202400243

(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 202400243 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112113539 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 11 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K31/357 (2006.01)*
A61K47/65 (2017.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *C07K16/32 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/12 美國 63/362,882
2022/06/08 美國 63/366,029

(71)申請人：日商衛材Ｒ&Ｄ企管股份有限公司 (日本) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：安田早苗 YASUDA, SANAE (JP)；哈穆洛　蘿拉　L HAMURO, LORA L. (US)；相克爾　薩德哈娜 SHANKAR, SADHNA (US)；大竹洋平 OTAKE, YOHEI (JP)；史考特　瑞秋 SCOTT, RACHAEL (GB)；杜米崔　卡琳 DUMITRU, CALIN (US)；早戶誠 HAYATO, SEIICHI (JP)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：68 項　圖式數：7　　共 145 頁

(54)名稱

基於艾日布林的抗體－藥物軛合物及其使用方法

(57)摘要

揭露了結合人腫瘤學抗原靶標例如葉酸受體α和/或提供抗微管蛋白藥物活性的連接子毒素和抗體-藥物軛合物。該等連接子毒素和抗體-藥物軛合物包含艾日布林藥物部分並且可以內化到靶抗原表現型細胞中。本揭露進一步關於用於在藉由投與本文所提供的該等抗體-藥物軛合物治療癌症中使用之方法及組成物。

Linker toxins and antibody-drug conjugates that bind to human oncology antigen targets such as folate receptor alpha and/or provide anti-tubulin drug activity are disclosed. The linker toxins and antibody-drug conjugates comprise an eribulin drug moiety and can be internalized into target antigen-expressing cells. The disclosure further relates to methods and compositions for use in the treatment of cancer by administering the antibody-drug conjugates provided herein.

【發明摘要】

【中文發明名稱】　基於艾日布林的抗體-藥物軛合物及其使用方法

【英文發明名稱】　ERIBULIN-BASED ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE

【中文】

揭露了結合人腫瘤學抗原靶標例如葉酸受體α和/或提供抗微管蛋白藥物活性的連接子毒素和抗體-藥物軛合物。該等連接子毒素和抗體-藥物軛合物包含艾日布林藥物部分並且可以內化到靶抗原表現型細胞中。本揭露進一步關於用於在藉由投與本文所提供的該等抗體-藥物軛合物治療癌症中使用之方法及組成物。

【英文】

Linker toxins and antibody-drug conjugates that bind to human oncology antigen targets such as folate receptor alpha and/or provide anti-tubulin drug activity are disclosed. The linker toxins and antibody-drug conjugates comprise an eribulin drug moiety and can be internalized into target antigen-expressing cells. The disclosure further relates to methods and compositions for use in the treatment of cancer by administering the antibody-drug conjugates provided herein.

【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】　基於艾日布林的抗體-藥物軛合物及其使用方法

【英文發明名稱】　ERIBULIN-BASED ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【先前技術】

【發明內容】

【0001】 本揭露關於使用結合葉酸受體α並提供抗微管蛋白藥物活性的抗體藥物軛合物（ADC）治療葉酸受體α（FRA）表現型癌症之方法。本揭露進一步關於在接受治療的受試者中降低副作用（例如間質性肺病（ILD））風險之方法。

【0002】 癌症為全世界發病率及死亡率的主要原因之一，其中在2012年約有1400萬新病例及820萬癌症相關死亡。癌症死亡的最常見原因為以下癌症：肺癌（159萬例死亡）；肝癌（745,000例死亡）；胃癌（723,000例死亡）；大腸直腸癌（694,000例死亡）；乳癌（521,000例死亡）；及食道癌（400,000例死亡）。預期新癌症病例的數目在接下來的二十年內上升約70%至每年約2200萬例新癌症病例（World Cancer Report 2014 [世界癌症報告2014版]）。

【0003】 微管係動態的絲狀細胞骨架蛋白，參與多種細胞功能，包括細胞內遷移和運輸、細胞信號傳導和細胞形狀的維持。微管還藉由形成將染色體分離成兩個子細胞所需的有絲分裂紡錘體，在有絲分裂細胞分裂中發揮關鍵作用。所有細胞中微管的生物學功能在很大程度上受到其聚合動力學的調節，這藉由微管兩端的α微管蛋白二聚體和β微管蛋白二聚體的可逆、非共價加成而發生。這種

動力學行為和所產生的對微管長度的控制對有絲分裂紡錘體的正常功能發揮至關重要。即使微管動力學的微小改變也可以使紡錘體檢查點參與，在有絲分裂時阻止細胞週期進程，隨後導致細胞死亡（Mukhtar等人 (2014) Mol. Cancer Ther.[分子癌症療法] 13:275-84）。由於癌細胞的細胞分裂迅速，相比於正常細胞，癌細胞通常對與微管蛋白結合並且破壞其正常功能的化合物更敏感。為此，微管蛋白抑制劑和其他靶向微管的藥劑已成為一類頗有前景的癌症治療藥物（Dumontet和Jordan (2010) Nat. Rev. Drug Discov.[自然評論藥物發現] 9:790-803）。

【0004】 葉酸受體α（FRA）係一種與葉酸結合的糖磷脂醯肌醇（GPI）連接的膜蛋白。雖然尚未完全瞭解FRA在正常和癌變組織生物學中的作用，但它在高比例的上皮來源的卵巢癌中（O'Shannessy等人 (2013) Int. J. Gynecol. Pathol.[國際婦科病學雜誌] 32(3):258-68）以及一定比例的非小細胞肺癌中（Christoph等人 (2014) Clin. Lung Cancer[臨床肺癌雜誌] 15(5):320-30）高度過表現。FRA在正常組織中的表現也有限。該等性質使得FRA成為有吸引力的癌症免疫療法靶點。

【0005】 諸位發明人之前已經證明，使用具有針對FRA表現型腫瘤細胞的生物活性的化合物，例如，ADC（例如，抗FRA ADC，例如，MORAb-202）可有效治療葉酸受體α（FRA）表現型癌症。然而，仍然需要更有效之方法和給藥方案來使用抗FRA ADC（例如MORAb-202）治療患有FRA表現型癌症的受試者，以例如減少治療的副作用。

【0006】 本揭露提供了使用抗FRA ADC（例如MORAb-202）治療葉酸受體α（FRA）表現型癌症的改進方法和給藥方案。

【0007】 在各種實施方式中，本揭露關於治療葉酸受體α（FRA）表現型癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與由式 (I) 表示的抗體-藥物軛合物化合物：

Ab-(L-D)p　　(I)

其中

Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其內化抗原結合片段：三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 1（HCDR1）、SEQ ID NO: 2（HCDR2）、和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義；

D為艾日布林；

L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子（linker）；以及

*p*為1至8的整數；

並且其中抗體-藥物軛合物以8 mg至50 mg抗體-藥物軛合物/平方米（m^2）受試者的體表面積（BSA）的劑量投與於所述受試者。

【0008】 在各種實施方式中，本揭露降低正在針對FRA表現型癌症進行治療的受試者的間質性肺病（ILD）風險之方法，該方法包括向該受試者投與具有式 (I) 的抗體-藥物軛合物：

Ab-(L-D)p　　(I)

其中

Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其內化抗原結合片段：三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 1（HCDR1）、SEQ ID NO: 2（HCDR2）、和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6

（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義；

D為艾日布林；

L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

*p*為1至8的整數；

並且其中抗體-藥物軛合物以8 mg至50 mg抗體-藥物軛合物/平方米（m^2）受試者的體表面積（BSA）的劑量投與於所述受試者。

【0009】 在一些實施方式中，抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的重鏈以及含有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的輕鏈。在一些實施方式中，抗體-藥物軛合物係MORAb-202。

【0010】 在一些實施方式中，*p*為3至4的整數。

【0011】 在一些實施方式中，ADC的劑量係8 mg至44 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，ADC的劑量係11 mg至44 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係8 mg至10 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係33 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係25 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係17 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係15 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係10 mg/m^2受試者的BSA。在一些實施方式中，劑量係8 mg/m^2受試者的BSA。

【0012】 在一些實施方式中，ADC每三週一次投與於受試者。在一些實施

方式中，ADC每兩週一次投與於受試者。在一些實施方式中，ADC每週一次投與於受試者。

【0013】在一些實施方式中，受試者具有在重量的上四分位數中的體重值。

【0014】在一些實施方式中，與其中按基於體重的劑量（例如，按0.5 mg至2 mg/千克受試者體重（BW）的劑量，例如，按0.9 mg至1.2 mg/千克BW的劑量）投與ADC的治療相比，本文揭露之方法將受試者的ILD風險在投與ADC後降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。

【0015】在一些實施方式中，本文揭露之方法進一步包括投與皮質類固醇。在一些實施方式中，皮質類固醇係預防性投與的。在一些實施方式中，皮質類固醇與抗體-藥物軛合物同時或依次投與。在一些實施方式中，皮質類固醇在投與ADC之前或之後投與。在一些實施方式中，皮質類固醇係地塞米松。在一些實施方式中，地塞米松以4 mg地塞米松的劑量投與。在一些實施方式中，地塞米松每天至少投與一次，或每天投與兩次。在一些實施方式中，在用ADC治療開始時投與地塞米松至少三天。在一些實施方式中，口服投與地塞米松。在一些實施方式中，皮質類固醇係潑尼松。在一些實施方式中，潑尼松以至少0.5 mg、至少1 mg或至少2 mg潑尼松的劑量投與。在一些實施方式中，潑尼松以0.5 mg的劑量投與。在一些實施方式中，潑尼松以1 mg的劑量投與。在一些實施方式中，潑尼松以2 mg的劑量投與。在一些實施方式中，潑尼松每天至少投與一次。在一些實施方式中，在用ADC治療開始之前投與潑尼松至少14天。在一些實施方式中，口服投與潑尼松。在一些實施方式中，皮質類固醇係甲潑尼龍。在一些實施方式中，甲潑尼龍以500至1000 mg甲潑尼龍的劑量投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍每天投與至少一次。在一些實施方式中，在用ADC治療開始之前投與潑尼松至少

三天。在一些實施方式中，強體松經靜脈內投與。

【0016】 在一些實施方式中，ADC經靜脈內投與。

【0017】 在一些實施方式中，藉由本文揭露之方法治療的葉酸受體α表現型癌症係卵巢癌、乳癌、非小細胞肺癌或子宮內膜癌。在一些實施方式中，卵巢癌係鉑抗性卵巢癌。在一些實施方式中，乳癌係三陰性乳癌。在一些實施方式中，非小細胞肺癌係轉移性非小細胞肺癌。

【0018】 在一些實施方式中，藉由本文揭露之方法治療的FRA表現型癌症係轉移性癌症。在一些實施方式中，轉移性癌症沒有基因組改變。在一些實施方式中，轉移性癌症具有至少一個基因組改變。在一些實施方式中，至少一個基因組改變係在以下基因的至少一個中：*EGFR*、*ALK*、*PI3K*、*AKT*、*mTOR*、*RET*、*MET*、*BRAF*、*NTRK*、*ROS1*以及任何參與*RAS-MAPK*通路的基因。在一些實施方式中，轉移性癌症係非小細胞肺癌（NSCLC）。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係難治性癌症。在一些實施方式中，難治性癌症對至少一種先前治療無反應，例如批准的治療，例如靶向治療。如本文所使用，「靶向治療」係靶向參與癌細胞生長和/或存活的某些基因和/或蛋白質的癌症治療。在一些實施方式中，靶向治療係針對以下任何一種基因或其變體的靶向治療：*EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*RET*、*MET*、*NTRK*、和*ROS1*。在一些實施方式中，難治性癌症對批准的治療無反應，例如，基於鉑的治療和/或基於免疫療法的治療（例如，檢查點抑制劑療法）。在一些實施方式中，難治性癌症對基於鉑的治療和基於免疫療法的治療（例如，檢查點抑制劑療法）無反應，其中該等治療同時或依次投與。在一些實施方式中，基於鉑的治療係鉑雙藥化療，並且基於免疫療法的治療係PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。在各種實施方式中，難治性癌症對抗-CTLA4抑制劑無反應。在各種實施方式中，難治性癌症對放射療法無反應。在各種實施方式中，難治性癌症對手術無反應。在各種實施方式中，難治性癌症對化療無反應。在各種實施方式

中，患有難治性癌症的受試者對不超過3種先前的全身療法無反應，例如，不超過2種先前的全身療法。在一些實施方式中，患有難治性癌症的受試者對不超過1種先前的化療無反應。

【0019】 在一些實施方式中，根據本文揭露之方法治療的受試者不具有以下一項或多項：間質性肺病（ILD）和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有臨床意義的肺部特異性疾病、胸膜積水、心包滲液、先前肺切除術、過去2年內胸部放療史、自體免疫疾病伴肺部受累、結締組織障礙伴肺部受累或炎症性障礙伴肺部受累。在一些實施方式中，接受治療的受試者不具有以下一項或多項：針對FRA表現型癌症的超過三個先前療法的病史，高中性粒細胞比淋巴細胞比率，或治療開始時血清白蛋白水平低於3 g/dL。

【圖式簡單說明】

【0020】 [圖1]顯示了鉑抗性卵巢癌（PROC）受試者ORR之暴露-反應（E-R）分析結果。受試者被分層為暴露四分位數。點代表觀察到的暴露中值和ORR/四分位數。分隔號代表精確的90%置信區間。上分圖中的實曲線代表邏輯回歸擬合。上分圖中的陰影帶表示擬合的90%置信區間。

【0021】 [圖2]顯示了在患有PROC的受試者中和跨腫瘤類型的受試者中ILD之暴露-反應（E-R）分析結果。受試者被分層為暴露四分位數。點代表觀察到的暴露中值和ORR/四分位數。分隔號代表精確的90%置信區間。上分圖中的實曲線代表對中位年齡為60歲的參考受試者的邏輯回歸擬合。上分圖中的陰影帶表示擬合的90%置信區間。

【0022】 [圖3]顯示了MORAb-202不同給藥方案之模擬結果。AIBW = 調整後的理想體重；BW = 體重；BSA = 體表面積。頂部分圖中的橙色線係LOESS擬

合誤差線。BW四分位數由底部分圖的x軸上的括弧括起來的值表示。

【0023】 [圖4]顯示了使用基於BW的給藥方案和基於BSA之給藥方案隨時間推移預測的MORAb-202中值濃度。

【0024】 [圖5]顯示了針對患有卵巢癌（OC）和/或子宮內膜癌（EC）的受試者使用基於BSA的給藥方案之研究設計。

【0025】 [圖6]顯示了針對患有轉移性非小細胞肺癌（NSCLC）的受試者使用基於BSA的給藥方案之研究設計。

【0026】 [圖7]顯示了針對患有鉑抗性高級別漿液性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌的受試者使用基於BSA的給藥方案之研究設計。

【實施方式】

【0027】 結合附圖，藉由參考以下詳細描述可更容易地理解所揭露之方法，該等附圖形成本揭露之一部分。應當理解，本揭露不限於本文所描述和/或所示出的具體方法，並且本文使用的術語僅出於藉由實例描述特定實施方式的目的，並不旨在限制所要求保護之方法。

【0028】 貫穿本文，描述關於使用組成物，例如抗FRA ADC，例如MORAb-202之方法。當本揭露描述或主張與使用所述組成物之方法相關聯的特點或實施方式時，此類特點或實施方式同等地適用於該組成物。

【0029】 當值的範圍得以表示時，其包括使用該範圍內的任何特定值的實施方式。此外，對按範圍陳述的值的提及包括該範圍內的每一值。所有範圍均包括其端點且可組合。當藉由在前面使用「約」，以近似值表示值時，應理解特定值形成另一實施方式。除非上下文另外明確地指示，否則對特定數值的提及至少包括該特定值。除非另外指示其具體使用情形，否則「或」的使用意指「和/或」。

本文所引用的所有參考文獻均出於任何目的藉由引用併入。在參考文獻與本說明書矛盾的情況下，以本說明書為准。

【0030】 應當理解，出於清楚的目的本文描述於單獨實施方式的上下文中的揭露之方法的某些特徵還可以按組合形式提供於單個實施方式中。相反地，出於簡潔的目的描述於單個實施方式的上下文中的揭露之方法的不同特徵還可以分開地或以任何子組合形式提供。

【0031】 在本說明書及請求項通篇使用與描述的方面相關的各種術語。除非另外指示，否則將給與這類術語以其在本領域中的普通含義。其他特別定義的術語以與本文所提供的定義一致的方式來解釋。

【0032】 如本文所使用，單數形式「一個/種（a/an）」和「該（the）」包括複數形式，除非上下文另外明確地指示。

【0033】 如熟悉該項技術者自本文所含的教示內容顯而易知，在數值及範圍的情形下，術語「約」或「近似地」係指近似或接近所敘述值或範圍以使得實施方式可根據預期執行，如在反應混合物中具有所需量的核酸或多肽的值或範圍。這至少部分係由於核酸組成的不同特性、年齡、種族、性別、解剖學和生理學變異以及生物系統的不精確性。因此，該等術語涵蓋超出由系統誤差產生的值的值。應當理解，「約」的定義適用於本揭露之全部內容，除非在某些上下文中另有規定，例如，在描述每個單獨的抗體部分的或在ADC的混合物內的藥物部分的平均數目時。

【0034】 術語「藥劑」在本文中用於指化合物、化合物的混合物、生物大分子、由生物材料製成的提取物或其組合。術語「治療劑」、「藥物」或「藥物部分」係指能夠調節生物過程和/或具有生物活性的藥劑。

【0035】 術語「抗體」在最廣泛意義上用於指經由免疫球蛋白分子的可變區內的至少一個抗原識別位點識別且特異性結合如蛋白質、多肽、碳水化合物、

多核苷酸、脂質或前述物質的組合等的靶標的免疫球蛋白分子。抗體的重鏈包含重鏈可變結構域（V_H）及重鏈恒定區（C_H）。輕鏈包含輕鏈可變結構域（V_L）及輕鏈恒定結構域（C_L）。出於本申請的目的，成熟的重鏈和輕鏈可變結構域各自包含從N-末端至C-末端排列的四個框架區（FR1、FR2、FR3和FR4）內的三個互補決定區（CDR1、CDR2和CDR3）：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。「抗體」可為天然存在的或人造的，諸如藉由常規雜交瘤技術產生的單株抗體。術語「抗體」包括全長單株抗體和全長多株抗體，以及如Fab、Fab'、F(ab')2、Fv的抗體片段，以及單鏈抗體。抗體可以是免疫球蛋白的五種主要類別中的任一種：IgA、IgD、IgE、IgG、以及IgM，或其子類別（例如，同種型IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）。該術語進一步涵蓋人抗體、嵌合抗體、人源化抗體及含有抗原識別位點的任何經修飾的免疫球蛋白分子，只要其展現所需生物活性即可。

【0036】 如本文所使用的術語「嵌合抗體」係指其中免疫球蛋白分子的胺基酸序列來源於兩個或更多個物種的抗體。在一些情況下，重鏈及輕鏈兩者的可變區對應於來源於具有所需特異性、親和力及活性的一個物種的抗體的可變區，而恒定區與來源於另一物種（例如人）的抗體同源以使後一物種中的免疫反應減至最少。

【0037】 如本文所使用，術語「人抗體」係指由人產生的抗體或具有由人產生的抗體的胺基酸序列的抗體。

【0038】 如本文所使用，術語「人源化抗體」係指含有來自非人（例如鼠）抗體以及人抗體的序列的抗體形式。此類抗體為含有來源於非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗體。一般而言，人源化抗體將包含至少一個且通常兩個可變結構域的實質上全部，其中所有或實質上所有高變環對應於非人免疫球蛋白的高變環且所有或實質上所有框架（FR）區為人免疫球蛋白序列的框架區。人源化抗體視需要還將包含免疫球蛋白恒定區（Fc）的至少一部分，通常是人免疫球蛋

白的恒定區的至少一部分。人源化抗體可藉由Fv框架區中和/或所替換的非人殘基內殘基的取代而進一步修飾，以改進及優化抗體特異性、親和力和/或活性。

【0039】 如本文所使用，術語「單株抗體」係指自實質上均質的抗體群體獲得的抗體，即除可能少量存在的可能性天然存在的突變以外，構成該群體的個別抗體為相同的。單株抗體針對單一抗原性表位具有高度特異性。相反，常規的（多株）抗體製劑通常包括針對不同表位或對其具有特異性的多種抗體。修飾語「單株」表示從實質上均質的抗體群體獲得的抗體的特徵，而不應解釋為要求藉由任何特定方法生產抗體。例如，根據本揭露使用的單株抗體可藉由首先由Kohler等人 (1975) Nature [自然] 256:495描述的雜交瘤方法來製造，或可藉由重組DNA方法（參見，例如，美國專利號4,816,567）來製造。單株抗體還可使用例如Clackson等人 (1991) Nature [自然] 352:624-8以及Marks等人 (1991) J. Mol. Biol.[分子生物學雜誌] 222:581-97中所述之技術自噬菌體抗體文庫分離。

【0040】 本文所描述的單株抗體具體地包括「嵌合」抗體，其中重鏈和/或輕鏈的一部分與來源於特定物種或屬於特定抗體類別或子類別的抗體中的對應序列相同或同源，而一條或多條鏈的其餘部分與來源於另一物種或屬於另一抗體類別或子類別的抗體、以及此類抗體的片段中的對應序列相同或同源；只要它們特異性結合靶抗原和/或表現出所需的生物活性。

【0041】 術語「抗體-藥物軛合物」、「抗體軛合物」、「軛合物」、「免疫軛合物」和「ADC」可互換使用，係指與抗體（例如抗FRA抗體）連接的化合物（例如艾日布林）或其衍生物，並且由以下通式定義：Ab-(L-D)$_p$（式I），其中Ab = 抗體部分（即抗體或抗原結合片段），L = 連接子部分，D = 藥物部分，並且p = 藥物部分的數量/抗體部分。

【0042】 如本文所使用，術語抗體的「抗原結合片段」或「抗原結合部分」係指抗體中保留特異性結合抗原（例如，FRA）的能力的一個或多個片段。抗原

結合片段較佳的是還保留了內化到抗原表現型細胞中的能力。在一些實施方式中，抗原結合片段還保留免疫效應子活性。已證明全長抗體的片段可執行全長抗體的抗原結合功能。術語抗體的「抗原結合片段」或「抗原結合部分」內所涵蓋的結合片段的實例包括 (i) Fab片段，即由V_L結構域、V_H結構域、C_L結構域和C_{H1}結構域組成的單價片段；(ii) $F(ab')_2$片段，即包含藉由鉸鏈區處的二硫橋鍵連接的兩個Fab片段的二價片段；(iii) 由V_H結構域和C_{H1}結合域組成的Fd片段；(iv) 由抗體的單臂的V_L結構域和V_H結構域組成的Fv片段；(v) dAb片段，其包含單一可變結構域，例如V_H結構域（參見例如Ward等人 (1989) Nature [自然] 341:544-6；和Winter等人，WO 90/05144）；以及 (vi) 分離的互補決定區（CDR）。此外，儘管Fv片段的兩個結構域V_L和V_H由單獨基因編碼，但它們可使用重組方法藉由使它們能夠以單一蛋白鏈形式製造的合成連接子來接合，其中V_L區和V_H區配對以形成單價分子（稱為單鏈Fv（scFv））。參見，例如，Bird等人, (1988) Science [科學] 242:423-6；及Huston等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 85:5879-83。這種單鏈抗體也包括在抗體的術語「抗原結合片段」或「抗原結合部分」中，並且在本領域中已知為能在結合之後內化至細胞中的示例性結合片段類型。參見，例如Zhu等人 (2010) 9:2131-41；He等人 (2010) J Nucl.Med.[核醫學雜誌] 51:427-32；及Fitting等人 (2015) MAbs [單株抗體] 7:390-402。在某些實施方式中，scFv分子可摻入融合蛋白中。還涵蓋諸如雙功能抗體的單鏈抗體的其他形式。雙抗體係二價雙特異性抗體，其中V_H和V_L結構域係在單一多肽鏈上表現，但使用太短而不允許同一鏈上的兩個結構域之間配對的連接子，由此迫使該等結構域與另一鏈的互補結構域配對且產生兩個抗原結合位點（參見，例如，Holliger等人 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA[美國科學院院刊] 90:6444-8；和Poljak等人 (1994) Structure [結構] 2:1121-3）。抗原結合片段使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得，且結合片段以與完整抗體相同的方式進行效用（例如，

結合親和力、內化）篩選。抗原結合片段可藉由切割完整蛋白，例如藉由蛋白酶或化學切割來製備。

【0043】 如本文所使用，「體表面積」或「BSA」係指用本文揭露之方法治療的受試者的總表面積。可以計算受試者的體表面積，以確定投與給受試者的化合物（例如抗體-藥物軛合物，例如抗FRA ADC）的最合適劑量。一般而言，受試者的體表面積值可以根據受試者的體重計算得出。

【0044】 術語「癌症」係指哺乳動物中的生理病狀，其中細胞群體的特徵為不受調控的細胞生長。癌症的實例包括但不限於癌、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤、白血病、卵巢癌（例如鉑抗性卵巢癌）、乳癌（例如三陰性乳癌）、非小細胞肺癌、子宮內膜癌、腹膜癌和輸卵管癌。三陰性乳癌係指對於雌激素受體（ER）、孕酮受體（PR）和Her2/neu的基因表現為陰性的乳癌。此類癌症的更具體實例包括鱗狀細胞癌、小細胞肺癌、肺腺癌、肺鱗狀癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃腸癌、胰臟癌、成膠質細胞瘤、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、肝癌、骨肉瘤、黑色素瘤、大腸癌、大腸直腸癌、子宮癌、唾液腺癌、腎癌、肝臟癌症、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝上皮癌、腹膜癌、輸卵管癌和各種類型的頭頸癌。

【0045】 術語「癌細胞」和「腫瘤細胞」係指來源於腫瘤的單個細胞或全部細胞群體，包括非致瘤細胞及癌症幹細胞。當僅提及缺乏更新及分化能力的那些腫瘤細胞時，如本文所使用的術語「腫瘤細胞」由術語「非致瘤」修飾以將那些腫瘤細胞與癌症幹細胞區分開。

【0046】 術語「化學治療劑」或「抗癌劑」在本文中用於指不管作用機制如何，均有效治療癌症的所有化合物。轉移或血管生成的抑制常常為化學治療劑的特性。化學治療劑的非限制性實例包括烷基化劑，例如氮芥、乙烯亞胺化合物和烷基磺酸酯；抗代謝物，例如葉酸、嘌呤或嘧啶拮抗劑；抗有絲分裂劑，例如抗微管蛋白劑，如艾日布林（eribulin）或甲磺酸艾日布林（Halaven™）或其衍

生物、長春花生物鹼（vincaalkaloid）和奧瑞他汀（auristatin）；細胞毒性抗生素；損害或干擾DNA表現或複製的化合物，例如DNA小溝結合劑；以及生長因子受體拮抗劑。此外，化學治療劑包括抗體、生物分子和小分子。化學治療劑可為細胞毒性劑或細胞生長抑制劑。術語「細胞生長抑制劑」係指抑制或遏制細胞生長和/或細胞增殖的藥劑。

【0047】 術語「共投與」或「組合」投與一種或多種治療劑包括同時投與以及按任何次序連續投與。

【0048】 如本文所使用，「皮質類固醇」係屬於通常在脊椎動物的腎上腺皮質中產生的一類類固醇激素的任何化合物。如本文所使用的術語進一步包括此類激素的合成類似物，例如模擬天然存在的皮質類固醇作用的藥物組成物。地塞米松係皮質類固醇的示例性實施方式。強體松也是皮質類固醇的示例性實施方式。甲潑尼龍係皮質類固醇的另一個示例性實施方式。

