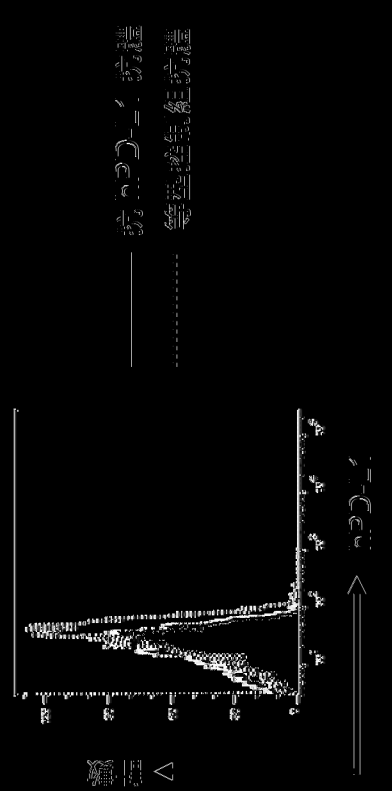
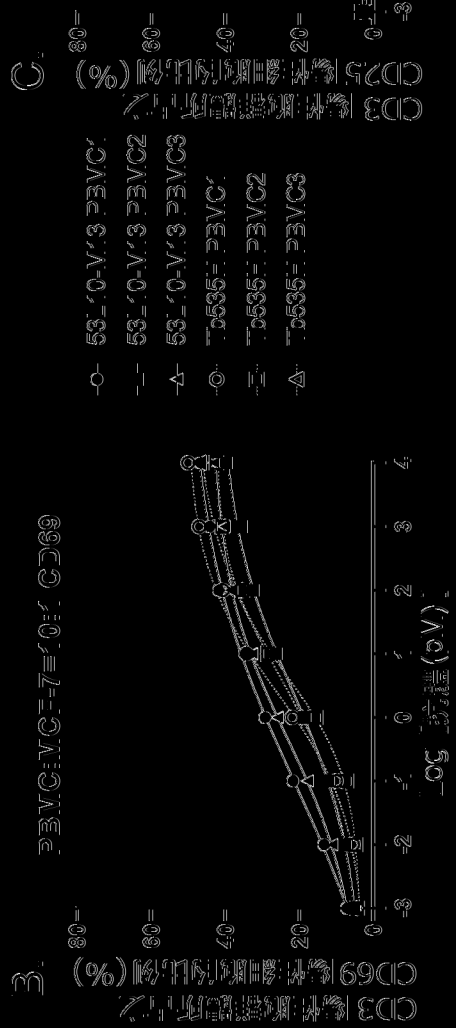
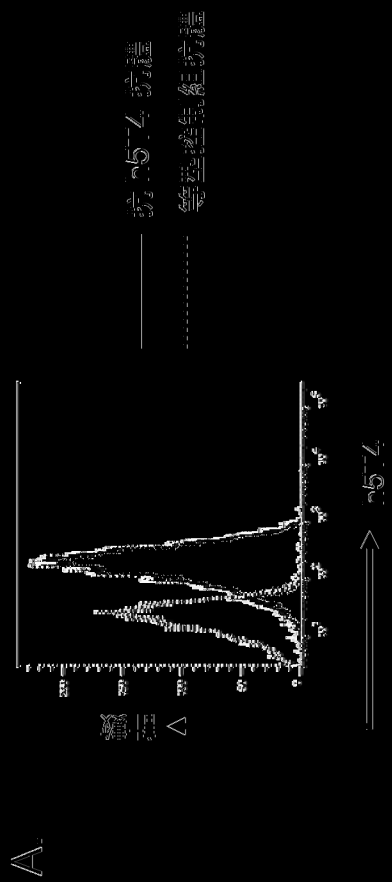
2.

	P3VC1		P3VC2		P3VC3	
	53_10-V_3	53_10-V_3	53_10-V_3	53_10-V_3	53_10-V_3	53_10-V_3
評量						
≡C ₆₀ (OV)	99'	'578.0	75.5	2'8.6	34.9	'00.2
≡C ₆₀ 95% C	74.7 to '37.9	5'9' to 88259	68.7 to 82.8	83.7 to 2020	29.8 to 40.9	59.8 to 20'3
≡ _{max} (%)	57'	42.5	35.6	22.9	34.9	3'0
≡ _{max} 95% C	53.8 to 6'1'	334. to 98.6	35.0 to 36.3	19.1 to 34.0	34.0 to 35.8	28.1 to 35.5
≡C ₆₀ (OV)	3'7.7	n.c.	669'	n.c.	50'8	n.c.
≡C ₆₀ 95% C	'834. to 705.9	n.c.	502.9 to 975.7	n.c.	396.7 to 667.3	n.c.
≡ _{max} (%)	47.3	n.c.	36.7	n.c.	36.6	n.c.
≡ _{max} 95% C	42.3 to 55.7	n.c.	34.3 to 40.0	n.c.	34.8 to 39.0	n.c.