【0049】 術語「細胞毒性劑」係指主要藉由干擾細胞的表現活性和/或運作而造成細胞死亡的物質。細胞毒性劑的實例包括但不限於抗有絲分裂劑，如艾日布林、奧瑞他汀（例如，單甲基奧瑞他汀E（MMAE）、單甲基奧瑞他汀F（MMAF））、美登木素生物鹼（例如，美登素）、尾海兔素、多斯他汀（duostatin）、念珠藻素、長春花生物鹼（例如，長春新鹼、長春花鹼）、紫杉烷、紫杉醇和秋水仙鹼；蒽環黴素（例如，道諾黴素、阿黴素、二羥基炭疽菌素二酮（dihydroxyanthracindione））；細胞毒性抗生素（例如，絲裂黴素、放線菌素、倍癌黴素（例如，CC-1065）、金黴素（auromycin/duomycin）、卡奇黴素（calicheamicin）、內黴素、酚黴素）；烷基化劑（例如，順鉑）；嵌入劑（例如，溴化乙錠）；拓樸異構酶抑制劑（例如，依託泊苷（etoposide）、替尼泊苷（tenoposide））；放射性同位素，如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}或Bi^{213}、P^{32}以及鐳放射性同位素（例如Lu^{177}）；以及細菌、真菌、植物或動

物起源的毒素（例如，蓖麻毒素（例如蓖麻毒素A鏈）、白喉毒素、假單胞菌外毒素A（例如PE40）、內毒素、有絲分裂素、康普瑞汀（combrestatin）、局限麴菌素、白樹素（gelonin）、α-帚麴菌素、相思子毒素（例如，相思子毒素A鏈）、莫迪素（例如，莫迪素A鏈）、麻瘋樹逆境蛋白（curicin）、巴豆毒素、肥皂草抑制劑（*Sapaonaria officinalis* inhibitor）、糖皮質素）。

【0050】 如本文所揭露的ADC的「有效量」係足以進行具體陳述的目的（例如，在投與後產生治療效果，如減小腫瘤生長速率或腫瘤體積、減少癌症症狀或治療功效的某些其他指標）的量。有效量可以與所陳述目的相關的常規方式來測定。術語「治療有效量」係指有效治療受試者的疾病或障礙的ADC的量。在癌症情況下，治療有效量的ADC可減少癌細胞的數目、減小腫瘤尺寸、抑制(例如減緩或停止)腫瘤轉移、抑制(例如減緩或停止)腫瘤生長和/或緩解一種或多種症狀。治療和治療的治療有效量包括但不要求完全治療。例如，該術語包括但不要求完全停止腫瘤生長。

【0051】 術語「表位」係指能夠由抗體識別且特異性結合的抗原的部分。當抗原為多肽時，表位可由連續胺基酸或藉由多肽的三級折疊而鄰接的非連續胺基酸形成。抗體所結合的表位可使用本領域中已知的任何表位定位技術來識別，該表位定位技術包括用於表位識別的X射線結晶學（其藉由直接目測抗原-抗體複合物），以及監測抗體與抗原的片段或突變型變體的結合，或監測抗體和抗原的不同部分的溶劑可及性。用於給抗體表位作圖的示例性策略包括但不限於基於陣列的寡肽掃描、限制性蛋白水解、定點誘變、高通量誘變作圖、氫-氘交換和質譜法（參見，例如，Gershoni等人 (2007) 21:145-56；以及Hager-Braun和Tomer (2005) Expert Rev. Proteomics [蛋白質組學專家評論] 2:745-56）。

【0052】 如本文所使用，術語「艾日布林」係指軟海綿素B的合成類似物，軟海綿素B為原先自海洋海綿岡田軟海綿（Halichondria okadais）分離的大環化

合物。術語「艾日布林藥物部分」係指具有艾日布林結構並藉由其C-35胺連接到ADC的連接子上的ADC組分。艾日布林為微管動力學抑制劑，其被認為結合微管蛋白且藉由抑制有絲分裂紡錘體組合件來誘導細胞週期停滯於G2/M期。術語「艾日布林甲磺酸鹽」係指以商品名Halaven™市售的艾日布林的甲磺酸鹽。

【0053】 如本文所使用，術語「葉酸受體α」或「FRA」係指任何天然形式的人FRA。該術語涵蓋全長FRA（例如，NCBI參考序列：NP_000793；SEQ ID NO: 37），以及由細胞加工產生的任何形式的人FRA。該術語還涵蓋天然存在的FRA的變體，包括但不限於剪接變體、等位基因變體及同種型。FRA可自人分離，或能以重組方式或藉由合成方法產生。

【0054】 術語「抗FRA抗體」或「特異性結合FRA的抗體」係指特異性結合FRA的抗體或其片段的任何形式，且涵蓋單株抗體（包括全長單株抗體）、多株抗體及生物學上功能性抗體片段，只要這類生物學上功能性抗體片段特異性結合FRA即可。較佳的是，本文所揭露的ADC中使用的抗FRA抗體為內化抗體或內化抗體片段。MORAb-003係示例性內化抗人FRA抗體，其可用於本揭露，例如，作為抗FRA ADC的一部分。如本文所使用，術語「特異性」、「特異性結合」及「特異性地結合」係指抗體與靶抗原表位的選擇性結合。可藉由在一組給定條件下比較與適當抗原的結合和與不相關抗原或抗原混合物的結合來測試抗體的結合特異性。如果抗體與適當抗原結合的親和力為與不相關抗原或抗原混合物結合的親和力的至少2、5、7倍且較佳的是10倍，則認為其具有特異性。在一個實施方式中，特異性抗體為僅與FRA抗原結合但不與其他抗原結合（或表現出最小結合）的抗FRA抗體。

【0055】 如本文關於抗體或抗原結合片段所使用的「內化」係指抗體或抗原結合片段在與細胞結合後能夠穿過細胞的脂質雙層膜進入內部隔室（即，「內化」），較佳的是進入細胞中的降解隔室中。例如，內化抗FRA抗體係一種在與

細胞膜上的FRA結合後能夠被攝入細胞的抗體。

【0056】 術語「間質性肺病」係指以可導致肺纖維化的炎症為特徵的一組肺病中的任何一種。已知間質性肺病（ILD）係與免疫療法治療相關的潛在不良反應。「不良反應」或「AE」係在投與化合物的受試者中發生的任何不良醫學事件，並不一定暗示與投與的化合物有因果關係或表明該化合物不能用於治療，但可能會限制該化合物之用途。鑒定和診斷間質性肺病之方法在本領域中是眾所周知的，例如，使用脈搏血氧儀評估氧飽和度，以及使用胸部電腦斷層掃描（CT）掃描評估ILD相關的肺損傷。

【0057】 「連接子」或「連接子部分」指能夠將化合物，通常如艾化學治療及的藥物部分共價連接至另一部分，如抗體部分的任何化學部分。連接子可能在使化合物或抗體保持活性的條件下易於發生或實質上抵抗酸誘導的切割、肽酶誘導的切割、基於光的切割、酯酶誘導的切割和/或二硫鍵切割。

【0058】 術語「*p*」或「抗體:藥物比率」或「藥物與抗體比率」或「DAR」係指藥物部分的數目/抗體部分，即載藥物負載，或具有式I的ADC中-L-D部分的數目/抗體或抗原結合片段（Ab）。在包括具有式I的ADC的多個拷貝的組成物中，「*p*」係指-L-D部分的平均數目/抗體或抗原結合片段，也被稱為平均藥物負載。

【0059】 「藥學上可接受的」意指美國聯邦管理機構或州政府審批藉由或可由其審批藉由，或美國藥典（U.S. Pharmacopeia）或其他普遍公認藥典中列出可用於動物且更具體地用於人。

【0060】 「藥物組成物」係指呈准許投與活性成分且隨後提供一種或多種活性成分的預期生物活性和/或達成治療效果的形式，且不含對應投與配製物的受試者具有不可接受毒性的額外組分的製劑。藥物組成物可為無菌的。

【0061】 「藥物賦形劑」包含諸如輔助劑、載劑、pH調節劑和緩衝劑、張力調節劑、潤濕劑、防腐劑等的物質。

【0062】 如本文所使用的「蛋白質」意謂至少兩個共價連接的胺基酸。該術語涵蓋多肽、寡肽和肽。在一些實施方式中，兩個或更多個共價連接的胺基酸藉由肽鍵連接。蛋白質可由天然存在的胺基酸和肽鍵構成，例如當蛋白質使用表現系統和宿主細胞以重組方式製成時如此。可替代地，蛋白質可包括合成胺基酸（例如高苯丙胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸及正白胺酸）或肽模擬物結構（即「肽或蛋白質類似物」，諸如類肽）。

【0063】 對於胺基酸序列，可以藉由使用本領域已知的標準技術、或藉由檢查來確定序列同一性和/或相似性，該技術包括但不限於以下：Smith和Waterman, (1981), Adv. Appl. Math.[應用數學進展] 2:482的局部序列同一演算法、Needleman和Wunsch (1970) J. Mol. Biol.[分子生物學雜誌] 48:443的序列同一性比對演算法、Pearson和Lipman (1988) Proc. Nat. Acad. Sci. USA[美國國家科學院院刊] 85:2444的相似性搜索方法、該等演算法的電腦化實現（威斯康辛遺傳學套裝軟體中的GAP、BESTFIT、FASTA、和TFASTA，遺傳學電腦組（Genetics Computer Group）、575 科學驅動（Science Drive），威斯康辛州麥迪森）、Devereux等人 (1984) Nucl. Acid Res.[核酸研究] 12:387-95描述的最佳擬合序列程式（較佳的是使用預設設置）。較佳地，一致性百分比藉由FastDB基於以下參數來計算：錯配罰分1；缺口罰分1；缺口尺寸罰分0.33；及接合罰分30（「Current Methods in Sequence Comparison and Analysis[當前序列比較和分析方法]」, Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications[高分子定序與合成，部分方法與應用], 第127-149頁(1988), Alan R. Liss, Inc[艾倫利斯出版公司]）。

【0064】 適用演算法的實例為PILEUP。PILEUP使用漸進式成對比對由一組相關序列產生多序列比對。其還可繪製顯示用於產生比對的叢集關係的樹狀圖。PILEUP使用Feng和Doolittle (1987) J. Mol. Evol.[分子進化雜誌] 35:351-60的漸進性比對方法的簡化形式；該方法類似於Higgins和Sharp (1989) CABIOS

5:151-3所述之方法。適用PILEUP參數包括預設缺口權重3.00、預設缺口長度權重0.10及加權末端缺口。

【0065】 適用演算法的另一實例為以下中所述之BLAST演算法：Altschul等人 (1990) J. Mol. Biol.[分子生物學雜誌] 215:403-10；Altschul等人 (1997) Nucleic Acids Res.[核酸研究] 25:3389-402；和Karin等人 (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA [美國國家科學院院刊] 90:5873-87。特別適用的BLAST程式為自Altschul等人 (1996) Methods in Enzymology [酶學方法] 266:460-80獲得的WU-BLAST-2程式。WU-BLAST-2使用若干檢索參數，其中大部分設定成預設值。用以下值設定可調參數：重疊間隔 =1、重疊分數 = 0.125、字臨限值(T) = II。HSP S及HSP S2參數為動態值且藉由程式本身視特定序列的組成及檢索目的序列所對照的特定數據庫的組成而確立；然而可調節這類值以提高敏感性。

【0066】 額外的適用演算法為Altschul等人 (1993) Nucl. Acids Res.[核酸研究] 25:3389-402所報告的帶缺口的BLAST。帶缺口的BLAST使用BLOSUM-62取代計分；臨限值T參數設定成9；二次打擊法（two-hit method）用於觸發無缺口的延伸部分，加入缺口長度k，代價為10+k；Xu設定成16，並且Xg在數據庫檢索階段設定成40，並且在演算法輸出階段設定成67。缺口比對由對應於約22比的計分觸發。

【0067】 通常，本文所揭露的蛋白質和其變體（包括FRA的變體、及抗體可變結構域的變體（包括單個變體CDR））與本文所述序列之間的胺基酸同源性、相似性或一致性為至少80%，並且更典型地較佳的是具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、幾乎100%或100%的增加同源性或一致性。

【0068】 以類似方式，關於抗體及本文所識別的其他蛋白質的核酸序列的「核酸序列一致性百分比(%)」定義為與抗原結合蛋白的編碼序列中的核苷酸殘

基相同的候選序列中的核苷酸殘基百分比。具體之方法利用設定成預設參數的WU-BLAST-2的BLASTN模組，其中重疊間隔和重疊分數分別設定成1和0.125。

【0069】 術語「受試者」、「患者」與「參與者」在本文中可互換用於指任何動物，如任何哺乳動物，包括但不限於人、非人靈長類動物、齧齒動物等。在一些實施方式中，哺乳動物為小鼠。在一些實施方式中，哺乳動物為人。

【0070】 術語「腫瘤」及「贅瘤」係指由過量細胞生長或增殖造成的良性或惡性的任何組織腫塊，包括癌前病變。

【0071】 如本文所使用，「治療」或「治療性」和語法上相關的術語係指疾病的任何後果的任何改善，如延長的存活期、較低的發病率和/或減輕的由替代性治療模式引起的副作用。如本領域容易理解的，對於治療行為，完全根除係較佳的而並不是必需的。如本文所使用，「治療（treatment或treat）」係指將例如所述ADC投與給受試者，例如患者。治療可為治癒、癒合、減輕、緩解、改變、補救、改善、緩和、改良或影響病症、病症的症狀或患該病症（例如癌症）的傾向性。術語「治療」和「療法」在本文中可互換使用。

【0072】 在各種實施方式中，本文提供了一種降低經抗FRA ADC治療的受試者患間質性肺病（ILD）的風險之方法。如本文所使用，「降低風險」係指相對於比較治療的ILD發病率的變化（例如，患有ILD的受試者數量的變化）。例如，與在給定時間段內按基於體重的同等劑量投與抗FRA ADC的類似受試者相比，使用基於BSA的給藥方案的本文揭露的抗FRA ADC治療可以降低某些受試者的ILD風險。

【0073】 如本文所使用，術語「體重的上四分位數」係指給定受試者組（例如，一般人群中的一組成年人或一組患有FRA表現型癌症的受試者）的所有體重值的前25%內的體重值。如本文所使用，該術語包括代表前25%邊界的值。例如，可以藉由以下方式確定給定受試者組的體重的上四分位數：首先按昇冪排列受

試者的體重值，然後將這組值四等分（也被稱為四分位數），最後確定第三個和第四個四分位數之間的值。體重處於上四分位數的受試者的體重值至少等於（如果不大於）第三和第四四分位數之間的值。在一些實施方式中，給定受試者組的第三和第四四分位數之間的值接近或為約80千克。

抗體-藥物軛合物

【0074】 本揭露之方法包括使用具有抗癌活性的化合物。特別地，該等化合物包括與藥物部分軛合（即，藉由連接子共價連接）的抗體部分（包括其抗原結合片段），其中藥物部分例如當不軛合於抗體部分時具有細胞毒性或細胞生長抑制作用。在各種實施方式中，藥物部分在結合於軛合物中時展現減少的細胞毒性或不展現細胞毒性，但在自連接子及抗體部分切割之後恢復細胞毒性。

【0075】 在一些實施方式中，ADC包含將艾日布林連接至抗FRA ADC的肽可切割連接子。在一些實施方式中，連接子包含val-cit部分。在一些實施方式中，連接子包含PEG間隔子。在一些實施方式中，連接子包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB連接子，其將艾日布林連接至抗FRA抗體（例如，抗FRA抗體，例如MORAb-003）。在一些實施方式中，抗FRA ADC係MORAb-202。「MORAb-202」指抗FRA ADC，其中抗FRA抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 15的重鏈胺基酸序列和SEQ ID NO: 16的輕鏈胺基酸序列，其中連接子部分包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB，並且其中連接子藉由C-35胺連接至艾日布林。在一些實施方式中，MORAb-202的結構（包括ADC中抗FRA抗體部分的序列）揭露於PCT申請號PCT/US2017/020529（公佈為WO 2017/151979）中，其藉由引用以其整體併入本文。

【0076】 在一些實施方式中，抗FRA ADC（例如，MORAb-202）在各種類別中表現出特別有利的特性，例如：(i) 保持分離的抗體和藥物部分所展現的一種或多種治療特性的能力；(ii) 維持抗體部分的特異性結合特性的能力；(iii) 優化藥物負載以及藥物與抗體比率；(iv) 允許經由穩定連接至抗體部分而遞送（例

如，細胞內遞送）藥物部分的能力；(v) 保持ADC作為完整軛合物的穩定性直至轉運或遞送至靶位點為止的能力；(vi) 將投與之前或之後的ADC的聚集減至最少；(vii) 在細胞環境中的切割之後，允許實現藥物部分的治療作用（例如細胞毒性作用）的能力；(viii) 類似於或優於分離的抗體和藥物部分的體內抗癌治療功效；(ix) 使藥物部分引起的脫靶殺傷最小化；和/或 (x) 所需的藥物動力學和藥效學特性、可配製性和毒理/免疫特徵。

【0077】 本揭露之ADC化合物可以選擇性地將有效劑量的細胞毒性劑或細胞抑制劑遞送至FRA表現型癌細胞或FRA表現型腫瘤組織。已發現所揭露的ADC對表現FRA的細胞具有有效的細胞毒性和/或細胞生長抑制活性。示例性的FRA表現型癌症包括但不限於卵巢癌（例如漿液性卵巢癌、透明細胞卵巢癌或鉑抗性卵巢癌）、肺癌（例如非小細胞肺癌，例如轉移性非小細胞肺癌）、乳癌（例如三陰性乳癌）和子宮內膜癌。

【0078】 示例性ADC具有式I：

$$Ab\text{-}(L\text{-}D)_p \qquad (I)$$

其中Ab = 內化抗葉酸受體α抗體或其內化抗原結合片段，L = 可切割連接子部分，D = 藥物部分，並且p = 藥物部分的數量/抗體部分。

抗體

【0079】 具有式I的抗體部分（Ab）在其範圍內包括特異性結合癌細胞上FRA的任何抗體或抗原結合片段。抗體或抗原結合片段可結合FRA，解離常數（K_D）為 ≤ 1 mM、≤ 100 nM或 ≤ 10 nM，或介於兩者之間的任何量，如藉由例如BIAcore®分析測量的。在某些實施方式中，K_D為1 pM至500 pM。在一些實施方式中，K_D在500 pM至1 μM、1 μM至100 nM、或100 mM至10 nM之間。

【0080】 在一些實施方式中，抗體部分為包含兩個重鏈及兩個輕鏈的四鏈抗體（還稱為免疫球蛋白）。在一些實施方式中，抗體部分為免疫球蛋白的雙鏈

半抗體（一個輕鏈及一個重鏈）或抗原結合片段。

【0081】在一些實施方式中，抗體部分為內化抗體或其內化抗原結合片段。在一些實施方式中，內化抗體結合細胞表面表現的FRA並在結合後進入細胞。在一些實施方式中，FRA靶向抗體部分係MORAb-003。在一些實施方式中，ADC的物部分在ADC進入之後從ADC的抗體部分釋放且存在於表現靶標癌症抗原的細胞中（即在ADC已內化之後）。

【0082】可用於本文揭露的ADC中的示例性抗體的胺基酸和核酸序列在表1-9中列出。

[表1]. 抗體

mAb	**類別/同種型**	**靶標**
MORAb-003	人源化	人葉酸受體α

[表2]. mAb可變區的胺基酸序列

	mAb	**IgG鏈**	**SEQ ID NO**	**胺基酸序列**
1	MORAb-003	重鏈	13	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSAS GFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAM ISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNA KNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHG DDPAWFAYWGQGTPVTVSS
2	MORAb-003	輕鏈	14	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSV SSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIY GTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFT ISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYT FGQGTKVEIK

[表3]. 編碼mAb可變結構域的核酸序列

	mAb	**IgG鏈**	**SEQ ID NO**	**核酸序列**
1	MORAb-003	重鏈	29	GAGGTCCAACTGGTGGAGAGCGGTG GAGGTGTTGTGCAACCTGGCCGGTC CCTGCGCCTGTCCTGCTCCGCATCT GGCTTCACCTTCAGCGGCTATGGGT

				TGTCTTGGGTGAGACAGGCACCTGG AAAAGGTCTTGAGTGGGTTGCAATG ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCT ACTATGCAGACAGTGTGAAGGGTAG ATTTGCAATATCGCGAGACAACGCC AAGAACACATTGTTCCTGCAAATGG ACAGCCTGAGACCCGAAGACACCGG GGTCTATTTTTGTGCAAGACATGGG GACGATCCCGCCTGGTTCGCTTATT GGGGCCAAGGGACCCCGGTCACCGT CTCCTCA
2	MORAb-003	輕鏈	30	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCAA GCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGTGA CAGAGTGACCATCACCTGTAGTGTC AGCTCAAGTATAAGTTCCAACAACT TGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGG TAAGGCTCCAAAGCCATGGATCTAC GGCACATCCAACCTGGCTTCTGGTG TGCCAAGCAGATTCAGCGGTAGCGG TAGCGGTACCGACTACACCTTCACC ATCAGCAGCCTCCAGCCAGAGGACA TCGCCACCTACTACTGCCAACAGTG GAGTAGTTACCCGTACATGTACACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA TCAAA

[表4]. mAb Kabat CDR的胺基酸序列

	mAb	**IgG鏈**	**SEQ ID NO**	**胺基酸序列**
1	MORAb-003	HC CDR1	1	GYGLS
2	MORAb-003	HC CDR2	2	MISSGGSYTYYADSVKG
3	MORAb-003	HC CDR3	3	HGDDPAWFAY
4	MORAb-003	LC CDR1	4	SVSSSISSNNLH
5	MORAb-003	LC CDR2	5	GTSNLAS
6	MORAb-003	LC CDR3	6	QQWSSYPYMYT

[表5]. 編碼mAb Kabat CDR的核酸序列

	mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	核酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	17	GGCTATGGGTTGTCT
2	MORAb-003	HC CDR2	18	ATGATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCTAC TATGCAGACAGTGTGAAGGGT
3	MORAb-003	HC CDR3	19	CATGGGGACGATCCCGCCTGGTTCGCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	20	AGTGTCAGCTCAAGTATAAGTTCCAACAAC TTGCAC
5	MORAb-003	LC CDR2	21	GGCACATCCAACCTGGCTTCT
6	MORAb-003	LC CDR3	22	CAACAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTAC ACG

[表6]. mAb IMGT CDR的胺基酸序列

	mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	7	GFTFSGYG
2	MORAb-003	HC CDR2	8	ISSGGSYT
3	MORAb-003	HC CDR3	9	ARHGDDPAWFAY
4	MORAb-003	LC CDR1	10	SSISSNN
5	MORAb-003	LC CDR2	11	GTS
6	MORAb-003	LC CDR3	12	QQWSSYPYMYT

[表7]. 編碼mAb IMGT CDR的核酸序列

	mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	核酸序列
1	MORAb-003	HC CDR1	23	GGCTTCACCTTCAGCGGCTATGGG
2	MORAb-003	HC CDR2	24	ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACC
3	MORAb-003	HC CDR3	25	GCAAGACATGGGGACGATCCCGCCTGGTTC GCTTAT
4	MORAb-003	LC CDR1	26	TCAAGTATAAGTTCCAACAAC
5	MORAb-003	LC CDR2	27	GGCACATCC
6	MORAb-003	LC CDR3	28	CAACAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTAC ACG

[表8]. 全長mAb Ig鏈的胺基酸序列

	mAb	IgG鏈	SEQ ID NO	胺基酸序列

1	MORAb-003	重鏈	15	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTF SGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYT YYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLR PEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK
2	MORAb-003	輕鏈	16	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSI SSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASG VPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATY YCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC

[表9]. 編碼全長mAb Ig鏈的核酸序列+

	mAb	**IgG鏈**	**SEQ ID NO**	**核酸序列**
1	MORAb-003	重鏈	31	GAGGTCCAACTGGTGGAGAGCGGTGGAGGT GTTGTGCAACCTGGCCGGTCCCTGCGCCTG TCCTGCTCCGCATCTGGCTTCACCTTCAGC GGCTATGGGTTGTCTTGGGTGAGACAGGCA CCTGGAAAAGGTCTTGAGTGGGTTGCAATG ATTAGTAGTGGTGGTAGTTATACCTACTAT GCAGACAGTGTGAAGGGTAGATTTGCAATA TCGCGAGACAACGCCAAGAACACATTGTTC

				CTGCAAATGGACAGCCTGAGACCCGAAGAC
				ACCGGGGTCTATTTTTGTGCAAGACATGGG
				GACGATCCCGCCTGGTTCGCTTATTGGGGC
				CAAGGGACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCC
				TCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
				GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
				ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC
				TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
				AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC
				ACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGA
				CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
				CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC
				ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAAC
				ACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAA
				TCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG
				TGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCG
				TCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAG
				GACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
				GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
				GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC
				GTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG
				ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGC
				ACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
				CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG
				TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC
				CCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAA
				GCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG
				TACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTG
				ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTG
				GTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCC
				GTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
				AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
				GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTATATTCA
				AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAG
				CAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATG
				CATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAG

				AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGGAAATGA
2	MORAb-003	輕鏈	32	GACATCCAGCTGACCCAGAGCCCAAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGTGACAGAGTGACC ATCACCTGTAGTGTCAGCTCAAGTATAAGT TCCAACAACTTGCACTGGTACCAGCAGAAG CCAGGTAAGGCTCCAAAGCCATGGATCTAC GGCACATCCAACCTGGCTTCTGGTGTGCCA AGCAGATTCAGCGGTAGCGGTAGCGGTACC GACTACACCTTCACCATCAGCAGCCTCCAG CCAGAGGACATCGCCACCTACTACTGCCAA CAGTGGAGTAGTTACCCGTACATGTACACG TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA CGAACTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAAT AACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGT AACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGAC AGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAA

+所列出的核酸序列不包括前導序列。

【0083】 在各種實施方式中，本文揭露的ADC可包含上表中列出的一組MORAb-003重鏈和輕鏈可變結構域，或來自上表中列出的重鏈和輕鏈的一組六個MORAb-003 CDR序列（Kabat和/或IMGT）。在一些實施方式中，ADC進一步包含人重鏈及輕鏈恒定結構域或其片段。例如，ADC可包含人IgG重鏈恒定結構域（諸如IgG1）及人κ或λ輕鏈恒定結構域。在各種實施方式中，所描述的ADC的抗體部分包含人免疫球蛋白G亞型1（IgG1）重鏈恒定結構域及人Igκ輕鏈恒定結構域。在一些實施方式中，ADC中的抗FRA抗體部分包含上表中列出的完整重鏈

和輕鏈序列。

【0084】在各種實施方式中，抗FRA抗體或其抗原結合片段包含如下三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR：包含SEQ ID NO:1的重鏈CDR1（HCDR1）、包含SEQ ID NO:2的重鏈CDR2（HCDR2）、包含SEQ ID NO:3的重鏈CDR3（HCDR3）；包含SEQ ID NO:4的輕鏈CDR1（LCDR1）、包含SEQ ID NO:5的輕鏈CDR2（LCDR2）和包含SEQ ID NO: 6的輕鏈CDR3（LCDR3），如由Kabat編號系統所定義（Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest[具有免疫學意義的蛋白質序列]（美國國家衛生研究院，馬里蘭州貝塞斯達（1987和1991））。

【0085】在一些實施方式中，抗FRA抗體或其抗原結合片段包含如下三個重鏈CDR及三個輕鏈CDR：包含SEQ ID NO:7的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO:8的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO:9的重鏈CDR3；包含SEQ ID NO:10的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO:11的輕鏈CDR2和包含SEQ ID NO:12的輕鏈CDR3，如由IMGT編號系統所定義（國際免疫遺傳學資訊系統（International ImMunoGeneTics Information System）（IMGT®））。

【0086】在各種實施方式中，抗FRA抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO:13的胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO:14的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，抗FRA抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:13的重鏈可變區胺基酸序列及SEQ ID NO:14的輕鏈可變區胺基酸序列或與所上述的序列具有至少95%一致性的序列。在一些實施方式中，抗FRA抗體或其抗原結合片段具有與SEQ ID NO:13具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重鏈可變區胺基酸序列和與SEQ ID NO:14具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的輕鏈可變區胺基酸序列。

【0087】在各種實施方式中，抗FRA抗體包含人IgG1重鏈恒定結構域及人Ig κ輕鏈恒定結構域。

【0088】在各種實施方式中，抗FRA抗體包含SEQ ID NO:15的重鏈胺基酸序列或與SEQ ID NO:15具有至少95%一致性的序列及SEQ ID NO:16的輕鏈胺基酸序列或與SEQ ID NO:16具有至少95%一致性的序列。在特定實施方式中，抗體包含SEQ ID NO:15的重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO:16的輕鏈胺基酸序列或與上述的序列具有至少95%一致性的序列。在一些實施方式中，抗FRA抗體具有與SEQ ID NO: 15具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的重鏈胺基酸序列和/或與SEQ ID NO: 16具有至少96%、至少97%、至少98%或至少99%一致性的輕鏈胺基酸序列。在一些實施方式中，抗FRA抗體包含SEQ ID NO: 15的重鏈胺基酸序列和SEQ ID NO: 16的輕鏈胺基酸序列。在一些實施方式中，抗FRA抗體包含由SEQ ID NO: 35（具有編碼前導序列的核苷酸）或SEQ ID NO: 31（沒有編碼前導序列的核苷酸）的核苷酸序列編碼的重鏈；和由SEQ ID NO: 36（具有編碼前導序列的核苷酸）或SEQ ID NO: 32（沒有編碼前導序列的核苷酸）的核苷酸序列編碼的輕鏈。在一些實施方式中，重鏈胺基酸序列缺少C-末端離胺酸。在各個實施方式中，抗FRA抗體具有由以下細胞系產生的抗體的胺基酸序列或者缺少重鏈C-末端離胺酸的此類序列：該細胞系根據條款按照布達佩斯條約（Budapest Treaty）於2006年4月24日保藏於美國模式培養物集存庫（American Type Culture Collection）（ATCC，美國維吉尼亞州馬納薩斯市大學路10801號（10801 University Blvd., Manassas, Va.），20110-2209），保藏號為PTA-7552。在各個實施方式中，抗FRA抗體為MORAb-003（USAN名稱：法妥組單抗（farletuzumab））（Ebel等人 (2007) Cancer Immunity [癌症免疫學] 7:6），或其抗原結合片段。

【0089】在各種實施方式中，胺基酸取代具有單獨殘基。插入通常在約1至約20個胺基酸殘基的數量級，儘管只要保留抗FRA的生物功能，可以容許相當大的插入。缺失通常在約1至約20個胺基酸殘基範圍內，但在一些情況下，缺失可

能要大得多。取代、缺失、插入或其任何組合可用於獲得最終衍生物或變體。通常該等變化在少數胺基酸上進行，從而將分子的改變，特別是抗原結合蛋白的免疫原性和特異性最小化。然而，在某些情況下，更多變化可為容許的。保守取代一般根據以下如表10所描繪的圖表進行。

[表10]

原始殘基	**示例性取代**
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln、His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp
Gly	Pro
His	Asn、Gln
Ile	Leu、Val
Leu	Ile、Val
Lys	Arg、Gln、Glu
Met	Leu、Ile
Phe	Met、Leu、Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp、Phe
Val	Ile、Leu

【0090】 在一些實施方式中，FRA靶向抗體部分係MORAb-003。在一些實施方式中，FRA靶向抗體部分如MORAb-003提供了特別改善的藥物:抗體比率、腫瘤靶向、旁觀者殺傷、治療功效和減少的脫靶殺傷。經改善的治療功效可在活

體外或活體內量測，且可包括經減慢的腫瘤生長速率和/或經減小的腫瘤體積。

連接子

【0091】 在各種實施方式中，抗FRA ADC中的連接子以足以具治療有效性的方式具胞外穩定性。在一些實施方式中，連接子在細胞外部穩定以使得ADC在存在於細胞外條件（例如，在轉運或遞送至FRA表現型細胞中之前）中時保持完整。ADC上下文中使用的術語「完整的」係指抗體部分保持與藥物部分連接。如本文所使用，在連接子或包含連接子的ADC的情形下，「穩定」意指當ADC存在於細胞外條件中時，ADC樣本中的不超過20%、不超過約15%、不超過約10%、不超過約5%、不超過約3%、或不超過約1%（或其間任何百分比）的連接子被切割（或在總體ADC在其他方面不完整的情況下）。

【0092】 可例如藉由在血漿中包括抗FRA ADC達預先確定的時間段（例如，2、4、6、8、16或24小時）且隨後定量血漿中存在的游離藥物部分的量來確定連接子在細胞外是否穩定。穩定性可允許ADC有時間定位至靶標癌細胞並且防止藥物過早釋放，該過早釋放可能因無差別地損害正常組織和癌組織兩者而降低ADC的治療指數。在一些實施方式中，連接子在靶細胞外部穩定且一旦處於細胞內部則自ADC釋放藥物部分，使得藥物部分可結合其靶標（例如，結合至微管）。因此，有效連接子將：(i) 保持抗體部分的特異性結合特性；(ii) 允許經由穩定連接至抗體部分而遞送（例如，細胞內遞送）藥物部分；(iii) 保持穩定和完整性直至ADC已經轉運或遞送至靶位點；以及 (iv) 允許切割之後的藥物部分的治療作用，例如，細胞毒性作用。

【0093】 連接子可為「可切割的」或「不可切割的」（Ducry和Stump Bioconjugate Chem.[生物軛合化學] (2010) 21:5-13）。可切割連接子被設計成當經受某些環境因素（例如當內化至靶細胞中）時釋放出藥物，而不可切割連接子通常依賴於抗體部分本身的降解。

【0094】在一些實施方式中，連接子為可切割連接子。可切割連接子係指包含可切割部分的任何連接子。如本文所使用，術語「可切割部分」係指可被切割的任何化學鍵。合適的可切割化學鍵在本領域中眾所周知且包括但不限於酸不穩定性鍵、蛋白酶/肽酶不穩定性鍵、光不穩定性鍵、二硫鍵和酯酶不穩定性鍵。包含可切割部分的連接子可經由在該連接子中的特定位點處切割而允許藥物部分自ADC釋放。在不同的實施方式中，抗FRA抗體從連接的毒素中切割活化或增加毒素的活性。

【0095】在一些實施方式中，連接子可被胞內環境中（例如，溶酶體或胞內體或小凹內）存在的切割劑（例如，酶）切割。連接子可為例如被胞內肽酶或蛋白酶（包括但不限於溶酶體或胞內體蛋白酶）切割的肽連接子。在一些實施方式中，連接子為可切割肽連接子。如本文所使用，可切割肽連接子係指包含可切割肽部分的任何連接子。術語「可切割肽部分」係指可被胞內環境中存在的藥劑切割的任何化學鍵連接的胺基酸（天然或合成胺基酸衍生物）。例如，連接子可包含纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）序列，其可被肽酶如組織蛋白酶，例如組織蛋白酶B切割。

【0096】在一些實施方式中，連接子為酶可切割連接子且連接子中的可切割肽部分可被酶切割。在一些實施方式中，可切割肽部分可被組織蛋白酶B切割。可以被組織蛋白酶B切割的示例性二肽係纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）（Dubowchik等人 (2002) Bioconjugate Chem.[生物共軛化學] 13:855-69）。

【0097】在一些實施方式中，連接子或連接子中的可切割肽部分包含胺基酸單元。在一些實施方式中，該胺基酸單元使連接子可被蛋白酶切割，由此在暴露於一種或多種細胞內蛋白酶（如一種或多種溶酶體酶）時，促進藥物部分從該ADC釋放（Doronina等人 (2003) Nat. Biotechnol.[自然生物技術] 21:778-84；Dubowchik和Walker (1999) Pharm. Therapeutics[藥物治療] 83:67-123）。示例性

胺基酸單元包括但不限於二肽。示例性二肽包括但不限於纈胺酸-瓜胺酸（Val-Cit）。在一些實施方式中，連接子中的胺基酸單元包含Val-Cit。胺基酸單元可包含天然存在的胺基酸殘基和/或次級胺基酸和/或非天然存在的胺基酸類似物（如瓜胺酸）。

【0098】 在一些實施方式中，本文揭露的抗FRA ADC中的連接子包含至少一個將抗體部分連接至藥物部分的間隔子單元。在一些實施方式中，間隔子單元將連接子中的切割位點（例如，可切割肽部分）連接至抗體部分。在一些實施方式中，連接子包含一個或多個聚乙二醇（PEG）部分，例如1、2、3、4、5或6個PEG部分。在一些實施方式中，連接子包含2個PEG部分。

【0099】 在一些實施方式中，連接子中的間隔子單元包含一個或多個PEG部分。在一些實施方式中，間隔子單元包含-$(PEG)_m$-，且m為2。在一些實施方式中，間隔子單元包含$(PEG)_2$。

【0100】 在一些實施方式中，間隔子單元將抗體部分間接連接至藥物部分。在一些實施方式中，間隔子單元藉由可切割肽部分和連接部分將抗體部分間接連接至藥物部分以將間隔子單元連接至抗體部分，例如馬來醯亞胺部分。

【0101】 在各種實施方式中，間隔子單元藉由馬來醯亞胺部分（Mal）連接至抗FRA抗體部分（即，抗FRA抗體或其抗原結合片段）。

【0102】 經由Mal連接至抗體或抗原結合片段的間隔子單元在本文中稱為「Mal-間隔子單元」。如本文所使用，術語「馬來醯亞胺部分」意指含有馬來醯亞胺基團且可與硫氫基（例如抗體部分上的半胱胺酸殘基的硫氫基）反應的化合物。在一些實施方式中，Mal-間隔子單元可與抗體或抗原結合片段上的半胱胺酸殘基反應。在一些實施方式中，Mal-間隔子單元經由半胱胺酸殘基接合至抗體或抗原結合片段。在一些實施方式中，Mal-間隔子單元包含$(PEG)_2$部分。

【0103】 在某些實施方式中，連接子包含Mal-間隔子單元及可切割肽部

分。在一些實施方式中，可切割肽部分包含胺基酸單元。在一些實施方式中，胺基酸單元包含Val-Cit。在一些實施方式中，連接子包含Mal-$(PEG)_2$和Val-Cit。

【0104】 在一些實施方式中，Mal-間隔子單元將抗FRA抗體部分（即，抗FRA抗體或其抗原結合片段）連接至連接子中的可切割部分。在一些實施方式中，Mal-間隔子單元將抗體或抗原結合片段連接至可切割肽部分。在一些實施方式中，可切割肽部分包含胺基酸單元。在一些實施方式中，連接子包含Mal-間隔子單元-胺基酸單元。在一些實施方式中，Mal-間隔子單元包含PEG部分。在一些實施方式中，胺基酸單元包含Val-Cit。

【0105】 在一些實施方式中，連接子包含以下結構：Mal-間隔子單元-Val-Cit。在一些實施方式中，連接子包含以下結構：Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit。在一些實施方式中，連接子包含以下結構：Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB。

【0106】 在一些實施方式中，另一個間隔子單元用於將連接子中的可切割部分連接至藥物部分，例如艾日布林。在一些實施方式中，艾日布林藉由自消融型間隔子單元連接至連接子中的可切割部分。在某些實施方式中，艾日布林藉由自消融型間隔子單元連接至連接子中的可切割部分，可切割部分包含Val-Cit，並且包含$(PEG)_2$的另一間隔子單元將可切割部分連接到抗FRA抗體部分。在某些實施方式中，艾日布林藉由連接子中的Mal間隔子單元與抗FRA抗體連接，所述連接子中的Mal間隔單元與Val-Cit可切割部分和pAB自消融型間隔子單元連接。

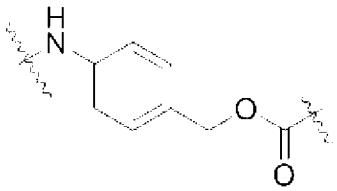
【0107】 間隔子單元可為「自消融型」或「非自消融型」間隔子單元。「非自消融型」間隔子單元係在連接子切割時間隔子單元的一部分或全部仍結合藥物部分的間隔子單元。非自消融型間隔子單元的實例包括但不限於甘胺酸間隔子單元和甘胺酸-甘胺酸間隔子單元。非自消融型間隔子單元最終可隨時間推移而降解，但在細胞條件下不會容易地完全釋放所連接的天然藥物。「自消融型」間隔子單元允許在胞內條件下釋放天然藥物部分。「天然藥物」為在間隔子單元

切割/降解之後不保留間隔子單元的部分或其他化學修飾的天然藥物或天然藥物部分。

【0108】 自消融型化學物質為本領域中已知的且可針對所揭露的ADC容易地選擇。在各種實施方式中，將連接子中的可切割部分連接至藥物部分（例如艾日布林）的間隔子單元係自消融型的，且在細胞內條件下切割可切割部分的同時或之前/之後不久經歷自消融。

【0109】 在某些實施方式中，連接子中的自消融型間隔子單元包含對胺基苯甲基單元。在一些實施方式中，對胺基苯甲醇(pABOH)經由醯胺鍵連接至連接子中的胺基酸單元或其他可切割部分，且在pABOH與藥物部分之間製成胺基甲酸酯、胺基甲酸甲酯或碳酸酯(Hamann等人(2005) Expert Opin. Ther Patents[治療術專利專家評論] 15:1087-103)。在一些實施方式中，自消融型間隔子單元為或包含對胺基苄基氧基羰基（pAB）。不受理論束縛，認為pAB的自消融涉及自發的1,6-消除反應（Jain等人 (2015) Pharm Res [藥物研究] 32:3526-40）。

【0110】 在各種實施方式中，所揭露的ADC中所使用的對胺基苄基氧基羰基（pAB）的結構顯示於下：



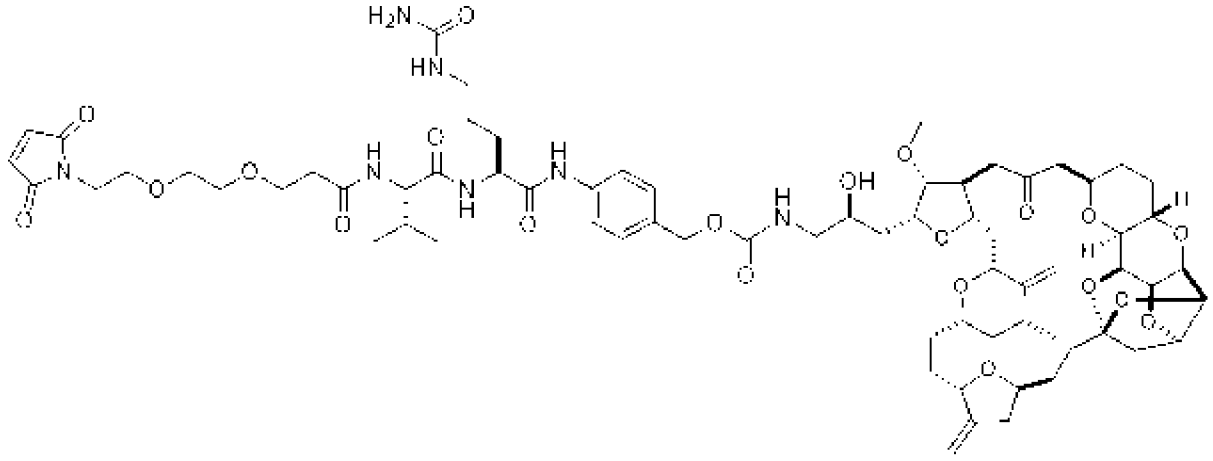
對胺基苄基氧基羰基

【0111】 在各種實施方式中，自消融型間隔子單元將連接子中的可切割部分連接至C-35胺或艾日布林。在一些實施方式中，自消融型間隔子單元為pAB。在一些實施方式中，pAB將連接子中的可切割部分連接至C-35胺或艾日布林。在一些實施方式中，pAB在可切割部分切割後經歷自消融，且艾日布林以其天然、活性形式從ADC釋放。在一些實施方式中，抗FRA抗體（例如，MORAb-003）

藉由包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的連接子與艾日布林的C-35胺連接。

【0112】在一些實施方式中，在連接子中的可切割肽部分切割後，pAB經歷自消融。在一些實施方式中，可切割肽部分包含胺基酸單元。在一些實施方式中，連接子包含胺基酸單元-pAB。在一些實施方式中，胺基酸單元為Val-Cit。在一些實施方式中，連接子包含Val-Cit-pAB（VCP）。在各個其他方面，ADC中的抗體部分經由連接子軛合至藥物部分，其中該連接子包含Mal-間隔子單元、可切割胺基酸單元和pAB。在一些實施方式中，間隔子單元包含PEG部分。在一些實施方式中，連接子包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB。

【0113】在一些實施方式中，抗體部分藉由包含馬來醯亞胺部分（Mal）、聚乙二醇（PEG）部分、纈胺酸瓜胺酸（Val-Cit或「vc」）和pAB的連接子與藥物部分軛合。在該等實施方式中，馬來醯亞胺部分將連接子藥物部分共價連接至抗體部分，且pAB充當自消融型間隔子單元。此類連接子可稱為「m-vc-pAB」連接子、「Mal-VCP」連接子、「Mal-$(PEG)_2$-VCP」連接子、或「Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB」連接子。在一些實施方式中，藥物部分係艾日布林。下面提供了Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的結構。Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB連接子的pAB連接至艾日布林上的C-35胺。



【0114】已經發現，包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的ADC顯示了所需性質的特定組合，特別是當與抗FRA抗體如MORAb-003或其抗原結合片段

配對時。該等功能特性也在PCT申請號PCT/US 2017/020529（公佈為WO 2017/151979）（其藉由引用以其整體併入本文）中提供的實例中進行了舉例說明。

【0115】在一些實施方式中，ADC包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林和抗體部分，該抗體部分包含內化抗FRA抗體或其保留靶向和內化在腫瘤細胞中的能力的抗原結合片段。在一些實施方式中，ADC包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林和靶向FRA表現型腫瘤細胞的內化抗FRA抗體或其內化抗原結合片段。在一些實施方式中，靶向FRA表現型腫瘤細胞的內化抗體或其內化抗原結合片段包含三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含胺基酸序列SEQ ID NO: 1（HCDR1），SEQ ID NO: 2（HCDR2），和SEQ ID NO: 3（HCDR3）；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義。在一些實施方式中，靶向FRA表現型腫瘤細胞的內化抗體或其內化抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，靶向FRA表現型腫瘤細胞的內化抗體或其內化抗原結合片段包含人IgG1重鏈恒定結構域及Ig κ輕鏈恒定結構域。

【0116】在一些實施方式中，ADC具有式I：

$$Ab\text{-}(L\text{-}D)_p \qquad (I)$$

其中：

(i) Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α（FRA）抗體或其內化抗原結合片段：三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 1（HCDR1）、SEQ ID NO: 2（HCDR2）、和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義；

(ii) D為艾日布林；

(iii) L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

(iv) *p*為1至20的整數。

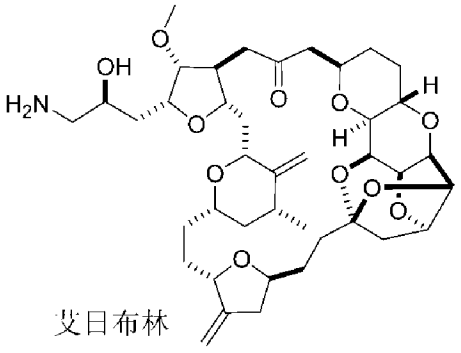
【0117】在一些實施方式中，內化抗體或其內化抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的輕鏈可變區。在一些實施方式中，內化抗體係MORAb-003。在一些實施方式中，*p*係1至8，或1至6。在一些實施方式中，*p*係2至8，或2至5。在一些實施方式中，*p*係3至4。在一些實施方式中，*p*係4。

藥物部分

【0118】本文所述ADC的藥物部分（D）係抗微管蛋白劑，例如艾日布林。

【0119】在一些實施方式中，藥物部分係艾日布林並且ADC的連接子藉由艾日布林上的C-35胺連接。

【0120】在各種實施方式中，用於連接至連接子和抗體部分的艾日布林的天然形式如下所示：



艾日布林

【0121】在某些實施方式中，藉由在合適的條件下使作為連接子的先質的中間體與艾日布林反應來製備ADC。在某些實施方式中，在艾日布林和/或該中間體或連接子上使用反應性基團。艾日布林和中間體之間的反應產物隨後在適當條件下與抗FRA抗體或抗原結合片段反應。可替代地，連接子或中間體可首先與抗體或衍生抗體反應，然後與艾日布林反應。

【0122】許多不同的反應可用於艾日布林和/或連接子與抗體部分的共價連接。這通常藉由抗體分子的一個或多個胺基酸殘基（例如半胱胺酸的巰基）的反應來實現。例如，非特異性共價連接可以使用碳二亞胺反應進行，以將化合物上的羧基（或胺基）基團連接至抗體部分上的胺基（或羧基）基團。另外，還可使用雙官能試劑（如二醛或亞胺酸酯）將化合物上的胺基基團連接至抗體部分上的胺基基團。希夫鹼（Schiff base）反應還可用於將藥物連接至結合劑。此方法涉及過碘酸鹽氧化含有二醇或羥基基團的藥物，由此形成醛，隨後使該醛與結合劑反應。連接經由用結合劑的胺基形成希夫鹼而發生。還可使用異硫氰酸酯作為偶合劑以用於將藥物共價連接至結合劑。其他技術為熟悉該項技術者已知且處於本揭露之範疇內。

藥物負載

【0123】藥物負載由*p*表示，且在本文中也稱為藥物與抗體比率（DAR）。藥物負載可在每一抗體部分1至20個藥物部分的範圍內。在一些實施方式中，*p*為1至20的整數。在一些實施方式中，*p*為1至10、1至9、1至8、1至7、1至6、1至5、

1至4、1至3或1至2的整數。在一些實施方式中，*p*為2至10、2至9、2至8、2至7、2至6、2至5、2至4或2至3的整數。在一些實施方式中，*p*為3至4的整數。在其他實施方式中，*p*為1、2、3、4、5或6，較佳的是3或4。

【0124】 藥物負載可受抗體部分上的連接位點數目限制。在一些實施方式中，ADC的連接子部分(L)經由抗體部分上的一個或多個胺基酸殘基上的化學活性基團連接至抗體部分。例如，連接子可經由游離胺基、亞胺基、羥基、硫醇或羧基基團連接至抗體部分（例如連接至N末端或C末端、連接至一個或多個離胺酸殘基的ε胺基基團、連接至一個或多個麩胺酸或天冬胺酸殘基的游離羧酸基團，或連接至一個或多個半胱胺酸殘基的硫氫基基團）。與連接子連接的位點可為抗體部分的胺基酸序列中的天然殘基，或其可例如藉由DNA重組技術（例如藉由將半胱胺酸殘基引入胺基酸序列中）或藉由蛋白質生物化學（例如藉由還原、pH調節或水解）引入抗體部分中。

【0125】 在一些實施方式中，可軛合於抗FRA抗體部分的藥物部分的數目受游離半胱胺酸殘基的數目限制。例如，在連接為半胱胺酸硫醇基團的情況下，抗FRA抗體可具有僅一個或數個半胱胺酸硫醇基團，或可具有僅一個或數個連接子可經由其連接的具有足夠反應性的硫醇基團。通常，抗體不含有許多可連接至藥物部分的游離反應性半胱胺酸硫醇基團。實際上，抗體中的大多數半胱胺酸硫醇殘基以二硫鍵存在。連接子-毒素與抗體的過量連接可藉由還原可供用於形成二硫橋的半胱胺酸殘基來使抗體去穩定。因此，最佳的藥物:抗體比率應當增加ADC的效能（藉由增加每個抗體所連接的藥物部分的數目），同時不會使抗體部分不穩定。在一些實施方式中，最佳比率可為約3-4。

【0126】 在一些實施方式中，藉由Mal部分連接至抗體部分的連接子提供約3-4的比率。在一些實施方式中，包含短間隔子單元（例如，短PEG間隔子單元如$(PEG)_2$）的連接子提供約3-4的比率。在一些實施方式中，包含肽可切割部分

的連接子提供約3-4的比率。在一些實施方式中，包含連接至抗FRA抗體如MORAb-003的Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB-艾日布林的ADC具有約3-4的比率。

【0127】在一些實施方式中，使抗體部分例如MORAb-003在軛合之前暴露於還原條件以便生成一個或多個游離半胱胺酸殘基。在一些實施方式中，可在部分或總體還原條件下用諸如二硫蘇糖醇（DTT）或三(2-羧乙基)膦（TCEP）等還原劑還原抗體以生成反應性半胱胺酸硫醇基團。在某些實施方式中，抗體可以經受變性條件以顯露諸如離胺酸或半胱胺酸的胺基酸殘基上的反應性親核基團。

【0128】在包含抗體部分和連接子部分的多個拷貝的反應混合物中，在超過一個親核基團與藥物-連接子中間體或連接子部分試劑反應、隨後與藥物部分試劑反應的情況下，所得產物可為ADC化合物的混合物，該混合物中分佈有連接至混合物中的抗體部分的各拷貝的一個或多個藥物部分。在一些實施方式中，由軛合反應得到的ADC混合物中的藥物負載在1至20個經連接的藥物部分/抗體部分的範圍內。藥物部分的平均數目/抗體部分（即平均藥物負載或平均*p*）可藉由此項技術中已知的任何常規方法，例如藉由質譜分析（例如逆相LC-MS）和/或高效液相層析（例如HIC-HPLC）來計算。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分藉由疏水相互作用層析法-高效液相層析法(HIC-HPLC)來測定。在一些實施方式中，由反相液相層析法-質譜法（LC-MS）確定藥物部分的平均數目/抗體部分。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約3至約4；約3.1至約3.9；約3.2至約3.8；約3.2至約3.7；約3.2至約3.6；約3.3至約3.8；或約3.3至約3.7。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約3.2至約3.8。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約3.8。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為3至4；3.1至3.9；3.2至3.8；3.2至3.7；3.2至3.6；3.3至3.8；或3.3至3.7。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為3.2至3.8。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為3.8。

【0129】 在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約3.5至約4.5；約3.6至約4.4；約3.7至約4.3；約3.7至約4.2；或約3.8至約4.2。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約3.6至約4.4。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為約4.0。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為3.5至4.5；3.6至4.4；3.7至4.3；3.7至4.2；或3.8至4.2。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為3.6至4.4。在一些實施方式中，藥物部分的平均數目/抗體部分為4.0。

【0130】 在各種實施方式中，關於每個單獨抗體部分或ADC混合物中藥物部分的平均數目所使用的術語「約」係指+/-10%。應當理解，在本揭露中，「約」的定義適用於對每個單獨抗體部分或ADC混合物中藥物部分平均數目的所有描述。