(E18D)



【圖 19】



(圖 20A-C)

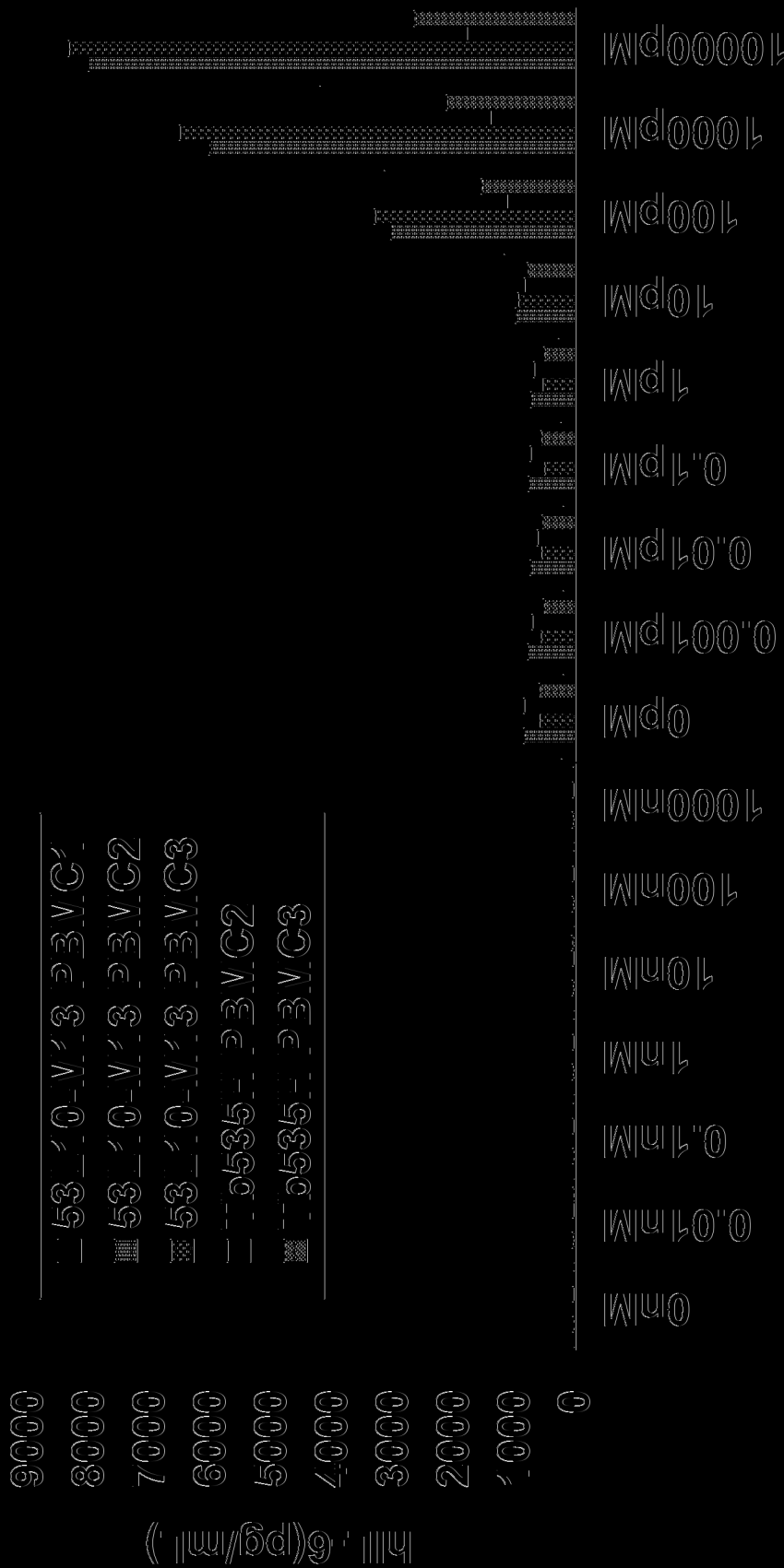
2)

	33VC1	33VC2	33VC3
單位	53-10-V-3	53-10-V-3	53-10-V-3
	0.10	2.85	0.50
≡C ₄₀ (pV)		4.31	5.79
≡C ₄₀ 95% C.	0.00 ± 0.50	1.36 ± 6.02	0.17 ± 1.02
≡ _{max} (%)	50.68	4.85	44.04
	46.57 ± 64.33	40.23 ± 45.54	43.09 ± 69.87
≡C ₄₀ (pV)	0.19	6.78	5.04
≡C ₄₀ 95% C.	0.24 ± 0.92	2.09 ± 53.23	1.30 ± 62.89
≡ _{max} (%)	20.44	19.99	24.21
	19.30 ± 21.65	17.07 ± 30.42	21.13 ± 37.73
≡C ₄₀ 95% C.		27.07 ± 30.42	24.06 ± 33.90

(表 20D)