【0131】 具有特定DAR比率的各個ADC複合物或「種類」可在混合物中藉由質譜法鑒定出且藉由UPLC或HPLC（例如，疏水性相互作用層析法（HIC-HPLC））分離。在某些實施方式中，具有單一負載值的均質或接近均質的ADC可例如藉由電泳或層析法自軛合混合物分離。

【0132】 在一些實施方式中，ADC中（例如，在MORAb-202中）的藥物負載和/或平均藥物負載為約4。在一些實施方式中，約4的藥物負載和/或平均藥物負載提供有益特性。參見，例如，PCT/US2017/020529（公佈為WO 2017/151979），其藉由引用以其整體併入本文。

【0133】 在一些實施方式中，ADC具有式I：

$$Ab\text{-}(L\text{-}D)_p \qquad (I)$$

其中：

(i) Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其抗原結合片段：含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序

列的輕鏈可變區；

(ii) D為艾日布林；

(iii) L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

(iv) *p*為1至8的整數。

【0134】在一些實施方式中，ADC具有式I：

$Ab-(L-D)_p$ (I)

其中：

(i) Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其抗原結合片段：SEQ ID NO: 15的重鏈胺基酸序列和SEQ ID NO: 16的輕鏈胺基酸序列；

(ii) D為艾日布林；

(iii) L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

(iv) *p*為約4的整數。

治療用途

【0135】在各個實施方式中，本文揭露了使用所揭露的抗FRA ADC（例如，包括MORAb-003的六個CDR胺基酸序列的ADC，例如，MORAb-202，所述胺基酸序列連接到包括Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的連接子）治療受試者的障礙（例如，腫瘤障礙，例如，FRA表現型癌症）之方法。ADC可以單獨投與或與第二治療劑（例如，皮質類固醇，例如，地塞米松、強體松或甲潑尼龍）聯合（例如，同時或依次）投與，並且可以以任何藥學上可接受的配製物形式投與。特別地，本文揭露之方法提供了所揭露的抗FRA ADC用於治療患有FRA表現型癌症的受試者之用途，其中ADC的劑量基於受試者的體表面積（BSA）。在一些實施方式中，採用BSA給藥的治療方法可以降低需要用抗FRA ADC治療的受試者患間質性肺病（ILD）的風險。在一些實施方式中，本文揭露之方法提供所揭露的抗FRA ADC用於治療先前接受過至少一個全身性抗癌療法（例如，細胞毒性或靶向抗癌劑）

的受試者之用途。在一些實施方式中，本文揭露之方法提供了所揭露的抗FRA ADC用於治療患有轉移性癌症例如轉移性非小細胞肺癌的受試者之用途。在一些實施方式中，根據所揭露之方法治療的患有轉移性非小細胞肺癌的受試者沒有基因組改變。在一些實施方式中，患有轉移性FRA表現型癌症（例如，轉移性非小細胞肺癌）的受試者具有至少一個基因組改變（例如，至少一個未知或已知的基因組改變）。已知基因組改變的實例包括但不限於以下任一基因的基因組改變：*EGFR*、*ALK*、*PI3K*、*AKT*、*mTOR*、*RET*、*MET*、*BRAF*、*NTRK*、*ROS1*以及任何參與*RAS-MAPK*通路的基因。在一些實施方式中，患有轉移性FRA表現型癌症的受試者在任何上述基因中的至少一個中具有至少一個已知的基因組改變。如本文所使用，「基因組改變」係指基因組的任何變化，包括但不限於體細胞突變、拷貝數變異和基因融合。在一些實施方式中，本文揭露之方法提供了所揭露的抗FRA ADC用於治療患有難治性癌症的受試者之用途。如本文所使用，「難治性癌症」係對至少一個先前療法沒有反應，即無反應的癌症。在一些實施方式中，患有難治性癌症的受試者對靶向治療無反應，例如，特異性靶向以下基因或其變體中的任一個的治療：表皮生長因子受體（*EGFR*）、間變性淋巴瘤激酶（*ALK*）、v-raf小鼠肉瘤病毒癌基因同系物1（*BRAF*）、ret原癌基因（*RET*）、MET原癌基因、受體酪胺酸激酶（*MET*）、神經營養受體酪胺酸激酶（*NTRK*）和受體酪胺酸激酶（*ROS1*）。如本文所使用，「靶向治療」係靶向參與癌細胞生長和/或存活的某些基因和/或蛋白質的癌症治療。如本文所使用，術語「變體」用於指基因的任何天然存在的變體，包括但不限於剪接變體、等位基因變體、同種型和同源物（例如，旁系同源物或直系同源物）。與包含基因組改變的基因相反，基因的變體不與疾病或障礙例如癌症關聯或相關。在一些實施方式中，靶向治療特異性針對的任何一種上述基因（或其變體）可包含至少一個基因組改變。例如，靶向治療可能特異針對*NTRK1*中的突變，而另一種靶向治療可能特異針對

*NTRK2*中的突變。

【0136】在一些實施方式中，患有難治性癌症的受試者對基於鉑的治療（例如，鉑雙藥化療）和/或基於免疫療法的治療（例如，免疫檢查點抑制劑，例如，PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑）無反應。在一些實施方式中，患有難治性癌症的受試者對鉑雙藥化療和免疫檢查點抑制劑（例如PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑）的治療無反應，其中鉑雙藥化療和免疫檢查點抑制劑同時或依次投與。在各種實施方式中，患有難治性癌症的受試者對不超過3種先前的全身療法無反應，例如，不超過2種先前的全身療法。在一些實施方式中，患有難治性癌症的受試者對不超過1種先前的化療無反應。

【0137】在各種實施方式中，可針對毒性以及功效指標評估ADC治療功效且作出相應地調整。功效指標包括但不限於客觀緩解率（ORR）。ORR可以在治療後的給定時間段後測量，例如，在治療開始後24週時或之後。ORR可以根據RECIST，例如RECIST 1.1，基於腫瘤評估來確定。如本文所使用，「RECIST」係指實性瘤緩解評估標準（RECIST），這係一套標準化指南，用於衡量癌症患者對治療的反應程度（Therass等人 (2000) *J Natl Cancer Inst.[國家癌症研究所雜誌]* 92:205-16）。如本文所使用，「RECIST 1.1」係指RECIST 1.1版，其中指南相對於RECIST的早期版本進行了修訂和更新（Eisenhauer等人 (2009) *Eur J Cancer.*[歐洲癌症雜誌] 45:228-47）。

【0138】在一些實施方式中，本文揭露的用於治療FRA表現型癌症之方法包括向有需要的受試者投與治療有效量的本文揭露的具有式 (I) 的ADC，例如，MORAb-202，其中按基於受試者體表面積（BSA）的劑量向受試者投與ADC。

【0139】在一些實施方式中，本文揭露的用於降低正在針對FRA表現型癌症進行治療的受試者的ILD風險之方法包括向該受試者投與如本文揭露的具有式 (I) 的ADC，例如MORAb-202，其中ADC係以基於受試者的BSA的劑量投與給

受試者。

【0140】 在一些實施方式中，ADC以8 mg至50 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以8 mg至44 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以11 mg至44 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以8 mg至10 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，劑量係5-75 mg、10-60 mg、15-45 mg、或20-40 mg、或25-35 mg/平方米（m^2）受試者BSA。在一些實施方式中，ADC以33 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以25 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以17 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以15 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以10 mg/平方米（m^2）受試者BSA的劑量投與。在一些實施方式中，ADC以8 mg/平方米（m^2）受試者的BSA劑量投與。可以每週一次、每兩週一次或每三週一次投與該等劑量中的任何一種。

【0141】 BSA可以使用本領域已知的任何可接受之方法來計算。用於計算受試者體表面積（BSA）的式包含，例如，Dubois和Dubois式（或其任何變型）（Dubois D, Dubois EF. (1916) Arch Intern Med.[內科醫學檔案] 1916; 17:863-871）、Mosteller式（或其任何變型）（Mosteller RD. (1987) N Engl J Med.[新英格蘭醫學期刊] 22;317(17):1098）或Haycock式（Haycock GB等人 (1978) J Pediatr.[小兒科期刊] 7月;93(1):62-6）。下面提供了用於計算BSA的示例性式：

(II) $BSA\ (m^2) = 0.20247 \times 身高\ (m)^{0.725} \times 體重\ (kg)^{0.425}$（DuBois和DuBois）；

(III) $BSA\ (m^2) = 0.007184 \times 身高\ (cm)^{0.725} \times 體重\ (kg)^{0.425}$（variation of Dubois和Dubois）；

(IV) $BSA\ (m^2) = ([身高\ (cm) \times 體重\ (kg)]/3600)^{1/2}$（Mosteller）；

或

(V)　BSA (m^2) = 0.024265 × 身高 (cm)$^{0.3964}$ × BW (kg)$^{0.5378}$ （Haycock）。

【0142】 在一些實施方式中，要投與於受試者的ADC的實際劑量可以如下所示計算：

(VI)　預定劑量(mg/m^2) × 體表面積(BSA) (m^2) = 實際劑量(mg)

如本文所使用，「預定劑量」係指選自上文提供的有待投與於受試者的劑量範圍（例如8 mg至50 mg）的劑量。例如，ADC可以33 mg/m^2的預定劑量投與給具有1.8平方米（m^2）的示例性BSA的受試者，如使用160 cm的身高和80 kg的BW的假設值藉由上述式III計算的。在這個特定的實例中，根據上面提供的式VI，投與給受試者的ADC的量或實際劑量係60.5 mg。

【0143】 在一些實施方式中，可以在每個治療週期的第一天，使用在攝入時測量的受試者身高和在每個治療週期的第一天或之前（例如，在每個治療週期的第一天之前的兩天）測量的受試者體重，重新計算治療劑量。

【0144】 在一些實施方式中，每週、每兩週、每三週、每月或之間的任何時間段投與ADC。在一些實施方式中，ADC每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC可以以21天的週期投與。每三週一次或21天週期的治療週期也可稱為「Q3W」。在一些實施方式中，ADC每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC可以以14天的週期投與。每兩週一次或14天週期的治療週期也可稱為「Q2W」。在一些實施方式中，ADC每週投與一次。在一些實施方式中，ADC可以以7天的週期投與。每週一次或7天週期的治療週期也可稱為「QW」。

【0145】 在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^2至50 mg/m^2的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^2至50 mg/m^2的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^2至50 mg/m^2的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以33 mg/m^2的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以33 mg/m^2的BSA依賴性劑量每兩週

投與一次。在一些實施方式中，ADC以33 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以17 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以17 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以17 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以15 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以15 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以15 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每三週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每兩週投與一次。在一些實施方式中，ADC以8 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量每週投與一次。

【0146】不受理論的束縛，本文揭露的基於BSA的給藥可以降低暴露水平，例如，在投與所揭露的ADC時在具有較高體重（BW）的受試者中，這可以幫助降低ILD風險。不受理論的束縛，與具有較低體重的受試者相比，基於BW的給藥可能導致體重在上四分位數中的受試者的暴露更高。可以減少治療的受試者的總劑量和暴露負擔的其他示例性給藥方案包括使用具有最大總劑量上限或調整的理想體重（AIBW）的BW進行給藥。在一些實施方式中，基於BSA的給藥可能是較佳的，因為它易於使用、對從業者更熟悉並且減少了產生給藥錯誤的可能性。

【0147】在一些實施方式中，用本文揭露的抗FRA ADC治療的受試者具有在體重的上四分位數中的體重值。在一些實施方式中，用本文揭露的抗FRA ADC治療的受試者具有至少80 kg的體重。

【0148】在一些實施方式中，與其中按基於體重（BW）的劑量投與ADC的治療相比，在按基於BSA的劑量投與ADC後，用本文揭露的抗FRA ADC治療的受試者的ILD風險降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。在一些實施方式中，以0.5至2 mg/千克受試者體重（BW）的劑量，例如，以0.9 mg至1.2 mg/千克BW的劑量投與對比治療。例如，在一些實施方式中，可以以0.9 mg/千克受試者BW的劑量投與對比治療，這與33 mg/平方米受試者BSA的劑量相當。在一些實施方式中，對於示例性BW為80 kg的受試者，以0.9 mg/kg的基於BW的劑量投與ADC將導致72 mg的實際劑量；相比之下，以33 mg/m^{2}的基於BSA的劑量向同一受試者投與ADC將導致59.4 mg的實際劑量。

【0149】在一些實施方式中，本文揭露之方法還可包括投與一種或多種另外的治療劑，例如一種或多種另外的腫瘤劑。在一些實施方式中，另外的藥劑包括皮質類固醇。不受理論的束縛，假設ILD的潛在機制可能涉及本文揭露的抗FRA ADC與炎症前肺微環境中的肺巨噬細胞之間的FRA非依賴性相互作用。「FRA非依賴性相互作用」係指並非由識別和結合細胞上的FRA抗原引起的抗FRA ADC與細胞之間的相互作用，例如，結合。這種相互作用可能導致受試者的肺組織內細胞介素的誘導。此外，不受理論的束縛，在抗FRA ADC內化到巨噬細胞中之後，游離艾日布林可以釋放到受試者的肺組織中。不受理論的束縛，由於本文揭露的ADC的旁觀者效應，游離艾日布林釋放到肺組織中可能導致組織損傷。因此，免疫介導的機制可能會推動ILD的發展。不受理論的束縛，由於皮質類固醇的免疫調節和抗炎作用，投與皮質類固醇可以減輕症狀或完全預防

ILD的發展。

【0150】在一些實施方式中，皮質類固醇可以預防性投與。如本文所使用，「預防性投與」係指在受試者具有或發展ILD症狀之前向受試者投與治療，例如皮質類固醇。在一些實施方式中，皮質類固醇與ADC同時或依次投與。在一些實施方式中，在投與ADC之前或之後投與皮質類固醇。在一些實施方式中，皮質類固醇係地塞米松。在一些實施方式中，皮質類固醇係強體松。在一些實施方式中，皮質類固醇係甲潑尼龍。在一些實施方式中，皮質類固醇（例如，地塞米松、強體松或甲潑尼龍）可以口服或靜脈內投與。在一些實施方式中，當口服投與皮質類固醇（例如地塞米松或強體松）時，它可以以1-10 mg，例如0.5-2 mg，例如2-5 mg，例如0.5 mg、1 mg、2 mg或4 mg的量投與。在一些實施方式中，地塞米松以確定為治療有效的劑量投與，例如，以4 mg的地塞米松。在一些實施方式中，地塞米松每天至少投與一次，例如，每天投與兩次。在一些實施方案中，在用ADC治療之前或開始時，投與地塞米松數天（例如，1、2、3、4、5或更多天）。在一些實施方式中，在用ADC治療開始時投與地塞米松至少三天。在一些實施方式中，口服投與地塞米松。在一些實施方式中，強體松以確定為治療有效的劑量投與，例如，以0.5 mg、1 mg或2 mg強體松。在一些實施方式中，強體松以0.5 mg強體松投與。在一些實施方式中，強體松以1 mg強體松投與。在一些實施方式中，強體松以2 mg強體松投與。在一些實施方式中，強體松每天投與至少一次。在一些實施方案中，在用ADC治療之前或開始時，投與強體松數天（例如，10、11、12、13、14或更多天）。在一些實施方式中，在用ADC治療開始之前投與強體松至少14天。在一些實施方式中，口服投與強體松。在一些實施方式中，當皮質類固醇（例如，甲潑尼龍）被靜脈內投與時，其可以按300-1200 mg（例如，400-1100 mg，例如，500-1000 mg，例如，500 mg、750 mg或1000 mg）的量投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以30-130 mg，例如40-125 mg的量投與。

在一些實施方式中，甲潑尼龍以1 mg/kg受試者體重投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以2 mg/kg受試者體重投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍經靜脈內投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍經口服投與。在一些實施方式中，當口服投與甲潑尼龍時，其可以以5-100 mg，例如5-90 mg，例如5-80 mg，例如10-80 mg，例如10 mg-70 mg，例如10-60 mg的量投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以0.5-1.5 mg/kg受試者體重口服投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以0.5 mg/kg受試者體重口服投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以1 mg/kg受試者體重口服投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍以1.5 mg/kg受試者體重口服投與。在一些實施方式中，甲潑尼龍每天投與至少一次。在一些實施方案中，在用ADC治療之前或開始時，投與甲潑尼龍數天（例如，1、2、3、4、5或更多天）。在一些實施方式中，在用ADC治療開始之前投與甲潑尼龍至少三天。

【0151】 本揭露之方法可以應用於需要治療的人受試者，例如患有癌症例如FRA表現型癌症的受試者。在一些實施方式中，出於獸醫目的或作為人疾病的動物模型，本文揭露之方法可應用於患有FRA表現型癌症的非人哺乳動物。就後者而言，這類動物模型可用於評估所揭露之方法的治療功效（例如測試劑量及投與時程）。

【0152】 本文揭露的ADC可以藉由任何合適的投與途徑投與至受試者以產生治療效果。在一些實施方式中，ADC被靜脈內投與於受試者。

【0153】 在一些實施方式中，本揭露之特徵在於一種治療FRA表現型癌症之方法。該方法可用於治療任何患有FRA表現型癌症的人或非人哺乳動物受試者，例如，微管蛋白的破壞提供治療益處的那些受試者。用於鑒定患有FRA表現型癌症的受試者之方法係本領域已知的並且可以用於鑒定適合用所揭露的ADC治療的受試者。FRA表現型癌症可以是原發性或轉移性FRA表現型癌症，或對基於鉑的療法有抗性的FRA表現型癌症，例如，鉑抗性癌症。FRA表現型癌症的非

限制性實例包括胃癌、卵巢癌（例如，漿液性卵巢癌、透明細胞卵巢癌或鉑抗性卵巢癌）、肺癌（例如，非小細胞肺癌，例如，轉移性非小細胞肺癌）、肺類癌、大腸直腸癌、乳癌（例如三陰性乳癌或激素受體（HR）陽性且低HER2乳癌）、子宮內膜癌（例如漿液性子宮內膜癌）、腹膜癌（例如，原發性腹膜癌）、輸卵管癌、胰臟癌、腎癌（例如，腎細胞癌）、子宮頸癌、食道癌和骨肉瘤。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係卵巢癌，例如，鉑抗性卵巢癌。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係乳癌，例如三陰性乳癌（TNBC）。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係非小細胞肺癌（NSCLC），例如轉移性非小細胞肺癌。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係子宮內膜癌。

【0154】 在一些實施方式中，本揭露之特徵在於一種降低患有FRA表現型癌症的受試者的ILD風險之方法，其中該受試者需要治療。出於降低ILD風險的目的，該方法可用於患有FRA表現型癌症的任何人或非人哺乳動物受試者。FRA表現型癌症可以是原發性或轉移性FRA表現型癌症，或對基於鉑的療法有抗性的FRA表現型癌症，例如，鉑抗性癌症。FRA表現型癌症的非限制性實例包括胃癌、卵巢癌（例如，漿液性卵巢癌、透明細胞卵巢癌或鉑抗性卵巢癌）、肺癌（例如，非小細胞肺癌，例如，轉移性非小細胞肺癌）、肺類癌、大腸直腸癌、乳癌（例如三陰性乳癌或激素受體（HR）陽性且低HER2乳癌）、子宮內膜癌（例如漿液性子宮內膜癌）、腹膜癌（例如，原發性腹膜癌）、輸卵管癌、胰臟癌、腎癌（例如，腎細胞癌）、子宮頸癌、食道癌和骨肉瘤。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係卵巢癌，例如，鉑抗性卵巢癌。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係乳癌，例如三陰性乳癌（TNBC）。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係非小細胞肺癌（NSCLC），例如轉移性非小細胞肺癌。在一些實施方式中，FRA表現型癌症係子宮內膜癌。

【0155】 在各種實施方式中，本文揭露之方法，例如，使用抗FRA ADC例

如MORAb-202的基於BSA的給藥，例如，以8至50 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量，用於治療卵巢癌、鉑抗性卵巢癌、乳癌、三陰性乳癌、非小細胞肺癌或子宮內膜癌。在一些實施方式中，本文揭露之方法用於治療原發性腹膜癌或輸卵管癌。在一些實施方式中，每三週（Q3W）投與一次的33 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量用於治療鉑抗性卵巢癌（PROC）。在一些實施方式中，Q3W投與的25 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量用於治療PROC。在一些實施方式中，Q3W投與的17 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量用於治療PROC。在一些實施方式中，每兩週投與一次（Q2W）的15 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量用於治療PROC。在一些實施方式中，每週投與一次（QW）的8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量用於治療PROC。在一些實施方式中，PROC係漿液性卵巢癌。在一些實施方式中，PROC係高級別漿液性卵巢癌。在一些實施方式中，33 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療原發性腹膜癌。在一些實施方式中，25 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療原發性腹膜癌。在一些實施方式中，17 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療原發性腹膜癌。在一些實施方式中，15 mg/m^2 Q2W的基於BSA的劑量用於治療原發性腹膜癌。在一些實施方式中，8 mg/m^{2}至10 mg/m^2 QW的基於BSA的劑量用於治療原發性腹膜癌。在一些實施方式中，33 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療輸卵管癌。在一些實施方式中，25 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療輸卵管癌。在一些實施方式中，17 mg/m^2 Q3W的基於BSA的劑量用於治療輸卵管癌。在一些實施方式中，15 mg/m^2 Q2W的基於BSA的劑量用於治療輸卵管癌。在一些實施方式中，8 mg/m^{2}至10 mg/m^2 QW的基於BSA的劑量用於治療輸卵管癌。在一些實施方式中，根據本文揭露之方法治療的受試者患有在接受基於鉑的療法的六個月內復發的癌症。

【0156】 在一些實施方式中，經歷治療相關不良事件（TRAE）的受試者可以隨後被降低劑量水平的MORAb-202。在一些實施方式中，被投與33 mg/m^{2}的

基於BSA的劑量並且經歷TRAE的受試者可以隨後被投與25 mg/m^{2}的降低劑量。在一些實施方式中，被投與25 mg/m^{2}的基於BSA的劑量並且經歷TRAE的受試者可以隨後被投與17 mg/m^{2}的降低劑量。在一些實施方式中，被投與25 mg/m^{2}的基於BSA的劑量並且經歷TRAE的受試者可以隨後被投與15 mg/m^{2}的降低劑量。在一些實施方式中，被投與25 mg/m^{2}的基於BSA的劑量並且經歷TRAE的受試者可以隨後被投與8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的降低劑量。在一些實施方式中，被投與15 mg/m^{2}的基於BSA的劑量並且經歷TRAE的受試者可以隨後被投與8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的降低劑量。在一些實施方式中，TRAE根據NCI CTCAE v5評估並分配特定等級水平。如本文所使用，NCI CTCAE v5係指美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準（National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events）的第5版，這係一種用於不良事件報告的描述性術語，其中為每個不良事件術語提供了分級（嚴重程度）量表。在一些實施方式中，TRAE係1級或更高級別（例如2、3或4級）的輸注相關反應。在一些實施方式中，TRAE係1級或更高級別（例如，2、3、4級）的間質性肺病（ILD）或肺炎。在一些實施方式中，TRAE係受試者血液樣本中3級或4級或等於或低於1000個細胞/μl的中性粒細胞計數的減少。在一些實施方式中，TRAE係3級或更高級別的發熱性中性粒細胞減少症。在一些實施方式中，TRAE係受試者血液樣本中2級或更高級別或等於或低於75,000個細胞/μl的血小板計數的減少。在一些實施方式中，TRAE係3級或更高級別的任何有症狀或無症狀的實驗室結果。在一些實施方式中，TRAE係3級或更高級別的任何非血液學毒性。

【0157】 在一些實施方式中，本文揭露之方法，例如，使用抗FRA ADC如MORAb-202的基於BSA的給藥，例如，以8至50 mg/m^{2}的BSA依賴性劑量，降低ILD的風險。

【0158】 在開始治療之前，可以藉由某些臨床標準對受試者進行評估，以

鑒定那些可能處於嚴重呼吸系統併發症高風險中的受試者。如果確定受試者可能處於嚴重呼吸道併發症高風險中，則可以將受試者排除在本文揭露之方法的治療之外。在一些實施方式中，根據前述方法治療的受試者在治療前藉由肺功能測試（PFT）進行評估。在一些實施方式中，藉由PFT評估並隨後接受治療的受試者不具有以下一種或多種結果：FEV1/FVC比率小於0.7，FEV1（第一秒用力呼氣量）小於80%，FVC（用力肺活量）小於80%，或DLCO（肺一氧化碳彌散量）小於80%。在一些實施方式中，根據前述方法治療的受試者在治療開始時不具有以下中的一項或多項：間質性肺病（ILD）和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有臨床意義的肺部特異性疾病、胸膜積水、心包滲液、先前肺切除術、過去2年內胸部放療史、自體免疫疾病伴肺部受累、結締組織障礙伴肺部受累或炎症性障礙伴肺部受累。示例性具有臨床意義的肺部特異性疾病包括但不限於任何潛在的肺部障礙（例如肺栓塞）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、限制性肺病或任何其他肺部特異性炎症性疾病或病症。

【0159】 在一些實施方式中，根據前述方法治療的受試者不具有以下一項或多項：針對FRA表現型癌症的超過三個先前療法的病史，高中性粒細胞比淋巴細胞比率，或治療開始時血清白蛋白水平低於3 g/dL。如本文所使用，「高中性粒細胞比淋巴細胞比率」係指受試者血液樣本中的中性粒細胞比淋巴細胞的比率或「中性粒細胞比淋巴細胞比率」（NLR），其相對於比較群體（例如，一般人群中的一組成年人或一組患有FRA表現型癌症的受試者）的平均NLR更高。在一些實施方式中，高NLR可以是至少3、至少4、至少5、至少6、至少7、至少8或至少9。可以使用本領域已知的任何方法來計算NLR。例如，可以藉由將中性粒細胞數量除以淋巴細胞數量來計算NLR。中性粒細胞的數量和淋巴細胞的數量可以從受試者的外周血液樣本中測量。可以使用中性粒細胞和/或淋巴細胞的絕對細胞計數，或使用中性粒細胞和/或淋巴細胞的相對百分比來計算NLR。

藥物組成物和配製物

【0160】 可將用於實施前述方法的ADC配製成適合投與於受試者，例如人受試者的藥物組成物。在一些實施方式中，藥物組成物包含ADC和適用於所需遞送方法的藥學上可接受的載劑。合適的載劑包括任何材料，當與本文揭露的ADC組合時，允許ADC保留其抗腫瘤功能並且通常不與受試者的免疫系統反應。藥學上可接受的載劑可以包括生理上相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣劑、抗細菌劑和抗真菌劑、等張劑和吸收延遲劑等。藥學上可接受的載劑的實例包括水、生理鹽水、磷酸鹽緩衝生理鹽水、右旋糖、甘油、乙醇、甲磺酸鹽及其類似物以及其組合中的一種或多種。在一些實施方式中，配製物包括一種或多種等滲劑，例如糖，多元醇例如甘露醇、山梨糖醇或氯化鈉。藥學上可接受的載劑可包含極少量的輔助物質，如潤濕劑或乳化劑、防腐劑或緩衝液，這類輔助物質增強ADC的保存期限或有效性。

【0161】 本文所描述的藥物組成物可呈多種形式。該等形式包括例如液體、半固體和固體劑型，如液體溶液（例如，可注射溶液和可輸注溶液）、分散液或懸浮液、片劑、丸劑、粉末劑、脂質體和栓劑。較佳形式視預期投與模式及治療性應用而定。

【0162】 藥物組成物可溶解且經由能夠將組成物遞送至腫瘤部位的任何途徑投與。潛在有效的投與途徑包括但不限於靜脈內、腸胃外、腹膜內、肌內、瘤內、真皮內、器官內、正位等。藥物組成物可凍乾且以無菌粉末形式儲存在較佳的是真空下，且隨後在注射之前於抑菌水（含有例如苯甲醇防腐劑）或無菌水中重構。投與可為全身或局部的。藥物組成物可包含ADC或其藥學上可接受的鹽（例如甲磺酸鹽）。藥物組成物可進一步包含皮質類固醇，例如地塞米松、強體松或甲潑尼龍。可替代地，在一些實施方式中，皮質類固醇可以在分開的包裝中提供。

【0163】 在各種實施方式中，用於本文所描述的治療性應用的套組（kit）處於本揭露之範疇內。此類套組可包含本文揭露的ADC和載劑、包裝或容器。載劑、包裝或容器可以被分隔以容納一個或多個容器，例如小瓶、試管等，該一個或多個容器中的每個包含以下：待用於本文所揭露之方法中的獨立要素中之一和/或含有使用說明的標籤或插頁，例如本文所述之用途。載劑、包裝或容器還可以包括用於皮質類固醇的隔室。

【0164】 套組可以進一步包含與其相聯的一個或多個其他容器，該一個或多個其他容器包含自商業及使用者觀點看合乎需要的材料，包括緩衝液、稀釋劑、過濾劑、針、注射器；列舉內容物和/或使用說明書的載架、封裝、容器、小瓶和/或套管標籤；及具有使用說明書的藥品說明書。

【0165】 標籤可存在於容器上或容器中以指示組成物用於特定療法或非治療性應用，如預後、預防、診斷或實驗室應用。標籤還可指示關於體內或體外用途（如本文所述之用途）的指導。在包括在套組中或套組上的一個或多個插頁或一個或多個標籤上還可包括指導和/或其他資訊。標籤可處於容器上或與容器相聯。當將形成標籤的字母、數字或其他字元模製或蝕刻至容器自身中時，標籤可處於容器上。當標籤存在於還固持容器的接受器或載架內時，標籤可例如以包裝插頁形式與容器相聯。標籤可指示組成物用於診斷或治療如本文所描述的癌症的病況。

【0166】 對於熟悉該項技術者將顯而易見的是，在不脫離本文揭露的發明或實施方式的範圍的情況下，本文所述本發明之方法係明顯的，並且可以使用適當的等價方案對其進行其他適當的修改和改編。現在已經詳細描述了本發明，藉由參考以下實例將更清楚地理解它們，該等實例僅出於說明的目的而被包括，並且不旨在具有限制性。

實例1

1.1 PROC受試者中ORR的劑量反應關係

【0167】 MORAb-202以0.3至1.2 mg/kg的基於體重（BW）的劑量範圍向患有鉑抗性卵巢癌（PROC）的受試者（N = 58）投與。所有劑量均以Q3W投與。進行了劑量反應評估，以計算該劑量範圍內劑量與客觀緩解率（ORR）之間的關係。

1.2 跨腫瘤類型時ILD的劑量反應關係

【0168】 在0.3至1.2 mg/kg的基於體重（BW）的劑量範圍內，對患有PROC、子宮內膜癌（EC）、三陰性乳癌（TNBC）和非小細胞肺癌（NSCLC）的受試者（N=82）投與MORAb-202。所有劑量均以Q3W投與。進行了劑量反應評估，以計算該劑量範圍內劑量與ILD率之間的關係。

1.2.1 結果

【0169】 進行臨床藥理學評估以評估MORAb-202與客觀緩解率（ORR）或ILD之間的劑量關係。使用邏輯回歸分析計算劑量反應關係。該等分析的結果列於下表11和12中。

[表11]. PROC中ORR的劑量反應

基於BW的劑量	0.3 mg/kg, N = 1	0.45 mg/kg, N = 3	0.68 mg/kg, N = 2	0.9 mg/kg, N = 28	1.2 mg/kg, N = 24
ORR, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	9 (32.1)	13 (54.2)

[表12]. 跨腫瘤類型時ILD的劑量反應

基於BW的劑量	0.3 mg/kg, N = 3	0.45 mg/kg, N = 3	0.68 mg/kg, N = 6	0.9 mg/kg, N = 46	1.2 mg/kg, N = 24
ILD, N (%)	0 (0)	0 (0)	1 (16.7)	9 (37.0)	13 (58.3)

【0170】 在患有PROC的受試者中，在0.68至1.2 mg/kg的劑量範圍內，MORAb-202和ORR之間存在劑量反應關係。同樣，在跨腫瘤類型（PROC、EC、TNBC、NSCLC）的受試者中，在0.68至1.2 mg/kg的劑量範圍內，MORAb-202和

ILD之間存在劑量反應關係。1.2 mg/kg的最高劑量在患有PROC的受試者中具有最高的ORR，並且在跨腫瘤類型的受試者中具有最高的ILD率。下一個較低劑量0.9 mg/kg對應於兩個受試者組中較低的ORR和ILD率。鑒於0.9 mg/kg的劑量具有較低的ILD率，同時仍提供具有治療意義的益處（即ORR > 30%），因此選擇它作為後續模擬實驗的起始劑量。

1.2.2 PROC受試者中ORR的暴露-反應（E-R）分析

【0171】跨劑量範圍為0.3至1.2 mg/kg Q3W對PROC受試者（N=58）進行了E-R功效（ORR）分析。跨劑量範圍，在PROC中，二十一名受試者有PR（部分緩解），2名受試者有CR（完全緩解），ORR為39.7%（23/58）。暴露（AUC）係多變數分析中客觀緩解概率的唯一重要預測因子（如圖1所示）。年齡、體重、非高級漿液性OC（相對於高級漿液性OC）、ECOG-PS（1相比於0）和擴張（相比於劑量遞增）不是客觀緩解（OR）的重要預測因子。考慮到線性PK和當前劑量範圍內OR不飽和，預計高於1.2 mg/kg Q3W的更高劑量會導致更高的OR概率。根據E-R分析的結果，預計在0.68至1.2 mg/kg的劑量範圍內具有臨床上有意義的功效。然而，如第1.2.3節所述，觀察到對ILD的重疊AUC依賴性。

1.2.3 PROC和跨所有腫瘤類型的受試者中ILD的暴露-反應（E-R）分析

【0172】使用來自劑量範圍為0.3至1.2 mg/kg Q3W的PROC受試者以及劑量範圍為0.9至1.2 mg/kg Q3W的跨腫瘤類型（PROC、EC、TNBC和NSCLC）的受試者的數據對ILD進行E-R分析（總共N=96）。跨受試者組和劑量範圍，四十八名受試者具有經專家審查確定的ILD，ILD發生率為50%（48/96）。AUC和年齡係多變數分析中的重要預測因子，較高的AUC和較高的年齡都預示著較高的ILD概率。體重、白蛋白、ECOG-PS（1相比於0）、研究和腫瘤類型（OC對其他）不是重要的預測因子。AUC的ILD概率係在中位年齡（60歲）時預測的，並與每個暴露四分位數觀察到的ILD率一起繪製（如圖2所示）。

1.3 給藥方案模擬

【0173】模擬了不同的給藥方案以選擇MORAb-202的劑量，該劑量將在保持高ORR的同時將ILD率降至最低。使用表13中所示的MORAb-202群體藥物動力學（PPK）模型進行隨機模擬，以預測不同給藥方案的AUC和$C_{最大}$。發現MORAb-202暴露與劑量成比例，PK由具有零級IV輸注和一級清除的2室模型描述。BW和血清白蛋白係CL（總清除率）的顯著協變數以及BW係分佈容積的顯著協變數。模擬了五種給藥方案：1) 63 mg的平穩劑量；2) 0.9 mg/kg的基於BW的劑量；3) 0.9 mg/kg的基於BW的劑量，最大總劑量上限為70 mg；4) 1.0 mg/kg的基於調整的理想體重（AIBW）的劑量；和5) 33 mg/m^{2}的基於BSA的劑量（相當於0.9 mg/kg的基於BW的劑量）。在Q3W治療週期中模擬所有給藥方案。

[表13].最終PPK模型的MORAb-202參數估計

參數	估計值	%RSE	95% CI
CL (L/hr)	0.01595	3.03	0.01500-0.01689
V1 (L)	2.482	1.75	2.397-2.567
Q (L/hr)	0.008039	4.66	0.007304-0.008773
V2 (L)	1.875	8.35	1.568-2.183
CL的BW(指數)	0.534	23.1	0.2919-0.7761
V1的BW(指數)	0.559	14.5	0.4006-0.7173
CL的白蛋白(指數)	-0.7834	36.6	-1.346- -0.2212
個體間變異性			
CL (CV%)	26.7	8.11	22.0-30.6
V1 (CV%)	15.5	6.83	13.2-17.4
V2 (CV%)	59.3	13.5	40.7-73.3
R CL-V1	0.577	10.9	0.468-0.636
殘差			
比例 (CV%)	13.7	3.58	12.8-14.7
累積 (SD, ug/mL)	0.0992	24.2	0.0521-0.1463

Eta 縮減 (%): ETA_CL: 2.3%; ETA_V1: 7.7%; ETA_V2: 20.6%; EPS 縮減 (%): 9.2%

%RSE = 估計值的相對標準誤差百分比

1.3.1 結果

【0174】模擬結果如圖3所示。與處於最低BW四分位數的受試者相比，基於平穩劑量的給藥預計會導致最高BW四分位數受試者的AUC中值降低27%。與處於最低BW四分位數的受試者相比，基於BW的給藥預計會導致最高BW四分位數受試者的AUC中值升高28%。預計給藥方案（例如將基於BW的劑量限制在70 mg、使用基於AIBW的劑量或使用基於BSA的劑量）會產生獨立於體重的AUC，從而降低體重較高受試者的MORAb-202暴露水平。表6提供了臨床評估的基於BW的劑量範圍（在第1.1和1.2節中描述）和等效的基於BSA的劑量的AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD的預測。預計基於BSA的劑量33 mg/m^{2}可提供與基於BW的劑量0.9 mg/kg相似的中值暴露水平。預計基於BSA的劑量25 mg/m^{2}可提供與基於BW的劑量0.68 mg/kg相似的中值暴露水平，同時仍提供潛在的治療益處，預測的ORR為約24%。

[表14]. MORAb-202在基於體重的劑量和等效的基於體表面積的劑量下的預測AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD

給藥方案	劑量	AUC（μg*h/mL）中值（90% PI）	$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）	ORR（90% PI）	ILD（90% PI）
基於體重的給藥	1.2 mg/kg	4750（2930，7590）	32.1（24，43.7）	0.666（0.313，0.952）	0.768（0.34，0.973）
	0.9 mg/kg	3560（2200，5690）	24.1（18，32.7）	0.432（0.201，0.811）	0.547（0.21，0.88）
	0.68 mg/kg	2690（1660，4300）	18.2（13.6，24.7）	0.273（0.14，0.581）	0.367（0.138，0.722）
	0.45 mg/kg	1780（1100，2850）	12（8.98，16.4）	0.152（0.0935，0.299）	0.213（0.0812，0.469）
基於體表	44	4400（2690，	29.8（22.6，	0.601（0.273，	0.704（0.315，

面積的給藥	mg/m^2	6860）	39.5）	0.917）	0.956）
	33 mg/m^2	3310（2020，5150）	22.4（17，29.5）	0.383（0.179，0.734）	0.49（0.193，0.844）
	25 mg/m^2	2500（1530，3900）	16.9（12.8，22.3）	0.244（0.128，0.5）	0.332（0.129，0.665）
	17 mg/m^2	1660（1010，2570）	11.2（8.42，14.8）	0.14（0.0874，0.254）	0.194（0.0779，0.415）

AUC = 曲線下面積；$C_{最大}$ = 投與後血液中MORAb-202的最高濃度；ORR = 客觀緩解率；ILD = 間質性肺病；PI = 預測區間。

基於模擬的值（每個給藥方案中N = 1000/劑量）。

1.4 基於BSA的給藥和基於BW的給藥的比較

【0175】 基於對所評估的基於BW的劑量的臨床藥理學評估（在第1.1節和第1.2節中描述）和不同給藥方案的模擬結果（在第1.3節中描述），選擇了33 mg/m^2（Q3W）的基於BSA的劑量，這一選擇基於模擬分析的結果，該結果表明，該劑量將降低ILD率，同時保持具有治療意義的益處（即，ORR > 30%）。進行了另外的模擬以比較基於BSA的劑量33 mg/m^{2}與基於BW的劑量0.9 mg/kg的預測臨床結局。所有模擬比較均基於Q3W治療週期。

1.41. 結果

【0176】 在基於BSA的劑量為33 mg/m^{2}時，隨著時間的推移，MORAb-202的預測中值濃度被發現與基於BW的劑量為0.9 mg/kg時在同一時間內MORAb-202的中值濃度相似（圖4）。跨體重四分位數的AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD預測對於兩種給藥方案也相似（表15）。值得注意的是，與基於BW的劑量0.9 mg/kg相比，基於BSA的33 mg/m^{2}預計會跨BW四分位數在受試者中更均勻地調節MORAb-202的暴露水平。基於BSA的給藥方法在較低BW四分位數中的受試者中保持與基於BW的給藥方法相似的暴露，同時減少最高BW四分位數中的受試者

的暴露。因此，與等效的基於BW的劑量0.9 mg/kg相比，基於BSA的劑量33 mg/m^2預計會使最高BW四分位數中的受試者的ILD率降低18.4%。

[表15].在總體和跨體重四分位數情況下對於0.9 mg/kg Q3W和33 mg/m^2 Q3W而言的預測的MORAb-202 AUC、$C_{最大}$、ORR和ILD

	0.9 mg/kg Q3W（基於BW的劑量）				*33 mg/m^2 Q3W（基於BSA的劑量）*			
	AUC（μg*h/mL）中值（90% PI）	**$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）**	**ORR（90% PI）**	**ILD（90% PI）**	**AUC（μg*h/mL）中值（90% PI）**	**$C_{最大}$（μg/mL）中值（90% PI）**	**ORR（90% PI）**	**ILD（90% PI）**
總體（N=1000）	3560（2200，5690）	24.1（18，32.7）	0.432（0.201，0.811）	0.547（0.21，0.887）	3310（2020，5150）	22.4（17，29.5）	0.383（0.179，0.734）	0.490（0.193，0.844）
BW Q1*	3140（1800，4990）	21.5（16.4，29.8）	0.35（0.155，0.708）	0.430（0.171，0.817）	3270（1910，5310）	22.5（17.6，31.3）	0.376（0.166，0.759）	0.458（0.181，0.844）
BW Q2*	3530（2220，5260）	23.6（18.2，29.9）	0.426（0.204，0.751）	0.533（0.224，0.866）	3390（2150，5060）	22.8（17.6，29.2）	0.398（0.195，0.719）	0.505（0.202，0.846）

BW Q3*	3820（2330，5730）	25.1（18.6，32.8）	0.484（0.219，0.815）	0.625（0.264，0.901）	3410（2030，5180）	22.5（17，29.1）	0.402（0.181，0.74）	0.542（0.222，0.841）
BW Q4*	4010（2480，6170）	27.5（20，36.3）	0.523（0.24，0.864）	0.641（0.262，0.935）	3250（2000，4750）	21.6（16.1，28.1）	0.371（0.176，0.667）	0.457（0.197，0.842）

AUC = 曲線下面積；$C_{最大}$ = 投與後血液中MORAb-202的最高濃度；ORR = 客觀緩解率；ILD = 間質性肺病；PI = 預測區間；BW = 體重；BSA = 體表面積。

*BW Q1（34.2，59 kg）；Q2（> 59，67.5 kg）；Q3（> 67.5，80 kg）；Q4（> 80，144 kg）

實例2

2.1 研究詳細情況

【0177】 一項評價MORAb-202（一種葉酸受體α（FRA）靶向型抗體-藥物軛合物）的安全性、耐受性和功效的多中心、開放性1/2期試驗將在患有選定腫瘤類型的受試者中進行。這項1/2期研究的預計持續時間約為2年，入組期約為15個月。

2.1.1 目標

【0178】 試驗將分為兩個部分：劑量遞增部分和劑量確認部分。

2.1.1.1 主要目標

【0179】 劑量遞增部分的主要目標係評估安全性和耐受性，並確定MORAb-202在患有選定腫瘤類型（卵巢癌（OC）、子宮內膜癌（EC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、三陰性乳癌（TNBC））的受試者中的2期推薦劑量（RP2D）。

【0180】 劑量確認部分的主要目的是進一步評估MORAb-202的安全性和耐受性，並評估藉由MORAb-202在選定劑量下對OC和EC受試者的客觀緩解率（ORR）所測得的初步功效。

2.1.1.2 次要目標

【0181】 該試驗的次要目標係：(i) 評估緩解持續時間（DOR）、疾病控制率（DCR）和臨床獲益率（CBR）；(ii) 評估無進展生存期（PFS）和總生存期（OS）；(iii) 確定MORAb-202、總抗體和在血清或血漿中釋放的艾日布林的藥物動力學（PK）譜；以及 (iv) 評估葉酸受體α（FRA）表現水平與臨床結局度量之間的關係，以支持對適當的FRA截止點的鑒定。

2.1.1.3 探索性目標

【0182】 該試驗的探索性目標係：(i) 使用脈搏血氧儀評估氧飽和度，以檢測和監測間質性肺病（ILD）；(ii) 探索潛在的血液和腫瘤藥效學（PD）生物標

誌物（例如，可溶性FRA），並與包含PK、藥物基因組學（PG）、安全性和功效的臨床結局度量相關聯；(iii) 研究MORAb-202對心室複極化的影響（僅限劑量遞增部分）；(iv) 評估既往療法線與臨床結局度量之間的關係（僅限OC）；以及 (v) 評估基於電腦的演算法在高解析度肺部CT圖像中客觀地檢測與ILD一致的肺實質模式（例如，蜂窩狀、磨玻璃）以檢測潛在的易感病理、表明早期ILD的變化以及與ILD解析度相關的變化的效用。

2.2 研究設計

【0183】 MORAb-202將每3週（21天週期）靜脈內（IV）輸注一次。治療將在無法忍受的毒性、疾病進展或受試者因任何原因退出時停止。

2.2.1 葉酸受體α（FRA）表現分析

【0184】 無論腫瘤FRA表現水平如何，所有選定的腫瘤類型都將被入組。然而，將前瞻性地確定FRA表現水平以分析FRA水平與功效結局的相關性。進入研究需要用於評估FRA表現水平的腫瘤樣本（如第2.2.5節的納入標準中所述）。劑量確認部分完成後，將進行分析以確定具有臨床意義的FRA割點。

2.2.2 劑量遞增

【0185】 對於劑量遞增部分，計畫了三個劑量：0.9、1.2和1.6 mg/kg。使用滾動6設計，每個劑量水平將累積多達6名受試者。受試者將患有以下4種腫瘤類型中的任何一種：OC、EC、NSCLC和TNBC。

【0186】 將累積另外的OC受試者，以在每個劑量水平達到大約10個這樣的受試者。該等另外的受試者將不會用於劑量遞增決策，但他們的安全性和功效數據將有助於RP2D的確定。

【0187】 如有必要，可以在選定的劑量水平上累積其他我的受試者，用於RP2D確定。

2.2.2.1 滾動6設計

【0188】劑量水平的分配基於當前入組到佇列中的受試者的數量、觀察到的劑量限制性毒性（DLT）的數量，以及處於發展DLT風險中的受試者的數量（即已加入但尚未評估毒性的受試者）。劑量分配規則顯示在滾動6設計的劑量決策表中。

【0189】如果在下一個可用受試者被入組研究時尚未滿足升級或降級規則，則無法評估DLT的受試者將被替換為下一個可用受試者。

2.2.2.2 RP2D的選擇

【0190】RP2D將根據安全性、功效、PK和PD數據的綜合評估來確定。DLT和RP2D的確定將在申辦方和研究者之間達成一致。

【0191】在研究的劑量確認部分（在第2.2.3節中描述）期間，將與獨立數據監測委員會（IDMC）一起持續監測毒性。在任何時候，如果擔心毒性，IDMC、研究人員和申辦方將重新評估MORAb-202劑量並考慮適當的行動。

2.2.3 劑量確認

【0192】劑量確認部分將評估MORAb-202在選定劑量水平下對OC和EC受試者的安全性和初步功效。研究設計的概述如圖5所示。

【0193】4個研究治療佇列中的劑量確認部分將有大約30名受試者。如果在任何時候觀察到≥ 2個≥ 3級ILD/肺炎（美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準[NCI CTCAE v5.0]）事件，申辦方將暫停入組，等待IDMC審查。初始佇列將以25 mg/m2的MORAb-202入組6名受試者。

【0194】如果25 mg/m2佇列中的所有6名受試者在C1D1（第1週期第1天）後至少6週進行ILD評估（臨床和放射學）後未觀察到≥ 3級ILD事件，則6名受試者將以33 mg/m2入組第二佇列。如果33 mg/m2佇列中的所有6名受試者在C1D1後至少6週進行ILD評估（臨床和放射學）後觀察到< 2個≥ 3級ILD事件，則該研究將以2個佇列繼續進行，即25 mg/m2和33 mg/m2，其中每個佇列隨機分配9名

受試者。

【0195】 如果在25 mg/m2佇列中的所有6名受試者給藥後出現1例≥3級ILD事件，則該佇列將擴大以入組另外的9名受試者（總共15名）。在對所有15名受試者進行6週觀察以評估ILD後，如果存在< 2例≥ 3級ILD事件，則將以33 mg/m2劑量水平對6名受試者開放入組。如果這6名受試者中有< 2例≥ 3級ILD事件，則該佇列將擴大以入組總共15名受試者。

【0196】 將分析數據以確定可接受的一個或多個方案用於進一步研究。在研究期間將觀察佇列的ILD發病率和嚴重程度。將在第24週藉由ORR評估功效。

【0197】 本研究的給藥方案係基於體表面積（BSA）的給藥。這部分研究中使用的劑量水平已與0.9 mg/kg和0.68 mg/kg的體重劑量相匹配，BSA劑量分別為33 mg/m2和25 mg/m2。使用來自MORAb-202群體PK模型（如實施方式1所述）的預測來確認BSA劑量當量。由於在使用MORAb-202治療指數範圍內的劑量時可能會降低較高體重受試者的ILD風險，因此已在本研究的劑量確認部分實施了這一修訂的給藥方案。

2.2.3.1 研究期

【0198】 對於每個受試者將有3個期：預治療期、治療期和跟蹤期。

【0199】 預治療期：第-28至-1天，CT/磁共振成像（MRI）掃描必須在研究藥物投與前28天內進行。除非另有說明，否則所有用於確定資格的臨床和實驗室測試結果必須在研究藥物投與前7天內進行。

【0200】 治療期：MORAb-202將每3週（21天週期）靜脈內輸注一次，也稱為Q3W。受試者可能會繼續接受治療，直到出現無法忍受的毒性、疾病進展或受試者因任何原因退出。

【0201】 跟蹤期：停用研究藥物後，請參閱「治療持續時間」部分瞭解停用標準，將進行停藥就診，之後每12週對所有受試者的生存情況進行跟蹤，持續

長達3年。因疾病進展（PD）以外的原因而停止研究治療的受試者應根據評估時間表從最後一次評估之日起進行腫瘤評估，直至記錄到疾病進展或受試者開始另一種抗癌療法，以先發生者為准，除非研究終止或受試者撤回對後續行動的同意。將收集有關後續抗癌療法的數據。如果受試者因ILD而停止研究治療，或在治療停止時ILD仍在進行（例如，在PD或不良事件[AE]發生後），則應繼續進行胸部CT掃描（根據方案ILD評估時間點）直至ILD消退或穩定（連續3次胸部CT掃描中沒有惡化）。

【0202】 將對所有受試者進行為期3年的生存跟蹤，除非受試者撤回同意，或申辦方選擇在完成主要研究分析後停止生存跟蹤。

【0203】 研究結束：研究結束將被定義為最後一個受試者/最後一次就這或申辦方終止研究的時間。為了準備主要臨床研究報告，可能會出現更早的數據截止。

2.2.4 受試者數量

【0204】 對於研究的劑量遞增部分，將入組大約36名受試者。對於研究的劑量確認部分，將入組大約30名受試者。

2.2.5 納入標準

【0205】 受試者必須滿足以下所有標準才能納入本研究：

1. 年齡≥18歲；
2. 對於劑量遞增：

• 女性（TNBC、EC和OC）或男性/女性（NSCLC腺癌）。具有以下疾病特徵的受試者：

o TNBC：組織學上確診為轉移性 TNBC（即雌激素受體[ER]陰性/孕激素受體陰性/人表皮生長因子受體 2[HER2]陰性（定義為 IHC< 2+或螢光原位雜交[FISH]陰性）乳癌）。先前在轉移環境中接受過至少一個全身抗癌療

法線（細胞毒性或靶向抗癌藥物）。

o NSCLC 腺癌：經組織學或細胞學證實的轉移性 NSCLC 腺癌：既往轉移性疾病治療失敗，不適用表皮生長因子受體（EGFR）、ALK、BRAF 或 ROS1 靶向療法或該等靶向療法治療失敗，且不存在替代的標準療法的受試者。

o EC：經組織學確診為晚期、復發性或轉移性 EC。至少一個基於鉑的方案或一個基於免疫療法的方案復發或失敗。

o 卵巢癌或原發性腹膜癌或輸卵管癌：經組織學確診為高級漿液性上皮性 OC 或原發性腹膜癌或輸卵管癌。受試者必須具有：

▪ 鉑抗性疾病（定義為在最後一次含鉑化療方案的至少 4 個週期的最後一個劑量後 6 個月內進展）

▪ 在出現鉑抗性後接受了多達 4 個全身療法線。

對於劑量確認：

• 卵巢癌或原發性腹膜癌或輸卵管癌：

o 鉑抗性疾病定義為：

▪ 對於接受 1 個含鉑療法線的參與者：RECIST v1.1 進展>1 個月且在（至少 4 個週期的）第一個含鉑化療方案最後一個劑量後≤6 個月

▪ 對於接受 2-3 個含鉑療法線的參與者：在第 2 次或第 3 次含鉑化療方案期間或的最後一個劑量後 6 個月內出現 RECIST v1.1 進展。

o 接受過多達 3 個全身療法線，並且單藥療法適合作為下一個療法線。在確定鉑抗性後，受試者可能已經接受了多達一個療法線。

▪ 新輔助 ± 輔助將被視為 1 個療法線。

▪ 維持療法（例如，貝伐珠單抗、PARP 抑制劑）將被視為先行療法線的一部分（不會算作獨立的療法線）。

- 除非作為維持，否則激素療法將被視為單獨的療法線。
- 在沒有進展的情況下因毒性而改變的療法將被視為同一療法線的一部分。

o 受試者必須經組織學確診為晚期、復發性或轉移性 EC。將包括所有組織學（包括癌肉瘤[每個劑量水平不超過一名受試者]）和分子亞型。受試者可能已經接受過含有免疫檢查點抑制劑（ICI）的治療方案（或不符合 ICI 治療的條件），並且之前接受的治療方案不得超過 2 次（如果在完成最後一個週期的輔助療法後 6 個月以上出現病情進展或復發/轉移性疾病，則不包含輔助療法）。

o 注意：對先前的激素療法沒有限制。

3. 由供應商評估的 IHC 分析的 FRA 表現的可用腫瘤組織（%）。對於 FRA 表現（%）沒有最低要求。然而，腫瘤樣本必須對於 IHC 分析係可評估的（即具有足夠的品質和數量）。對於組織結果為「不可評估」且符合其他條件的受試者，將允許重新提交樣本。提交的腫瘤樣本必須係存檔的福馬林固定、石蠟包埋（FFPE）組織塊，或從最近的 FFPE 塊開始 45 天內切片的未染色載玻片，或在篩查期間但在開始研究治療之前獲得的新鮮活檢樣本。