5

圖 6 EISA

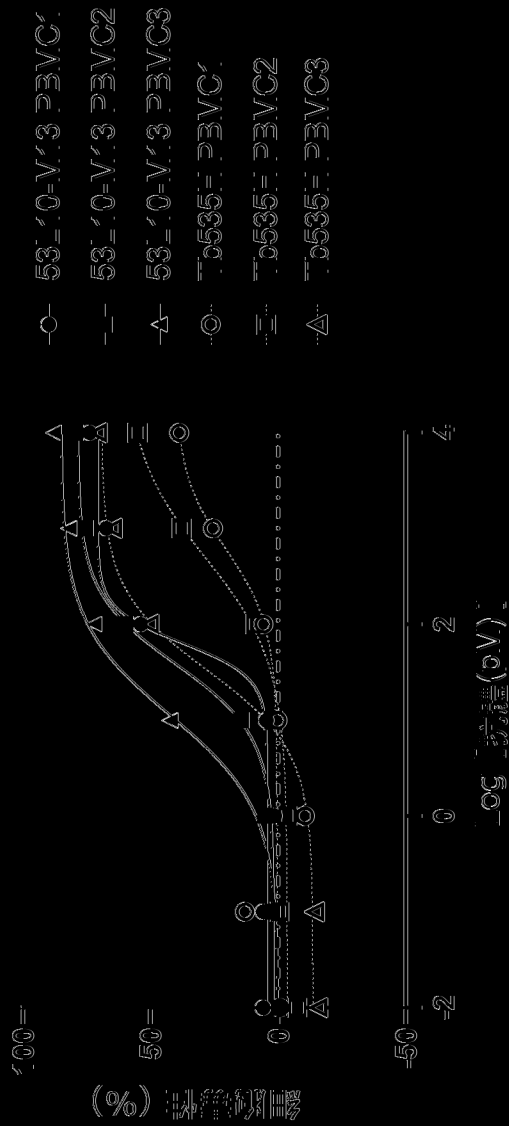


僅供 P3VC

(圖 2C)

A.

P3VC-A549=10%

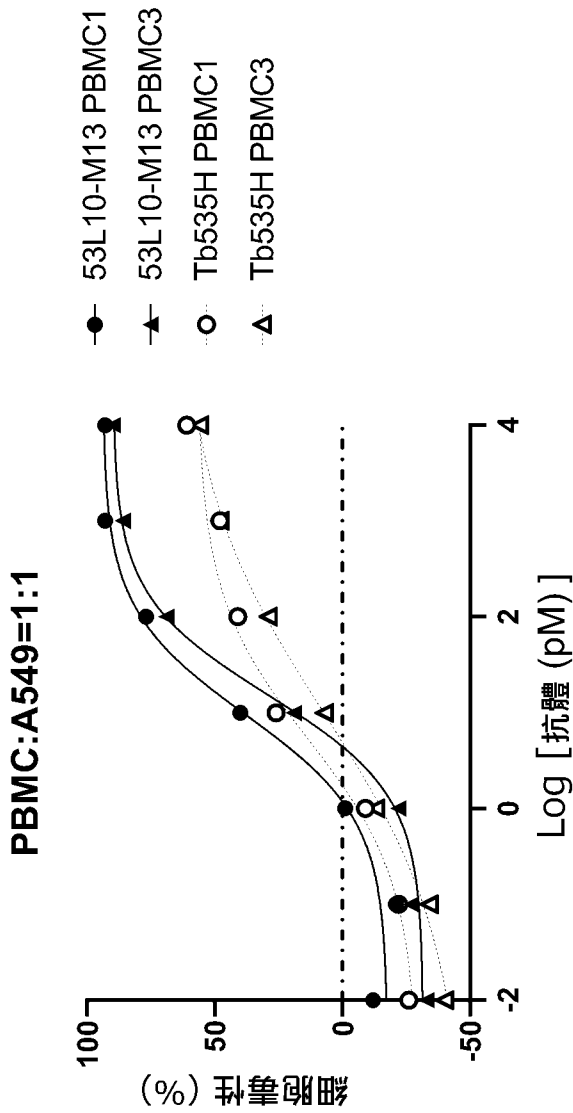


B.

P3VC-A549=10%	P3VC1	P3VC2	P3VC3	P3VC4	P3VC5
調整	53.10.1.3	53.10.1.3	53.10.1.3	53.10.1.3	53.10.1.3
$\Sigma C_{50}(0V)$	n.c.	n.c.	38.9	n.c.	33.7
$\Sigma C_{50} 95\%C$	n.c.	n.c.	26.4	56.2	5.8
$\Sigma_{max}(\%)$	70.9	n.c.	78.6	n.c.	69.4
$\Sigma_{max} 95\% C$	63.1	79.0	73.6	84.1	60.2

(22)

A.



B.

PBMC:A549=1:1	PBMC1		PBMC3	
	53L10-M13	Tb535H	53L10-M13	Tb535H
抗體	9.6	n.c.*	15.3	10.4
EC ₅₀ 95%CI	4.2 to 22.8	n.c.	11.3 to 21.0	3.5 to 33.0
E _{max} (%)	93.9	n.c.	90.0	65.4
E _{max} 95% CI	82.0 to 109.9	n.c.	84.2 to 96.3	53.5 to 97.8

【圖 23】