4. 最近一次療法期間或之後的由研究者評估的放射學疾病進展。

5. 符合以下標準的可測量疾病（僅在劑量確認部分中藉由中心放射檢查確認）：

- 能夠根據實性瘤緩解評估標準（RECIST）v 1.1 使用 CT 或 MRI 連續測量的非淋巴結長軸直徑> 1.0 cm 或淋巴結短軸直徑> 1.5 cm 的至少一個病灶。
- 根據 RECIST 1.1，接受了外束放射治療（EBRT）或局部區域治療（如射頻（RF）消融）的病灶必須在放療後顯示出 PD 跡象，才能被視為靶病灶。

6. 東部合作腫瘤小組表現狀態（ECOG PS）為 0 或 1。

7. 預計在首次投與研究藥物後至少能存活 3 個月的受試者。

8. 根據 12 或 24 小時尿液收集，血清肌酐≤ 1.5 mg/dL 或計算的肌酐清除率≥ 50mL/分鐘證明足夠的腎功能。

9. 足夠的骨髓功能，如下所示：

- 中性粒細胞絕對計數（ANC）≥1.0 × 10^9/L
- 血紅蛋白（Hgb）≥ 9.0 g/dL
- 血小板計數≥ 75 × 10^9/L

如果需要實現上述值，則根據機構慣例允許生長因子或輸血。研究治療開始後 7 天內不應使用生長因子和血小板輸注。

10. 足夠的肝功能，如下所示：

- 總膽紅素≤1.5 × 正常上限（ULN），非軛合型高膽紅素血症（如吉伯特綜合症）除外
- 丙胺酸胺基轉移酶（ALT）和天冬胺酸胺基轉移酶（AST）≤ 3 × ULN（在肝轉移的情況下≤ 5 × ULN），除非有骨轉移。鹼性磷酸酶（ALP）≤ 3 × ULN 的受試者，除非已知他們有骨轉移，在這種情況下，也允許更高的 ALP 值。
- 白蛋白> 3.0 mg/dL。

11. 受試者必須經歷從先前治療結束到首次投與研究藥物所需的清除期，如下所示：

先前抗癌療法：

- 先前化療、手術治療、放療：> 3 週。先前胸部放療或全肺切除術屬於排除（參見第 2.2.6 節中的排除標準）。
- 抗體和其他生物治療劑：≥ 4 週。
- 內分泌療法或小分子靶向療法：> 2 週。
- 免疫療法：≥ 4 週。

12. 先前 3 個月內有深靜脈血栓形成（DVT）病史的患者必須在開始研究治療之前完成至少 1 個月的抗凝。在研究治療期間必須繼續抗凝。

13. 存在繼發於中心靜脈導管的 DVT 風險或有 DVT 既往病史或提示 DVT 的臨床症狀的患者必須在篩查期間和開始研究治療之前進行靜脈多普勒超音波檢查以排除 DVT。

14. 如果受試者接受過大手術，則受試者必須在開始研究治療之前從干預的毒性和/或併發症中充分恢復。

15. 除穩定的感覺神經病變（≤2 級）、貧血（Hgb ≥ 9.0 g/dL）和脫髮（任何級別）外，抗癌療法相關或放射相關毒性的嚴重程度消退至 1 級或更低。

16. 受試者必須願意並能夠遵守方案的所有方面。

17. 在任何特定於研究的篩選程序之前，受試者必須提供書面知情同意書。

2.2.6 排除標準

【0206】將符合以下標準中任一個的受試者排除在本研究之外：

1. 患有子宮內膜平滑肌肉瘤、子宮內膜間質肉瘤或高級別肉瘤的受試者。

2. 先前接受過任何葉酸受體靶向劑治療的受試者。

3. 患有鉑難治性 OC 的受試者（定義為在初始的基於鉑的化療治療期間或最後一個劑量的 4 週內出現疾病進展）。

4. 目前入組了另一項臨床研究，或在過去 28 天或知情同意前任何研究性藥物的 5 倍半衰期(在之前的藥物療法屬於納入標準中第 11 項的參數的情況下，應遵循該等納入標準）內使用申辦方認為可能會干擾研究治療的任何研究性藥物或裝置。

5. 患有腦或硬膜下轉移的受試者不符合條件，除非他們已完成局部治療並且在本研究開始治療前已停止使用用於此適應症的皮質類固醇至少 2 週。在開

始研究治療之前，腦轉移的任何體征（例如放射學體征）或症狀必須穩定至少 4 週。

6. 診斷為腦膜癌病。

7. 在開始研究治療之前的 2 年內需要治療（確定性手術除外）或已顯示復發/進展證據（非黑色素瘤皮膚癌或組織學上證實的原位癌完全切除除外）的任何其他侵襲性惡性腫瘤。

8. 顯著的心血管損害。研究藥物首個劑量前 6 個月內的以下病史：充血性心臟衰竭大於紐約心臟協會（NYHA）II 級；不穩定型心絞痛；心肌梗死；中風；與血流動力學不穩定相關的心律不整。

9. 具有臨床意義的 ECG 異常，包括使用 Fridericia 式（QTcF）校正的顯著延長的基線 QT（QTcF 間期> 500 ms 的重複證明）。尖端扭轉型室性心動過速的風險因素史（例如，心臟衰竭、低鉀血症、長 QT 綜合症家族史）或使用延長 QTcF 的伴隨藥物。

10. 已知為人免疫缺陷病毒（HIV）陽性。不需要在進入時進行測試。

11. 活動性病毒性肝炎（B 或 C，正如陽性血清學所證明）。如果沒有症狀或病史，則不需要在進入時進行測試，除非根據當地要求。

12. 在篩查或基線時處於哺乳期或懷孕的女性（以陽性 β 人絨毛膜促性腺激素（ß-hCG）或人絨毛膜促性腺激素（hCG）記錄，其中最低靈敏度為 25 IU/L 或同等單位的 ß-hCG（或 hCG））。如果在首次投與研究藥物前 72 小時以上獲得陰性篩查妊娠測試，則需要進行單獨的基線評估。

13. 具有生育能力的女性，其：

o 在進入研究前 28 天內，未使用高效避孕方法，其中包括以下任何一項：

- 完全禁欲（如果這係他們喜歡的和通常的生活方式）*
- 宮內避孕器或宮內激素釋放系統（IUS）

- 避孕植入物
- 口服避孕藥（受試者必須在給藥前至少 28 天和整個研究期間以及研究藥物停藥後 90 天內服用穩定劑量的相同口服避孕藥）
- 有一名確認無精子症的已切除輸精管的伴侶

o 不同意在整個研究期間和研究藥物停藥後 90 天內使用高效避孕方法(如上所述）。

對於歐盟以外的地點，允許的是，如果高效避孕方法不適合受試者或不被受試者接受，則受試者必須同意使用醫學上可接受的避孕方法，即雙重屏障避孕方法，諸如乳膠或合成避孕套加隔膜或帶有殺精子劑的宮頸/穹窿帽。注意：所有女性都將被認為有生育能力，除非她們係絕經後的（連續至少 12 個月閉經，在適當年齡組中，並且是沒有其他已知或疑似原因）或已經藉由手術絕育（即，雙側輸卵管結紮術、全子宮切除術或雙側卵巢切除術，都在給藥前至少 1 個月進行手術）。

*僅當定義為在與研究干預相關的整個風險期間避免異性性交時，性禁欲才被認為係高度有效之方法。性禁欲的可靠性需要根據研究的持續時間和受試者的較佳的和慣常生活方式來評估。

14. 僅對於劑量遞增：未成功進行輸精管切除術（確認無精子症）的男性或他們和他們的女性伴侶不符合上述標準（即，在整個研究期間和研究藥物停用後 90 天內沒有生育能力或採取高效避孕）。如果女性伴侶懷孕，則在整個研究期間和研究藥物停藥後 90 天內不同意使用乳膠或合成避孕套的男性。研究期間和研究藥物停藥後 90 天內不允許捐精。

15. 肺功能測試（PFT）異常：FEV1/FVC < 0.7，FEV1 或 FVC < 80%，DLCO < 80%。

16. 當前的 ILD/肺炎，或在篩查時被懷疑 ILD/肺炎或有任何嚴重程度的

間質性肺病（ILD）/肺炎史，包括先前抗癌療法引起的 ILD/肺炎。

17. 當前的感染性肺炎，病毒性肺炎史。

18. 具有臨床意義的肺特異性疾病，包括但不限於任何潛在的肺部障礙（例如肺栓塞）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）和限制性肺病。

19. 具有臨床意義的胸膜積水或心包滲液。

20. 先前的全肺切除術。

21. 胸部放療史。如果在開始研究治療前 > 2 年記錄了胸部放療，則可以允許有胸部放療史的受試者。

22. 任何自體免疫、結締組織或炎症性障礙伴肺部受累。

23. 已知的活動性結核病史（結核桿菌）。

24. 計畫在研究期間進行手術，但不會延遲研究治療的小手術除外。

25. 在研究藥物首個劑量前 2 週內需要全身治療的具有臨床意義（研究者認為）的活動性感染。

26. 在研究藥物首個劑量前 4 週內接種過減毒活疫苗，或預計在研究期間需要這種減毒活疫苗。研究期間允許使用滅活疫苗（例如 A 型肝炎或脊髓灰質炎疫苗）。允許使用不含活病毒的季節性流感和 COVID-19 疫苗。

27. 對單株抗體的任何先前超敏反應或接受皮質類固醇或任何賦形劑的禁忌症（研究者應參考所選皮質類固醇的處方資訊）。

28. 已知對研究藥物的任何一種組分不耐受。

29. 研究者認為會妨礙受試者參與臨床研究的任何醫療狀況或其他狀況。

30. 如艾日布林產品標籤中所述，接受任何禁止與一個或多個研究治療藥物組合使用的藥物，除非在入組前 7 天內停止藥物。

31. 會干擾配合試驗的要求的已知精神或物質濫用障礙。

2.2.7 研究治療

【0207】 投與方案：MORAb-202將每3週進行一次IV輸注。一個投與週期定義為21天（也稱為Q3W）。小瓶中研究藥物的濃度為10 mg/mL。MORAb-202的第一次輸注將經不少於60分鐘進行。如果未觀察到輸注反應，則可以在耐受的情況下輸注後續輸注，但輸注時間不少於30分鐘。

2.2.8 伴隨藥物/療法

【0208】 允許對院內感染進行預防性治療、對DLT事件進行可接受的治療或對AE併發症進行持續治療，前提係在本研究期間應將伴隨治療保持在最低限度。G-CSF或等效物可由研究者根據機構或國家指南酌情使用。

【0209】 在與申辦者協商後，在研究治療期間（多達兩次）可以允許對有症狀的孤立性非靶病灶進行放療。任何需要放療的腦損傷都預示著疾病的進展。

【0210】 允許對不良事件（例如ILD）進行可接受的治療，或對不良事件的併發症（例如ILD）進行持續治療。可接受的治療包括投與皮質類固醇，例如地塞米松。從MORAb-202的每個週期的第1天到第3天，每天兩次口服地塞米松4 mg。

2.2.9 評估

【0211】 將針對功效、安全性、PK和PD進行評估。

2.2.10 生物分析方法

【0212】 血清MORAb-202濃度將使用藥物抗體比率（DAR）耐受型配體結合測定形式進行測量，該形式旨在專門量化毒素軛合型抗體（DAR ≥ 1），其中檢測到具有至少一個DAR的任何完整分子。血清總抗體濃度將使用經過驗證的配體結合測定形式進行測量，該形式旨在檢測法妥組單抗（farletuzumab），與存在的連接子-毒素軛合水平無關（DAR ≥ 0）。艾日布林總濃度將使用經過驗證的液相層析串聯質譜（LC-MS/MS）方法進行測量。抗藥抗體（ADA）將使用經

過驗證的配體結合測定法進行測量。

2.2.11 獨立數據監測委員會（IDMC）

【0213】 安全性監測將由IDMC進行。IDMC的職能和成員將在IDMC章程中進行描述。

【0214】 第一IDMC將在前6名受試者接受治療（第一佇列）並觀察6週（第一次研究中腫瘤評估和ILD評估的第一次按計劃評估的時間點）之後進行，然後在每個佇列之後進行。如果受試者在完成前6週的研究治療之前因藥物相關毒性以外的任何原因停止研究治療，則該受試者將被替換。如果在研究中觀察到≥ 2例≥ 3級ILD/肺炎事件，申辦方將暫停入組，等待IDMC審查。如果申辦方的持續安全監測認為有必要，IDMC審查的時間也可以調整或更頻繁地舉行。

2.2.12 樣本量基本原理

【0215】 劑量遞增部分的主要目標係評估安全性和耐受性，並確定MORAb-202在患有選定腫瘤類型(OC、EC、NSCLC、TNBC)的受試者中的RP2D。這部分的樣本量約為36名受試者，具體取決於觀察到的DLT數量。將累積另外的OC受試者作為回填，以實現每個劑量水平約10名OC受試者。

【0216】 本研究的劑量確認部分的主要目標係評估MORAb-202在OC和EC受試者中的安全性和初步功效。計畫的受試者數量約為30名。這部分由6或9名受試者的佇列組成，MORAb-202的25 mg/m2和33 mg/m2的每個劑量水平大約有15名受試者。執行佇列的順序取決於觀察到的≥ 3級ILD事件的數量。較早的佇列將入組OC和EC受試者，最後一個或多個佇列將僅入組EC受試者（請參閱研究方案）。

【0217】 來自該等佇列的數據將被分析以確定進一步研究可接受的一個或多個方案。可接受的方案將基於在根據本文描述之方法治療的該等佇列中ILD的管理程度來確定。

實例3

3.1 研究設計

進行了一項2期開放標籤、隨機、多中心研究，評估MORAb-202在轉移性NSCLC AC（腺癌）參與者中的安全性、功效和耐受性。參與者將以1 : 1的比例隨機分配到2個組中，每3週在組A接受33 mg/m^2的MORAb-202，在組B接受25 mg/m^2。

【0218】 以下參與者將被入組研究：

【0219】 接受以下後沒有基因組改變或在轉移環境中具有未知基因組改變的參與者：

- 先前接受鉑雙藥化療和抗PD-1/PD-L1治療，同時或依次給予
- 不超過2個全身療法線（不超過1個先前化療線）

【0220】 接受以下後在轉移環境中具有已知基因組改變的參與者：

- 至少一個獲批的靶向療法
- 不超過3個全身療法線（不超過1個化療線）

【0221】 大約60名參與者將按照由ECOG PS 0相比於1分層的1 : 1比例隨機分配到以下治療組中的1個中：

- 組A（N = 30）：MORAb-202 33 mg/m^2 Q3W
- 組B（N = 30）：MORAb-202 25 mg/m^2 Q3W

【0222】 所有參與者都將接受治療，直到根據RECIST v1.1標準按研究者評估出現疾病進展、不可接受的毒性、參與者撤回接受研究治療的同意、死亡或研究結束，以先發生者為准。最長治療時間將長達2年；然而，持續的安全性和腫瘤評估將指導決定是否對參與者進行超過2年的另外研究療法週期（如果參與者已確認臨床獲益）。

【0223】 為了進一步表徵所選劑量的安全性和功效 組A或組B最多可再入

組30名參與者，以確保每個佇列中入組至少有30名FRA可評估的參與者，並且大約25%的FRA高表現者被入組。所有相關數據（安全性、功效、PK和PD）將為申辦方關於後續臨床開發的決定提供資訊，包含將更多參與者入組到擴展佇列中以藉由方案修訂來評估與FRA表現的關係或在單獨研究中繼續開發。

【0224】 當每組的所有參與者均已接受治療並接受至少6個月的跟蹤或提前停止治療時，將進行主要分析。將在主要分析中選擇MORAb-202的一個劑量水平以繼續進一步評估。劑量選擇將基於功效和安全性數據的總體。安全性跟蹤就診將在最後一次研究藥物投與後30天進行。將跟蹤所有正在進行的與治療相關的SAE和ILD/肺炎事件，直到消退或穩定。所有因疾病進展以外的原因而停止治療的參與者將接受跟蹤進行持續的腫瘤影像學評估，直至出現研究者根據RECIST v1.1評估的疾病進展、死亡或撤回對腫瘤評估的同意，以先發生者為准。所有參與者將每3個月接受生存跟蹤，直到所有隨機參與者完成2年的生存跟蹤。

【0225】 研究設計示意圖如圖6所示。

3.1.1 目標

3.1.1.1 主要目標和終點

【0226】 本研究的主要目標係：(i) 評估MORAb-202在先前治療過非小細胞肺癌（NSCLC）腺癌（AC）的參與者中的安全性和耐受性，以及 (ii) 評估MORAb-202在先前治療過NSCLC AC參與者中的腫瘤反應。

【0227】 本研究的主要終點係：(i) 評估不良事件（AE）/嚴重AE（SAE）、治療相關AE/SAE、導致停藥的AE、有特別意義的AE（AESI）、死亡和實驗室異常的發生率和嚴重程度，以及 (ii) 根據研究者評估，藉由實性瘤緩解評估標準（RECIST）v1.1評估客觀緩解率（ORR）。

3.1.1.2 次要目標和終點

【0228】 本研究的次要目標係：(i) 評估MORAb-202在先前治療過NSCLC

AC的參與者中的無進展生存期（PFS）；(ii) 評估MORAb-202在先前治療過NSCLC AC的參與者中的DCR；以及 (iii) 評估MORAb-202在先前治療過NSCLC AC的實現CR或PR的參與者中的緩解持續時間（DoR）。

【0229】 本研究的次要終點係：(i) 根據研究者評估，藉由RECIST v1.1評估PFS；(ii) 根據研究者評估，藉由RECIST v1.1評估DCR；以及 (iii) 根據研究者評估，藉由RECIST v1.1評估DoR。

3.2 受試者數量

【0230】 大約60名參與者將以1 : 1的比例隨機分配到2個治療組之一，每組約30名參與者。假設篩查失敗率約為40%，估計將入組約100名參與者以實現約60名隨機參與者。在接受MORAb-202的第一劑量之前中斷的隨機參與者將被替換。

3.3 納入標準

【0231】 只有符合以下所有標準，參與者才符合條件被納入研究：

1) 簽署書面知情同意書

a) 參與者或法律上可接受的代表（LAR；如果當地指南可接受）必須根據監管、當地和機構指南在機構審查委員會（IRB）/獨立倫理委員會（IEC）批准的書面 ICF 上簽名並注明日期。這必須在執行任何不屬於正常患者護理一部分的協定相關程序之前獲得。

b) 參與者必須願意並能夠遵守預定的就診、治療時間表、實驗室測試和研究的其他要求。

2) 參與者類型和靶疾病特徵

a) 組織學或細胞學記錄的轉移性 NSCLC AC（由第 8 屆國際肺癌分類研究協會定義）。

b) 接受以下後沒有基因組改變或在轉移環境中具有未知基因組改

變的參與者：

i) 先前接受鉑雙藥化療和抗 PD-1/PD-L1 治療，同時或依次給予

ii) 不超過 2 個全身療法線（不超過 1 個先前化療線）

c) 在轉移環境中具有已知基因組改變的參與者：

i) 至少 1 個獲批的靶向療法

ii) 不超過 3 個全身療法線（不超過 1 個化療線）

d) 最後一次治療期間或之後由研究者評估的放射學記錄的疾病進展

e) 研究者根據 RECIST v1.1 評估的可測量靶疾病。

f)根據 RECIST v1.1，接受了外束放射治療（EBRT）或局部區域治療（如射頻（RF）消融）的病灶必須顯示出疾病進展跡象，才能被視為靶病灶。

g) 具有 0 或 1 的 ECOG PS

h) 在投與研究藥物之前，先前抗癌療法的毒性消退至 1 級（NCI CTCAE v5.0）或更低的嚴重程度，但預計不會干擾研究治療的穩定感覺神經病（≤ 2 級）、貧血（血紅蛋白[Hgb] ≥ 9.0 g/dL）和長期後遺症（如脫髮、疲勞）除外。

i)FFPE 組織或新獲得的活組織檢查必須在隨機化之前在中央實驗室可用於由 IHC 進行評估。腫瘤樣本（組織塊[較佳的]或 15 個未染色的載玻片）必須對於 IHC 分析係可評估的（即品質和數量足夠）以滿足隨機化的資格標準。對於組織品質和數量不足且符合其他條件的受試者，將允許重新提交樣本。

3) 參與者的年齡

- 參與者（男性或女性）在簽署知情同意書時必須年滿18歲。

4) 生育狀況

- 研究者應向具有生育能力的女性（WOCBP）和與 WOCBP 有性行為的男

性參與者就以下各項提供諮詢：預防懷孕的重要性、意外懷孕的影響以及由於研究干預（存在於精液中）傳播給發育中的胎兒而發生胎兒毒性的可能性，即使參與者已經成功進行了輸精管切除術或其伴侶已經懷孕。

- 研究者應評估與研究干預的第一劑量相關的避孕方法的有效性。
- 當地法律法規可以要求使用替代和/或另外的避孕方法。

a) 女性參與者：

i)女性參與者必須在其醫療文件中提供證明其不具備生育能力的文件證明。

ii) 沒有生育能力的女性可以免除避孕要求。

iii) WOCBP 必須在研究干預開始前 24 小時內進行高靈敏度血清或尿液妊娠測試為陰性（最低靈敏度 25 IU/L 或等效的 HCG 單位）。

(1) 如果尿液測試不能確定為陰性（例如，結果不明確），則需要進行血清妊娠測試。在這種情況下，如果血清妊娠結果為陽性，則參與者必須被排除在外。

(2) 研究人員負責審查病史、月經史和最近的性活動，以降低早期未發現妊娠女性的納入的風險。

iv) WOCBP必須同意遵守下文所述並包含在ICF中的一個或多個避孕方法的說明。

o WOCBP被允許使用激素避孕方法。

v) 如果女性參與者沒有懷孕或哺乳，並且至少滿足以下條件之一，則有資格參加：

(1) 不是 WOCBP

或

(2) 係 WOCBP 並在干預期間和給藥前至少 28 天及整個研究期

間以及 MORAb-202 停藥後 90 天內使用高效的（每年失敗率< 1%）、使用者依賴性低的避孕方法，並同意在同一時間段內不捐獻卵子（卵子、卵母細胞）用於生殖目的。

b) 男性參與者：

與WOCBP有性活動的男性必須同意遵守下文所述之一個或多個避孕方法的說明。

i)無精症男性不能免除避孕要求，並且在與 WOCBP 進行任何性行為（例如，陰道、肛門、口腔）期間將被要求始終使用乳膠或其他合成避孕套，即使參與者已經成功進行了輸精管切除術或其伴侶已經懷孕。

ii) 男性參與者在與 WOCBP 進行任何性行為（例如，陰道、肛門、口腔）期間將被要求始終使用乳膠或其他合成避孕套，即使參與者已經成功進行了輸精管切除術或者他們的伴侶已經懷孕或處於哺乳期。男性應在干預期間、給藥前至少 28 天、整個研究期間以及 MORAb-202 停藥後 90 天繼續使用避孕套。

iii) 應建議參與研究的男性的女性伴侶在干預期間和男性參與者的研究干預的最後一個劑量後至少 90 天內使用高效避孕方法。

iv) 有懷孕或哺乳期伴侶的男性參與者必須同意在干預期間和最後一劑研究干預後的至少 90 天內保持禁欲或在任何性行為（例如，陰道、肛門、口腔）期間使用男用避孕套，即使參與者已經成功進行了輸精管切除術。

v) 男性參與者必須在干預期間和研究干預的最後一個劑量後至少 90 天內避免捐獻精子。

vi) 應建議哺乳伴侶諮詢他們的醫療保健提供者，瞭解在要求參與者使用安全套期間使用適當的高效避孕措施。

3.4 排除標準

【0232】 如果符合以下任何標準，則參與者被排除在研究之外：

1) 醫療狀況

a) AC 以外的 NSCLC 組織學（即鱗狀細胞癌；大細胞癌）。

b) 肺功能測試（PFT）異常：用力呼氣 1（FEV1）< 70%，或用力肺活量（FVC）< 60%，肺一氧化碳彌散量（DLCO）< 80%。

c) 無法藉由藥物管理的具有臨床意義的肺特異性疾病，包括但不限於任何潛在的肺部障礙（例如肺栓塞）、氣喘、慢性阻塞性肺病（COPD）和限制性肺病。

d) 需要引流的具有臨床意義的胸膜或心包滲液或需要腹膜分流或 CART 的腹水（濃縮腹水回輸療法）

e) 先前的全肺切除術。允許在治療前> 12 個月進行的先前肺葉切除術和肺段切除術。

f)近期胸部放療。如果在開始研究治療前> 12 個月記錄了胸部放療，則可以允許接受胸部或胸壁放療的參與者。

g) 當前的感染性肺炎、病毒性肺炎史（包括 COVID-19 相關感染）並有持續放射學異常的證據。

i) 先前 SARS-CoV-2 感染，在隨機分組前 4 週內疑似或確診。此外，急性症狀必須完全消退，並且根據研究者與 BMS 醫學監督員（或指定人員）協商後的評估，沒有後遺症會使參與者在接受研究治療時面臨更高的風險。

ii) 目前正在進行 2019 冠狀病毒病（COVID-19）干預試驗的參與者，在達到特定清除期之前不得參與 BMS 臨床研究。如果研究參與者在篩查前接受了研究性 COVID-19 疫苗或其他旨在治療或預防 COVID-19 的 IP，則必須推遲入組，直至疫苗或 IP 的生物學影響穩定下來，這由研究者和醫療監督員（或指定人員）之間的書面討論確定。

注意：根據特定國家/地區指南，可能需要在隨機化之前進行

COVID-19 聚合酶鏈反應（PCR）病毒檢測，該檢測的結果可能會影響研究參與。應與 BMS 醫療監督員（或指定人員）討論測試結果以確認資格。

h)　研究者評估的當前的 ILD/肺炎，或在篩查時被懷疑 ILD/肺炎或有任何嚴重程度的 ILD/肺炎史，包括先前抗癌療法引起的 ILD/肺炎。

i)脊髓壓迫或未經治療的有症狀的中樞神經系統（CNS）轉移（腦或軟腦膜）。如果 CNS 轉移無症狀且不需要立即治療，或者如果該等轉移已經過治療並且在治療完成後至少 4 週內和研究治療的第一劑量前 28 天內沒有 MRI 或 CT 進展證據並且參與者的神經系統已恢復到基線（與 CNS 治療相關的殘留體征或症狀除外），則參與者符合資格。此外，參與者必須停止抗驚厥療法，並且必須停止使用皮質類固醇，或者在治療前至少 2 週每天服用≤ 10 mg 強體松（或等效物）的穩定劑量或遞減劑量。治療前 28 天內進行的成像必須記錄 CNS 病灶的放射學穩定性，並在完成任何 CNS 定向療法後進行。

j)在沒有活動性自體免疫性疾病的情況下允許以下參與者：其患有需要

在研究治療投與後14天內使用皮質類固醇> 10 mg每日強體松當量或其他免疫抑制藥物進行全身治療的病症，> 10 mg每日強體松當量的類固醇腎上腺替代藥物除外。

i)　允許在開始研究治療之前使用短期（< 5 天）療程的類固醇進行治療多達 7 天。

k)　治療前≤ 14 天活動性感染的證據，包括結核病和需要全身抗細菌、抗病毒或抗真菌療法的不受控制的感染。

i)　入組前 6 個月內出現不受控制或嚴重的心血管疾病，包含但不限於以下任何一項：心臟血管成形術或支架置入術、心肌梗死、不穩定型心絞痛、冠狀動脈旁路移植手術、有症狀的周圍血管疾病，III 級或 IV 級充血性心臟

衰竭（根據紐約心臟協會（New York Heart Association）定義）、心包炎或心肌炎。

ii) 持續的症狀性心律不整，具有臨床意義的心律不整史（例如室性心動過速、心室顫動或尖端扭轉型室性心動過速）。

l)具有臨床意義的 ECG 異常，包括顯著延長的基線 QTcF（QTcF 間期>500 msec 的重複證明）。尖端扭轉型室性心動過速的風險因素史（例如，心臟衰竭、低鉀血症、長 QT 綜合症家族史）或使用延長 QTcF 的伴隨藥物。

m) 入組前 3 個月內有活動性出血或醫學上顯著出血的證據。

n) 入組前 6 週內有深靜脈血栓形成（DVT）史。在開始研究治療之前完成至少 1 個月的抗凝並在研究期間繼續進行的參與者符合條件。

i) 存在繼發於中心靜脈導管的 DVT 風險或有 DVT 既往病史或提示 DVT 的臨床症狀的參與者必須在篩查期間和開始研究治療之前進行靜脈多普勒超音波檢查以排除 DVT。

o) 記錄（或懷疑）肺部受累的任何自體免疫、結締組織或炎症性障礙（例如，類風濕性關節炎、乾燥綜合症、類肉瘤病等）。

p) 需要治療的併發惡性腫瘤（篩查期間出現），或隨機分組前 2 年內活躍的既往惡性腫瘤病史，研究中的 NSCLC 除外（即，如果在隨機分組前至少 2 年完成了治療並且參與者沒有疾病的證據，則具有先前惡性腫瘤史的參與者符合條件）。有先前早期基底/鱗狀細胞皮膚癌或非浸潤性或原位癌（即淺表性膀胱癌、前列腺原位癌、子宮頸癌或乳癌）史且在任何時間接受過確定性治療的參與者也符合條件。

q) 研究者認為會妨礙參與者遵守方案或會增加與研究參與或研究藥物管理相關的風險或干擾安全性結果解釋的任何狀況，包括醫學、情緒、精神病學或後勤狀況。

2) 先前/伴隨療法

a) 接受過 FRA 靶向劑或 FRA 靶向 ADC（包括 MORAb-202）的先前研究性治療的參與者。

b) 任何需要補充葉酸的病症（例如，葉酸缺乏症）。

c) 已知對研究藥物組分不耐受的參與者。

d) 在過去 28 天內或在研究治療開始前的 5 倍研究藥物半衰期內（以較長者為准），當前入組了另一項臨床研究或使用了申辦方認為可能干擾研究治療的任何研究藥物或裝置。

e) 在研究治療的第一劑量後 4 週內進行過任何大手術。參與者必須在研究治療的第一劑量前至少 14 天從大手術或重大外傷的影響中恢復過來。

f)在首次研究治療的 30 天內接受過任何活疫苗/減毒疫苗的治療。

3) 物理和實驗室測試結果

a) 身體檢查、生命癥象、ECG 或臨床實驗室測定結果出現器官功能障礙或任何臨床顯著偏離正常值的證據，超出了與目標人群一致的範圍

i) 根據 12 或 24 小時尿液收集，血清肌酐> 1.5 mg/dL 或計算的肌酐清除率（CrCL）< 50 mL/分鐘證明腎功能不足。

ii) 骨髓功能不足，如下所示：

(1) 中性粒細胞絕對計數（ANC）< 1.0 × 108T98T/L

(2) Hgb < 9.0 g/dL

(3) 血小板計數 < 75×10^9/L

注意：根據機構實踐，如果在研究治療前≥ 1週給予，則允許為了達到上述值所需要的支持性治療，如血液/血小板輸注、造血刺激劑（包括粒細胞群落刺激因子（G-CSF）配製物）。

iii) 肝功能不足，如下所示：

(1) 總膽紅素 > 1.5 × 正常值上限（ULN），但未軛合型高膽紅素血症除外（例如，吉伯特綜合症，其總膽紅素必須 < 3× ULN）。

(2) ALT 和天冬胺酸轉胺酶（AST）> 3 × ULN（在肝轉移的情況下 > 5 × ULN），除非有骨轉移。鹼性磷酸酶（ALP）> 3× ULN 的參與者，除非已知他們有骨轉移，在這種情況下，也允許更高的 ALP 值。

iv) 血清白蛋白 < 3.0 g/dL。

b) 已知的人免疫缺陷病毒（HIV）陽性，且在過去一年內患有定義為機會性感染的 AIDS，或當前 CD4 計數< 350 個細胞/μL。如果有以下情況，則感染 HIV 的參與者符合條件：

i) 他們在入組研究時根據臨床指示在隨機化之前接受了至少 4 週的抗逆轉錄病毒療法（ART）

ii) 他們在入組研究時繼續按照臨床指示進行 ART

iii) CD4 計數和病毒載量由當地醫療保健提供者按照護理標準進行監測

注意：HIV測試必須在當地規定的地點進行。在當地強制要求的情況下，必須排除HIV陽性參與者。

c) 活動性乙型或丙型病毒性肝炎，如以下所示：

i) B 型肝炎病毒（HBV）的任何陽性測試結果，表明存在病毒，例如 B 型肝炎表面抗原（HBsAg，澳大利亞抗原）陽性。

ii) C 型肝炎病毒（HCV）的任何陽性測試結果，表明存在活動性病毒複製（可檢測的 HCV-核糖核酸[RNA]）。注意：具有陽性 HCV 抗體且檢測不到 HCV RNA 的參與者符合條件入組。

iii) 允許根據機構指南進行另外測試或替代測試以排除感染。

4) 過敏和藥物不良反應

a) 對單株抗體或艾日布林先前有任何嚴重超敏反應（≥ 3 級），或有接受皮質類固醇或任何賦形劑的禁忌症。

5) 其他排除標準

a) 非自願監禁的囚犯或參與者。（注：在某些特定情況下，只有在當地法規允許的國家，被監禁的人才能被納入或允許繼續作為參與者。適用嚴格的條件，並且需要 BMS 批准。）

b) 因治療精神或身體疾病（例如傳染病）而被強制留置的參與者。

3.5 研究干預

【0233】 MORAb-202將根據下表16投與於受試者：

[表16]. CA116003中的研究干預

名稱	組 A	組 B
干預名稱/一個或多個單位劑量強度	MORAb-202/ 10 mg/ml	MORAb-202/ 10 mg/ml
類型	藥物	藥物
劑量配製	一次性使用小瓶中的凍乾粉	一次性使用小瓶中的凍乾粉
一個或多個劑量水平	33 mg/m^2 Q3W	25 mg/m^2 Q3W
投與途徑	IV 輸注	IV 輸注
用途	實驗性的	實驗性的
IMP 和 NIMP/AxMP	IMP	IMP
來源	由申辦方集中提供	由申辦方集中提供

AxMP，輔助醫藥產品；IMP，研究性醫藥產品；IV，靜脈內；NIMP，非研究性醫藥產品；Q3W，每3週。

3.6 劑量調整

對於出現毒性但符合劑量調整標準的參與者，下一次MORAb-202投與應降低1個劑量水平。詳細情況如表17所示。在劑量降低之前需要諮詢研究醫學監測員。一旦劑量減少，就不能再增加。

[表17].對經歷毒性的受試者的劑量調整

劑量水平	MORAb-202	
	組 A	組 B
起始劑量	33 mg/m^2	25 mg/m^2
首次劑量降低（劑量水平 - 1）	25 mg/m^2	17 mg/m^2

實例4

4.1 研究詳細情況

【0234】將進行一項2期、開放標籤、隨機、多中心研究，評估MORAb-202在患有鉑抗性高級漿液性（HGS）卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌的女性參與者中的安全性、功效和耐受性。該研究的假設係，與IC化療相比，MORAb-202在33 mg/m^{2}或25 mg/m^{2}下具有有利的收益-風險譜，這係藉由患有鉑抗性高級別漿液性卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌的參與者的總體緩解率（ORR）和安全性譜來衡量的。研究時間約為4年。

4.1.1 目標

4.1.1.1 主要目標

【0235】該研究的主要目標係：(i) 比較MORAb-202相比於研究者選擇（IC）化療的客觀緩解率（在所有隨機化的參與者中）；和 (ii) 評估在所有接受治療的參與者中，在研究藥物的第一劑量投與後的6個月內，每組中出現導致停藥的治療相關不良事件（TRAE）的參與者的比例。

【0236】上述主要目標的終點係：(I) 藉由RECIST v1.1根據研究者評估的客觀緩解率（ORR）；和 (ii) 導致停藥的TRAE。

4.1.1.2 次要目標

【0237】該研究的次要目標係：(i) 評估所有隨機化的參與者中MORAb-202和IC化療的疾病控制率（DCR）；(ii) 評估所有隨機化的參與者中MORAb-202

和IC化療的緩解持續時間（DoR）；以及 (iii) 評估所有隨機化的參與者中MORAb-202和IC化療的無進展生存期（PFS）。上述次要目標的終點係：(i) 藉由RECIST v1.1根據研究者評估的DCR；(ii) 藉由RECIST v1.1根據研究者評估的DoR；以及 (iii) 藉由RECIST v1.1根據研究者評估的PFS。

4.2 研究設計

【0238】 參與者將以2 : 2 : 1的比例隨機分配到以下治療組：

- 組A（N = 60）：每3週一次（21天週期）以33 mg/m^{2}投與MORAb-202（視需要將劑量降低至25 mg/m^2）。
- 組B（N = 60）：每3週一次（21天週期）以25 mg/m^{2}投與MORAb-202（視需要將劑量降低至17 mg/m^2）。
- 組C（N = 30）：投與選自以下的IC單藥化療：
  - o 在28天週期的第1、8、15和22天的80 mg/m^2 IV紫杉醇；或
  - o 在28天週期的第1天的40 mg/m^2 IV聚乙二醇脂質體多柔比星（PLD）；或
  - o 在28天週期的第1、8和15天的4 mg/m^2 IV拓撲替康或在21天週期的第1天至第5天連續5天1.25 mg/m^2。

【0239】 MORAb-202將作為IV輸注進行投與。

【0240】 參與者將根據FRA表現（≥75%腫瘤染色與< 75%腫瘤染色）和先前療法線數目（1相比於2-3）進行隨機分配。

【0241】 所有參與者都將接受治療，直到研究者根據RECIST v1.1評估的疾病進展、不可接受的毒性、參與者撤回接受研究治療的同意、死亡或研究結束，以先發生者為准。最長治療時間將長達2年；然而，持續的安全性和腫瘤評估將指導決定是否對參與者進行超過2年的另外研究療法週期（如果參與者已確認臨床獲益）。

【0242】 研究設計的概述如圖7所示。

4.3 參加人數

【0243】 大約150名參與者將以2：2：1的比例隨機分配到3個治療組中的1個中，每個MORAb-202組（組A和組B）約有60名參與者，化療組（組C）有30名參與者。假設篩查失敗率約為25%，估計將入組約200名參與者以實現約150名隨機參與者。

4.4 納入標準

【0244】 研究中參與者的主要納入標準如下。參與者必須滿足以下所有才有符合條件被納入研究：

- 經組織學確診為HGS卵巢癌、原發性腹膜癌或輸卵管癌的女性參與者。
- 鉑抗性疾病，定義為：
  - 對於僅接受過1個基於鉑的療法線的參與者：在至少4個週期的基於鉑的療法的最後一個劑量後>1個月至≤6個月之間出現進展。
  - 對於接受過2個或3個基於鉑的療法線的參與者：基於鉑的療法的最後一個劑量後≤6個月出現進展。
- 參與者已接受至少1個但不超過3個先前全身療法線，並且單藥療法適合作為下一個療法線。在確定鉑抗性後，參與者可能已經接受了多達1個療法線。
  - 參與者必須先前接受過貝伐珠單抗治療，或者必須被認為在醫學上不適合或不符合/不能耐受接受貝伐珠單抗，拒絕接受貝伐珠單抗，或由於無法獲得貝伐珠單抗而不能接受貝伐珠單抗。
  - **注意**：(i) 新輔助 ± 輔助化療將被視為1個療法線。(ii) 維持療法（例如，貝伐珠單抗、PARP抑制劑）將被視先行療法線的一部分。(iii) 在沒有進展的情況下改變的療法將被視為同一療法線的一部分。
- 根據RECIST v1.1的疾病進展（藉由研究者評估）在最近的治療中或之後

至少有一個可測量的病灶。福馬林固定的、石蠟包埋的（FFPE）組織（長達5年）或新獲得的活檢必須在隨機化之前可用於FRA評估。腫瘤樣本（最好係組織塊或至少15個未染色的載玻片）必須對於FRA IHC分析係可評估的，以滿足資格標準。對於具有不可評估的FRA IHC且符合其他條件的參與者，將允許重新提交樣本。

- 東部合作腫瘤小組表現狀態（ECOG PS）為0或1。
- 在簽署知情同意書（ICF）時，參與者必須≥ 18歲（或研究所在司法管轄區的法定同意年齡）。

4.5 排除標準

【0245】 如果符合以下任何，則參與者被排除在研究之外：

- 透明細胞、黏液性、子宮內膜樣或肉瘤組織學，或包含任何該等組織學組分的混合腫瘤，或低級別或交界性卵巢癌。
- 原發性鉑難治性卵巢癌，其定義為第一線含鉑方案的最後一個劑量後1個月內疾病進展。
- 肺功能測試（PFT）異常：FEV1 < 70%或FVC < 60%，並且DLCO < 80%。
- 研究者評估的當前的ILD/肺炎，或在篩查時被懷疑ILD/肺炎或有任何嚴重程度的ILD/肺炎史，包括先前抗癌療法引起的ILD/肺炎。
- 當前的感染性肺炎、病毒性肺炎史（包括COVID-19相關感染）並有持續放射學異常的證據。
- 顯著的需要反復引流的第三間隙液體潴留（如腹水或胸膜積水）。
- 具有臨床意義的需要引流的心包滲液。
- 先前的全肺切除術。允許在治療前> 12個月進行的先前肺葉切除術和肺段切除術。
- 近期胸部放療。如果在開始研究治療前> 6個月記錄了放療，則可以允許

接受胸部或胸壁放療的參與者（例如，乳癌病史）。

• 記錄（或懷疑）肺部受累的任何自體免疫、結締組織或炎症性障礙（例如，類風濕性關節炎、乾燥綜合症、類肉瘤病等）。

• 脊髓壓迫或未經治療的有症狀的中樞神經系統（CNS）轉移。如果CNS轉移上無症狀的且不需要立即治療，或者已經接受治療並且參與者的神經功能恢復到基線（與CNS治療相關的殘留體征或症狀除外），則參與者符合條件。此外，參與者已經停止抗驚厥療法，並且必須停止使用皮質類固醇，或者在治療前至少2週每天服用≤10 mg強體松（或等效物）的穩定劑量或遞減劑量。治療前28天內進行的成像必須記錄CNS病灶的放射學穩定性，並在完成任何CNS定向療法後進行。

• 需要治療的併發惡性腫瘤（篩查期間出現），或隨機分組前2年內活躍的既往惡性腫瘤病史（即，如果在隨機分組前至少2年完成了治療並且患者沒有疾病的證據，則具有先前惡性腫瘤史的參與者符合條件）。有先前早期基底/鱗狀細胞皮膚癌或非浸潤性或原位癌史且在任何時間接受過確定性治療的參與者也符合條件。

• 在沒有活動性自體免疫性疾病的情況下允許以下參與者：其患有需要在研究治療投與後14天內使用皮質類固醇>10 mg每日強體松當量或其他免疫抑制藥物進行全身治療的病症，>10 mg每日強體松當量的類固醇腎上腺替代藥物除外。

o 允許在開始研究治療之前使用短期療程（< 5天）的類固醇進行治療多達7天。

4.6 研究干預

將根據下表18向參與者投與化合物：

[表18]. CA116001的研究干預

干預名稱	一個或多個單位劑量強度	IMP/非 IMP/AxMP
一次性使用小瓶中的 MORAb-202 凍乾粉	10 mg/mL	IMP
紫杉醇	6 mg/mL	IMP
聚乙二醇化脂質體多柔比星（PLD）	2 mg/mL	IMP
拓撲替康	1 mg/mL	IMP

縮寫：AxMP，輔助醫藥產品；IMP，研究性醫藥產品；PLD，聚乙二醇化脂質體多柔比星。

實例5

5.1 1/2期試驗（實例2）的初步結果

【0246】 該研究的劑量評估部分設計有兩個順序佇列，分別為25 mg/m^{2}和33 mg/m^2。兩個順序佇列的入組已經完成。共有14名受試者入組並接受MORAb-202治療，每個佇列中有7名受試者。進一步研究將以25 mg/m^2 Q3W繼續進行。該方案已證明具有可接受的安全性和初始抗腫瘤活性。MORAb-202、總抗體和釋放的艾日布林的25 mg/m^{2}平均PK譜與0.68 mg/kg劑量的那些相當。在大多數受試者中，與基於BW的估計總劑量相比，基於BSA的給藥減少了藥物總量（mg）。計畫針對每兩週和每週一次的給藥方案進行另外的測試。

所選序列：

SEQ ID NO: 1（MORAb-003 HC CDR1；Kabat）：GYGLS

SEQ ID NO: 2（MORAb-003 HC CDR2；Kabat）：MISSGGSYTYYADSVKG

SEQ ID NO: 3（MORAb-003 HC CDR3；Kabat）：HGDDPAWFAY

SEQ ID NO: 4（MORAb-003 LC CDR1；Kabat）：SVSSSISSNNLH

SEQ ID NO: 5（MORAb-003 LC CDR2: Kabat）：GTSNLAS

SEQ ID NO: 6（MORAb-003 LC CDR3；Kabat）：QQWSSYPYMYT

SEQ ID NO: 7（MORAb-003 HC CDR1；IMGT）：GFTFSGYG

SEQ ID NO: 8（MORAb-003 HC CDR2；IMGT）：ISSGGSYT

SEQ ID NO: 9（MORAb-003 HC CDR3；IMGT）：ARHGDDPAWFAY

SEQ ID NO: 10（MORAb-003 LC CDR1；IMGT）：SSISSNN

SEQ ID NO: 11（MORAb-003 LC CDR2；IMGT）：GTS

SEQ ID NO: 12（MORAb-003 LC CDR3；IMGT）：QQWSSYPYMYT

SEQ ID NO: 15（MORAb-003重鏈（HC））

```
  1  EVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCSASGFTFS GYGLSWVRQA PGKGLEWVAM
 51  ISSGGSYTYY ADSVKGRFAI SRDNAKNTLF LQMDSLRPED TGVYFCARHG
101  DDPAWFAYWG QGTPVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
151  YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY
201  ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK
251  DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
301  TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV
351  YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL
401  DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

SEQ ID NO: 16（MORAb-003輕鏈（LC））

```
  1  DIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCSVSSSIS SNNLHWYQQK PGKAPKPWIY
 51  GTSNLASGVP SRFSGSGSGT DYTFTISSLQ PEDIATYYCQ QWSSYPYMYT
101  FGQGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ
151  WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT
201  HQGLSSPVTK SFNRGEC
```

SEQ ID NO: 33（MORAb-003重鏈全長前蛋白胺基酸序列；前導序列帶底線）

```
  1  MGWSCIILFL VATATGVHSE VQLVESGGGV VQPGRSLRLS CSASGFTFSG
 51  YGLSWVRQAP GKGLEWVAMI SSGGSYTYYA DSVKGRFAIS RDNAKNTLFL
101  QMDSLRPEDT GVYFCARHGD DPAWFAYWGQ GTPVTVSSAS TKGPSVFPLA
151  PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL
```

```
 201  YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC
 251  PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV
 301  DGVEVHNAKT KPREEQYNST YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP
 351  APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV
 401  EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH
 451  EALHNHYTQK SLSLSPGK
```

SEQ ID NO: 34（MORAb-003輕鏈全長前蛋白胺基酸序列（前導序列帶底線））

```
   1  MGWSCIILFL VATATGVHSD IQLTQSPSSL SASVGDRVTI TCSVSSSISS
  51  NNLHWYQQKP GKAPKPWIYG TSNLASGVPS RFSGSGSGTD YTFTISSLQP
 101  EDIATYYCQQ WSSYPYMYTF GQGTKVEIKR TVAAPSVFIF PPSDEQLKSG
 151  TASVVCLLNN FYPREAKVQW KVDNALQSGN SQESVTEQDS KDSTYSLSST
 201  LTLSKADYEK HKVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
```

SEQ ID NO: 35（MORAb-003 HC nt）

```
   1  ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
  51  CCACTCCGAG GTCCAACTGG TGGAGAGCGG TGGAGGTGTT GTGCAACCTG
 101  GCCGGTCCCT GCGCCTGTCC TGCTCCGCAT CTGGCTTCAC CTTCAGCGGC
 151  TATGGGTTGT CTTGGGTGAG ACAGGCACCT GGAAAAGGTC TTGAGTGGGT
 201  TGCAATGATT AGTAGTGGTG GTAGTTATAC CTACTATGCA GACAGTGTGA
 251  AGGGTAGATT TGCAATATCG CGAGACAACG CCAAGAACAC ATTGTTCCTG
 301  CAAATGGACA GCCTGAGACC CGAAGACACC GGGGTCTATT TTTGTGCAAG
 351  ACATGGGGAC GATCCCGCCT GGTTCGCTTA TTGGGGCCAA GGGACCCCGG
 401  TCACCGTCTC CTCAGCCTCC ACCAAGGGCC CATCGGTCTT CCCCCTGGCA
 451  CCCTCCTCCA AGAGCACCTC TGGGGGCACA GCGGCCCTGG GCTGCCTGGT
 501  CAAGGACTAC TTCCCCGAAC CGGTGACGGT GTCGTGGAAC TCAGGCGCCC
 551  TGACCAGCGG CGTGCACACC TTCCCGGCTG TCCTACAGTC CTCAGGACTC
 601  TACTCCCTCA GCAGCGTGGT GACCGTGCCC TCCAGCAGCT TGGGCACCCA
 651  GACCTACATC TGCAACGTGA ATCACAAGCC CAGCAACACC AAGGTGGACA
 701  AGAAAGTTGA GCCCAAATCT TGTGACAAAA CTCACACATG CCCACCGTGC
 751  CCAGCACCTG AACTCCTGGG GGGACCGTCA GTCTTCCTCT TCCCCCCAAA
 801  ACCCAAGGAC ACCCTCATGA TCTCCCGGAC CCCTGAGGTC ACATGCGTGG
 851  TGGTGGACGT GAGCCACGAA GACCCTGAGG TCAAGTTCAA CTGGTACGTG
 901  GACGGCGTGG AGGTGCATAA TGCCAAGACA AAGCCGCGGG AGGAGCAGTA
 951  CAACAGCACG TACCGTGTGG TCAGCGTCCT CACCGTCCTG CACCAGGACT
1001  GGCTGAATGG CAAGGAGTAC AAGTGCAAGG TCTCCAACAA AGCCCTCCCA
1051  GCCCCCATCG AGAAAACCAT CTCCAAAGCC AAAGGGCAGC CCCGAGAACC
1101  ACAGGTGTAC ACCCTGCCCC CATCCCGGGA TGAGCTGACC AAGAACCAGG
1151  TCAGCCTGAC CTGCCTGGTC AAAGGCTTCT ATCCCAGCGA CATCGCCGTG
1201  GAGTGGGAGA GCAATGGGCA GCCGGAGAAC AACTACAAGA CCACGCCTCC
```

```
1251  CGTGCTGGAC TCCGACGGCT CCTTCTTCTT ATATTCAAAG CTCACCGTGG
1301  ACAAGAGCAG GTGGCAGCAG GGGAACGTCT TCTCATGCTC CGTGATGCAT
1351  GAGGCTCTGC ACAACCACTA CACGCAGAAG AGCCTCTCCC TGTCTCCCGG
1401  GAAATGA
```

SEQ ID NO: 36（MORAb-003 LC nt）

```
   1  ATGGGATGGA GCTGTATCAT CCTCTTCTTG GTAGCAACAG CTACAGGTGT
  51  CCACTCCGAC ATCCAGCTGA CCCAGAGCCC AAGCAGCCTG AGCGCCAGCG
 101  TGGGTGACAG AGTGACCATC ACCTGTAGTG TCAGCTCAAG TATAAGTTCC
 151  AACAACTTGC ACTGGTACCA GCAGAAGCCA GGTAAGGCTC CAAAGCCATG
 201  GATCTACGGC ACATCCAACC TGGCTTCTGG TGTGCCAAGC AGATTCAGCG
 251  GTAGCGGTAG CGGTACCGAC TACACCTTCA CCATCAGCAG CCTCCAGCCA
 301  GAGGACATCG CCACCTACTA CTGCCAACAG TGGAGTAGTT ACCCGTACAT
 351  GTACACGTTC GGCCAAGGGA CCAAGGTGGA AATCAAACGA ACTGTGGCTG
 401  CACCATCTGT CTTCATCTTC CCGCCATCTG ATGAGCAGTT GAAATCTGGA
 451  ACTGCCTCTG TTGTGTGCCT GCTGAATAAC TTCTATCCCA GAGAGGCCAA
 501  AGTACAGTGG AAGGTGGATA ACGCCCTCCA ATCGGGTAAC TCCCAGGAGA
 551  GTGTCACAGA GCAGGACAGC AAGGACAGCA CCTACAGCCT CAGCAGCACC
 601  CTGACGCTGA GCAAAGCAGA CTACGAGAAA CACAAAGTCT ACGCCTGCGA
 651  AGTCACCCAT CAGGGCCTGA GCTCGCCCGT CACAAAGAGC TTCAACAGGG
 701  GAGAGTGTTA A
```

SEQ ID NO: 37（人FRA）

```
  1 maqrmttqll lllvwvavvg eaqtriawar tellnvcmna khhkekpgpe dklheqcrpw
 61 rknaccstnt sqeahkdvsy lyrfnwnhcg emapackrhf iqdtclyecs pnlgpwiqqv
121 dqswrkervl nvplckedce qwwedcrtsy tcksnwhkgw nwtsgfnkca vgaacqpfhf
181 yfptptvlcn eiwthsykvs nysrgsgrci qmwfdpaqgn pneevarfya aamsgagpwa
241 awpfllslal mllwlls
```

SEQ ID NO: 38（人FRA核苷酸）

```
  1 cattccttgg tgccactgac cacagctctt tcttcaggga cagacatggc tcagcggatg
 61 acaacacagc tgctgctcct tctagtgtgg gtggctgtag taggggaggc tcagacaagg
121 attgcatggg ccaggactga gcttctcaat gtctgcatga acgccaagca ccacaaggaa
181 aagccaggcc ccgaggacaa gttgcatgag cagtgtcgac cctggaggaa gaatgcctgc
241 tgttctacca acaccagcca ggaagcccat aaggatgttt cctacctata tagattcaac
301 tggaaccact gtggagagat ggcacctgcc tgcaaacggc atttcatcca ggacacctgc
361 ctctacgagt gctcccccaa cttggggccc tggatccagc aggtggatca gagctggcgc
421 aaagagcggg tactgaacgt gcccctgtgc aaagaggact gtgagcaatg gtgggaagat
481 tgtcgcacct cctacacctg caagagcaac tggcacaagg gctggaactg gacttcaggg
541 tttaacaagt gcgcagtggg agctgcctgc caacctttcc atttctactt ccccacaccc
601 actgttctgt gcaatgaaat ctggactcac tcctacaagg tcagcaacta cagccgaggg
```

```
661 agtggccgct gcatccagat gtggttcgac ccagcccagg gcaaccccaa tgaggaggtg
721 gcgaggttct atgctgcagc catgagtggg gctgggccct gggcagcctg gcctttcctg
781 cttagcctgg ccctaatgct gctgtggctg ctcagctgac ctccttttac cttctgatac
841 ctggaaatcc ctgccctgtt cagccccaca gctcccaact atttggttcc tgctccatgg
901 tcgggcctct gacagccact ttgaataaac cagacaccgc acatgtgtct tgagaattat
961 ttggaaaaaa aaaaaaaaaa aa
```

【符號說明】

【0247】無

【生物材料寄存】

【0248】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="tw" dtdVersion="V1_3" fileName="156480050-
00270.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0"
productionDate="2023-05-09">
 <ApplicantFileReference>15648.0050-00270</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/362,882</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-12</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="tw">衛材研發管理有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Eisai R&amp;amp;D Management Co., LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">ERIBULIN-BASED ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND
METHODS OF USE</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="tw">基於艾日布林的抗體-藥物軛合物及其使用方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>38</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYGLS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q5">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MISSGGSYTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="3">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>HGDDPAWFAY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>SVSSSISSNNLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWSSYPYMYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSGYG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGGSYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ARHGDDPAWFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSISSNN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWSSYPYMYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q29">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q31">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggctatgggttgtct</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggt</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>catggggacgatcccgcctggttcgcttat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggcacatccaacctggcttct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>caacagtggagtagttacccgtacatgtacacg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ggcttcaccttcagcggctatggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>attagtagtggtggtagttatacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q51">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gcaagacatggggacgatcccgcctggttcgcttat</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="26">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q53">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>tcaagtataagttccaacaac</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caacagtggagtagttacccgtacatgtacacg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtc
ctgctccgcatctggcttcaccttcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtggg
ttgcaatgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaac
gccaagaacacattgttcctgcaaatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatgggga
cgatcccgcctggttcgcttattggggccaagggaccccggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccat
cacctgtagtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccat
ggatctacggcacatccaacctggcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttc
accatcagcagcctccagccagaggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1350</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1350</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtc
ctgctccgcatctggcttcaccttcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtggg
ttgcaatgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaac
```

gccaagaacacattgttcctgcaaatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatgggga
cgatcccgcctggttcgcttattggggccaagggaccccggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa
ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact
ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc
ccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacct
gaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcata
atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac
tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagc
caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctga
cctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag
accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcttatattcaaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcccg
ggaaatga</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>654</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..654</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>gacatccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccat
cacctgtagtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccat
ggatctacggcacatccaacctggcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttc
accatcagcagcctccagccagaggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q67">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGK
GLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>236</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..236</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGK
APKPWIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1407</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1407</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggatggagctgtatcatcctcttcttggtagcaacagctacaggtgtccactccgaggt
ccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtcctgctccgcatctggcttcacct
tcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtgggttgcaatgattagtagtggtggt
agttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaacgccaagaacacattgttcctgca
aatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatggggacgatcccgcctggttcgcttatt
ggggccaagggaccccggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaag
agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactc
aggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtga
ccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaag
aaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagt
cttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga
gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa
gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccac
aggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactc
cgacggctccttcttcttatattcaaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccg
tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcccgggaaatga</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>711</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..711</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggatggagctgtatcatcctcttcttggtagcaacagctacaggtgtccactccgacat
ccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccatcacctgtagtgtcagctcaagta
taagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccatggatctacggcacatccaacctg
gcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttcaccatcagcagcctccagccaga
ggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgttcggccaagggaccaaggtggaaa
tcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtt
gtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactc
ccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagact
acgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggga
gagtgttaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="37">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>257</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..257</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q75">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCRPWRK
NACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQW
WEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPN
EEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>982</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..982</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cattccttggtgccactgaccacagctctttcttcagggacagacatggctcagcggatgac
aacacagctgctgctccttctagtgtgggtggctgtagtaggggaggctcagacaaggattgcatgggccaggactgagc
```

ttctcaatgtctgcatgaacgccaagcaccacaaggaaaagccaggccccgaggacaagttgcatgagcagtgtcgaccc
tggaggaagaatgcctgctgttctaccaacaccagccaggaagcccataaggatgtttcctacctatatagattcaactg
gaaccactgtggagagatggcacctgcctgcaaacggcatttcatccaggacacctgcctctacgagtgctcccccaact
tggggccctggatccagcaggtggatcagagctggcgcaaagagcgggtactgaacgtgcccctgtgcaaagaggactgt
gagcaatggtgggaagattgtcgcacctcctacacctgcaagagcaactggcacaagggctggaactggacttcagggtt
taacaagtgcgcagtgggagctgcctgccaacctttccatttctacttccccacacccactgttctgtgcaatgaaatct
ggactcactcctacaaggtcagcaactacagccgagggagtggccgctgcatccagatgtggttcgacccagcccagggc
aaccccaatgaggaggtggcgaggttctatgctgcagccatgagtggggctgggccctgggcagcctggcctttcctgct
tagcctggccctaatgctgctgtggctgctcagctgacctccttttaccttctgatacctggaaatccctgccctgttca
gccccacagctcccaactatttggttcctgctccatggtcgggcctctgacagccactttgaataaaccagacaccgcac
atgtgtcttgagaattatttggaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種治療葉酸受體α（FRA）表現型癌症之方法，該方法包括向有需要的受試者投與具有式 (I) 的抗體-藥物軛合物：

Ab-(L-D)p (I)

其中

(i) Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其內化抗原結合片段：三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 1（HCDR1）、SEQ ID NO: 2（HCDR2）、和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義；

(ii) D為艾日布林；

(iii) L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

(iv) p為1至8的整數；

並且其中該抗體-藥物軛合物以8 mg至50 mg該抗體-藥物軛合物/平方米（m^2）該受試者的體表面積（BSA）的劑量投與於所述受試者。

【請求項2】一種降低正在針對FRA表現型癌症進行治療的受試者的間質性肺病（ILD）風險之方法，該方法包括向該受試者投與具有式 (I) 的抗體-藥物軛合物：

Ab-(L-D)p (I)

其中

(i) Ab係包含以下的內化抗葉酸受體α抗體或其內化抗原結合片段：三個重鏈互補決定區(HCDR)，其包含SEQ ID NO: 1(HCDR1)、SEQ ID NO: 2(HCDR2)、和SEQ ID NO: 3（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 4（LCDR1）、SEQ ID NO: 5（LCDR2）、和SEQ ID NO: 6（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由Kabat編號系統所定義；或三個重鏈互補決定區（HCDR），其包含SEQ ID NO: 7（HCDR1）、SEQ ID NO: 8（HCDR2）、和SEQ ID NO: 9（HCDR3）的胺基酸序列；及三個輕鏈互補決定區（LCDR），其包含SEQ ID NO: 10（LCDR1）、SEQ ID NO: 11（LCDR2）、和SEQ ID NO: 12（LCDR3）的胺基酸序列，如藉由IMGT編號系統所定義；

(ii) D為艾日布林；

(iii) L為包含Mal-$(PEG)_2$-Val-Cit-pAB的可切割連接子；以及

(iv) *p*為1至8的整數；

並且其中該抗體-藥物軛合物以8 mg至50 mg該抗體-藥物軛合物/平方米（m^2）該受試者的體表面積（BSA）的劑量投與於所述受試者。

【請求項3】 如請求項1或請求項2所述之方法，其中該抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的重鏈可變區以及含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的輕鏈可變區。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述之方法，其中該抗體或抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的重鏈以及含有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的輕鏈。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項所述之方法，其中該抗體-藥物軛合物係MORAb-202。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項所述之方法，其中*p*為3至5。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項所述之方法，其中該劑量係8 mg至44 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該劑量係33 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項9】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該劑量係25 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項10】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該劑量係17 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項11】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該劑量係15 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項12】 如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該劑量係8 mg至10 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項13】 如請求項8或請求項9所述之方法，其中該方法進一步包括投與較低劑量/m^2該受試者的BSA以降低毒性。

【請求項14】 如請求項13所述之方法，其中該較低劑量係17 mg、15 mg或8 mg至10 mg/m^2該受試者的BSA。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體-藥物軛合物每三週投與一次。

【請求項16】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體-藥物軛合物每兩週投與一次。

【請求項17】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體-藥物軛合物每週投與一次。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之方法，其中該受試者具有在重量的上四分位數中的體重值。

【請求項19】 如請求項1至18中任一項所述之方法，其中與其中按基於體重的劑量，例如按0.5 mg至2 mg/千克該受試者的體重（BW）的劑量，例如按0.9 mg至1.2 mg/千克BW的劑量投與該抗體-藥物軛合物的治療相比，ILD的風險在投與該抗體-藥物軛合物後降低至少5%、至少10%、至少15%、至少16%、至少17%、至少18%、至少19%或至少20%。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項所述之方法，其進一步包括投與皮質類固醇。

【請求項21】 如請求項20所述之方法，其中預防性投與該皮質類固醇。

【請求項22】 如請求項20或請求項21所述之方法，其中該皮質類固醇與該抗體-藥物軛合物同時或依次投與。

【請求項23】 如請求項20至22中任一項所述之方法，其中在投與該抗體-藥物軛合物之前或之後投與該皮質類固醇。

【請求項24】 如請求項20至23中任一項所述之方法，其中該皮質類固醇係地塞米松。

【請求項25】 如請求項24所述之方法，其中該地塞米松以4 mg地塞米松的劑量投與。

【請求項26】 如請求項24或請求項25所述之方法，其中該地塞米松每天投與至少一次。

【請求項27】 如請求項26所述之方法，其中該地塞米松每天投與兩次。

【請求項28】 如請求項26或請求項27所述之方法，其中在用該抗體-藥物軛合物治療開始時投與該地塞米松至少三天。

【請求項29】 如請求項24至28中任一項所述之方法，其中口服投與該地塞米松。

【請求項30】 如請求項20至23中任一項所述之方法，其中該皮質類固醇係強

體松。

【請求項31】 如請求項30所述之方法，其中該強體松以0.5 mg強體松的劑量投與。

【請求項32】 如請求項30所述之方法，其中該強體松以1 mg強體松的劑量投與。

【請求項33】 如請求項30所述之方法，其中該強體松以2 mg強體松的劑量投與。

【請求項34】 如請求項30至33中任一項所述之方法，其中該強體松每天投與至少一次。

【請求項35】 如請求項30至34中任一項所述之方法，其中在用該抗體-藥物軛合物治療開始之前投與該強體松至少14天。

【請求項36】 如請求項30至35中任一項所述之方法，其中口服投與該強體松。

【請求項37】 如請求項20至23中任一項所述之方法，其中該皮質類固醇係甲潑尼龍。

【請求項38】 如請求項37所述之方法，其中該甲潑尼龍以500-1000 mg強體松的劑量投與。

【請求項39】 如請求項37或請求項38所述之方法，其中該甲潑尼龍每天投與至少一次。

【請求項40】 如請求項37至39中任一項所述之方法，其中在用該抗體-藥物軛合物治療開始之前投與該甲潑尼龍至少三天。

【請求項41】 如請求項37至40中任一項所述之方法，其中靜脈內投與該甲潑尼龍。

【請求項42】 如請求項1至41中任一項所述之方法，其中靜脈內投與該抗體

-藥物軛合物。

【請求項43】 如請求項1至42中任一項所述之方法，其中給該受試者投與33 mg/m^{2}的劑量，並且隨後投與25 mg/m^{2}的降低劑量。

【請求項44】 如請求項1至42中任一項所述之方法，其中給該受試者投與25 mg/m^{2}的劑量，並且隨後投與17 mg/m^{2}的降低劑量。

【請求項45】 如請求項1至42中任一項所述之方法，其中給該受試者投與25 mg/m^{2}的劑量，並且隨後投與15 mg/m^{2}的降低劑量。

【請求項46】 如請求項1至42中任一項所述之方法，其中給該受試者投與15 mg/m^{2}的劑量，並且隨後投與8 mg/m^{2}至10 mg/m^{2}的降低劑量。

【請求項47】 如請求項1至46中任一項所述之方法，其中該FRA表現型癌症選自：胃癌、卵巢癌、漿液性卵巢癌、漿液性高級別卵巢癌、透明細胞卵巢癌、鉑抗性卵巢癌、肺癌、非小細胞肺癌、轉移性非小細胞肺癌、肺類癌、大腸直腸癌、乳癌、三陰性乳癌、激素受體（HR）陽性且低HER2乳癌、子宮內膜癌、漿液性子宮內膜癌、腹膜癌、原發性腹膜癌、輸卵管癌、胰臟癌、腎癌、腎細胞癌、子宮頸癌、食道癌和骨肉瘤。

【請求項48】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係卵巢癌。

【請求項49】 如請求項48所述之方法，其中該卵巢癌係鉑抗性卵巢癌（PROC）。

【請求項50】 如請求項49所述之方法，其中該PROC係漿液性卵巢癌。

【請求項51】 如請求項50所述之方法，其中該漿液性卵巢癌係高級別漿液性卵巢癌。

【請求項52】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係鉑抗性原發性腹膜癌。

【請求項53】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係鉑抗性輸卵

管癌。

【請求項54】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係乳癌。

【請求項55】 如請求項54所述之方法，其中該乳癌係三陰性乳癌（TNBC）。

【請求項56】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係非小細胞肺癌（NSCLC）。

【請求項57】 如請求項47所述之方法，其中該FRA表現型癌症係子宮內膜癌（EC）。

【請求項58】 如請求項47至57中任一項所述之方法，其中該FRA表現型癌症係轉移性癌症。

【請求項59】 如請求項58所述之方法，其中該轉移性癌症沒有基因組改變。

【請求項60】 如請求項58所述之方法，其中該轉移性癌症在以下任何基因中的至少一個中具有至少一個已知的基因組改變：*EGFR*、*ALK*、*PI3K*、*AKT*、*mTOR*、*RET*、*MET*、*BRAF*、*NTRK*、*ROS1*以及任何參與*RAS-MAPK*通路的基因。

【請求項61】 如請求項58至60中任一項所述之方法，其中該轉移性癌症係非小細胞肺癌。

【請求項62】 如請求項47至61中任一項所述之方法，其中該FRA表現型癌症係難治性癌症。

【請求項63】 如請求項62所述之方法，其中該難治性癌症對靶向治療無反應。

【請求項64】 如請求項63所述之方法，其中該靶向治療係針對以下任何一種基因或其變體的靶向治療：*EGFR*、*ALK*、*BRAF*、*RET*、*MET*、*NTRK*、和*ROS1*。

【請求項65】 如請求項62所述之方法，其中該難治性癌症對基於鉑的治療和基於免疫療法的治療無反應，其中該等治療同時或依次投與。

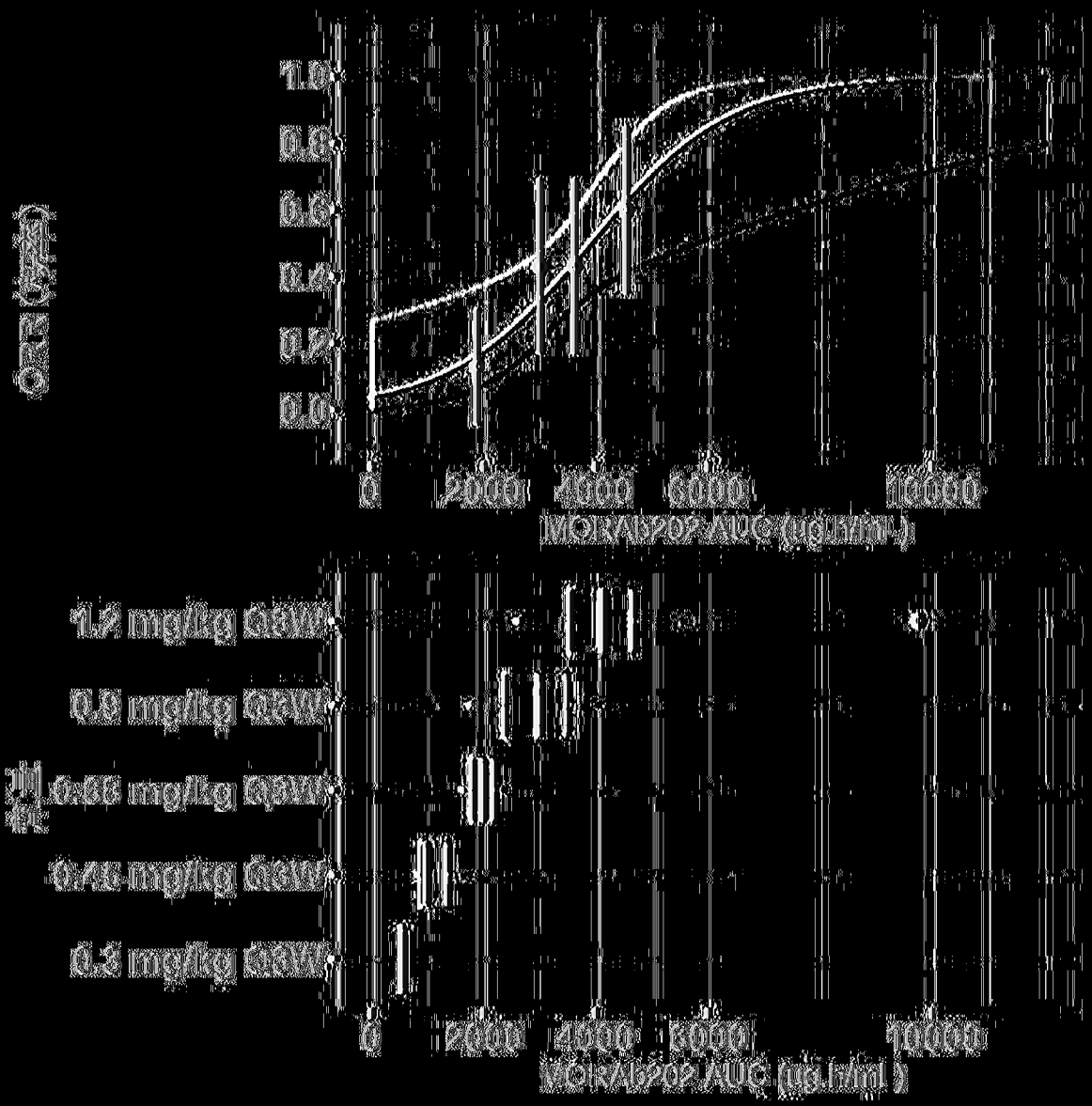
【請求項66】 如請求項65所述之方法，其中該基於鉑的治療係鉑雙藥化療，

並且其中該基於免疫療法的治療係PD-1抑制劑或PD-L1抑制劑。

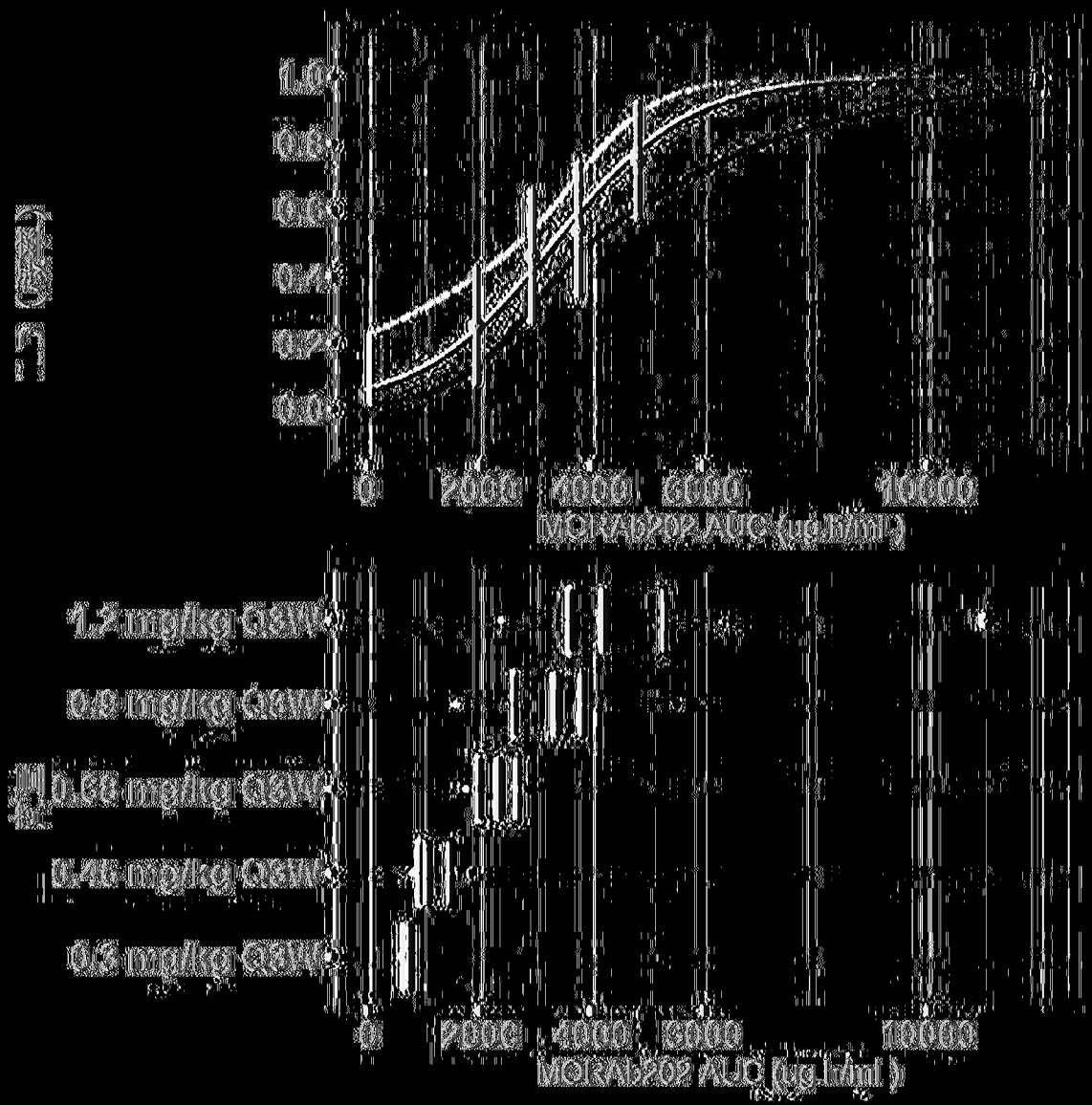
【請求項67】 如請求項1至66中任一項所述之方法，其中該受試者在治療開始時沒有以下一項或多項：間質性肺病（ILD）和/或肺炎、ILD和/或肺炎史、具有臨床意義的肺部特異性疾病、胸膜積水、心包滲液、先前肺切除術、過去2年內胸部放療史、自體免疫疾病伴肺部受累、結締組織障礙伴肺部受累或炎症性障礙伴肺部受累。

【請求項68】 如請求項1至66中任一項所述之方法，其中該受試者沒有以下一項或多項：針對該FRA表現型癌症的超過三個先前療法的病史，高中性粒細胞比淋巴細胞比率，或治療開始時血清白蛋白水平低於3 g/dL。

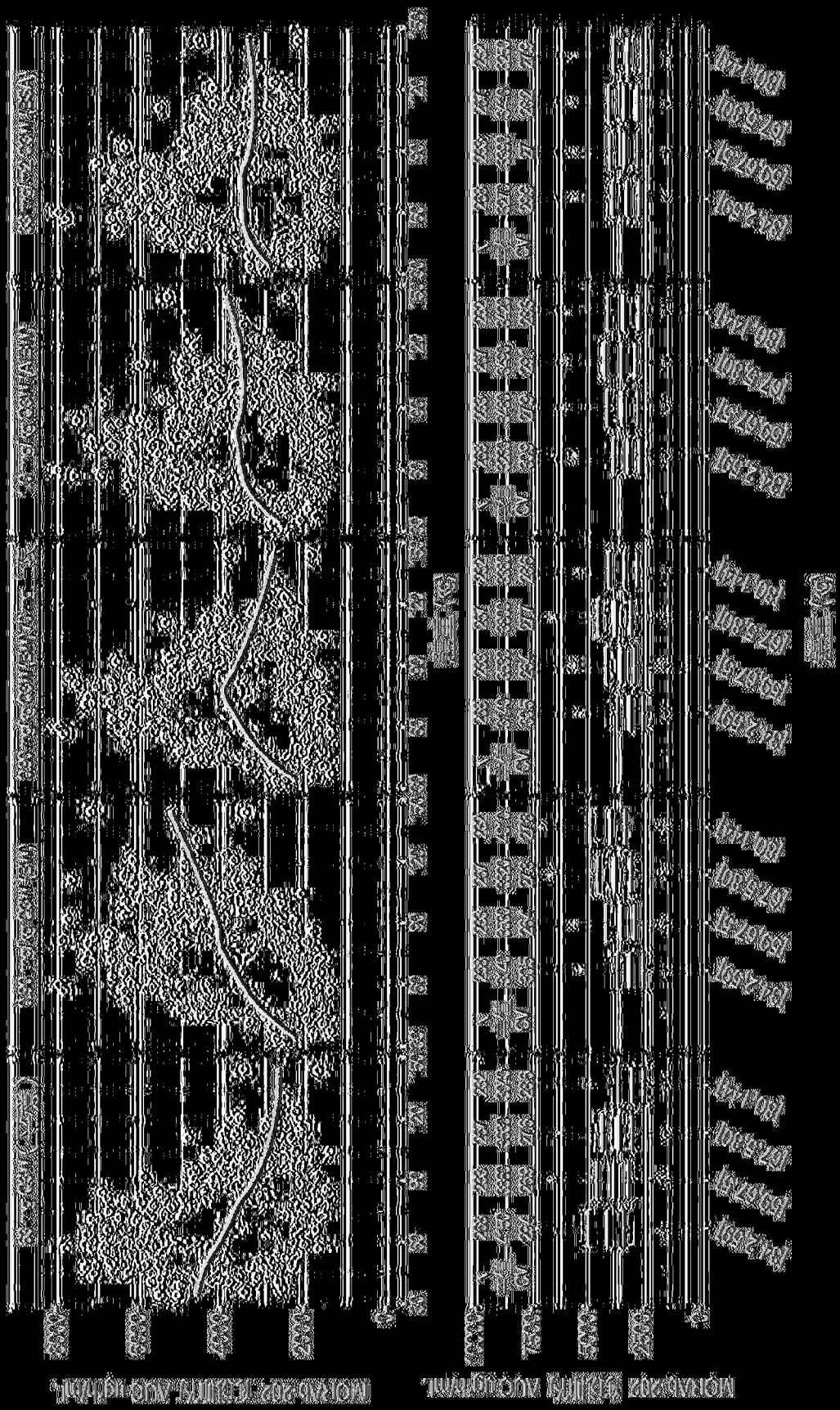
【發明圖式】


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)
1.2 mg/kg Q3W
0.9 mg/kg Q3W
0.66 mg/kg Q3W
0.45 mg/kg Q3W
0.3 mg/kg Q3W
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/mL)

【圖1】

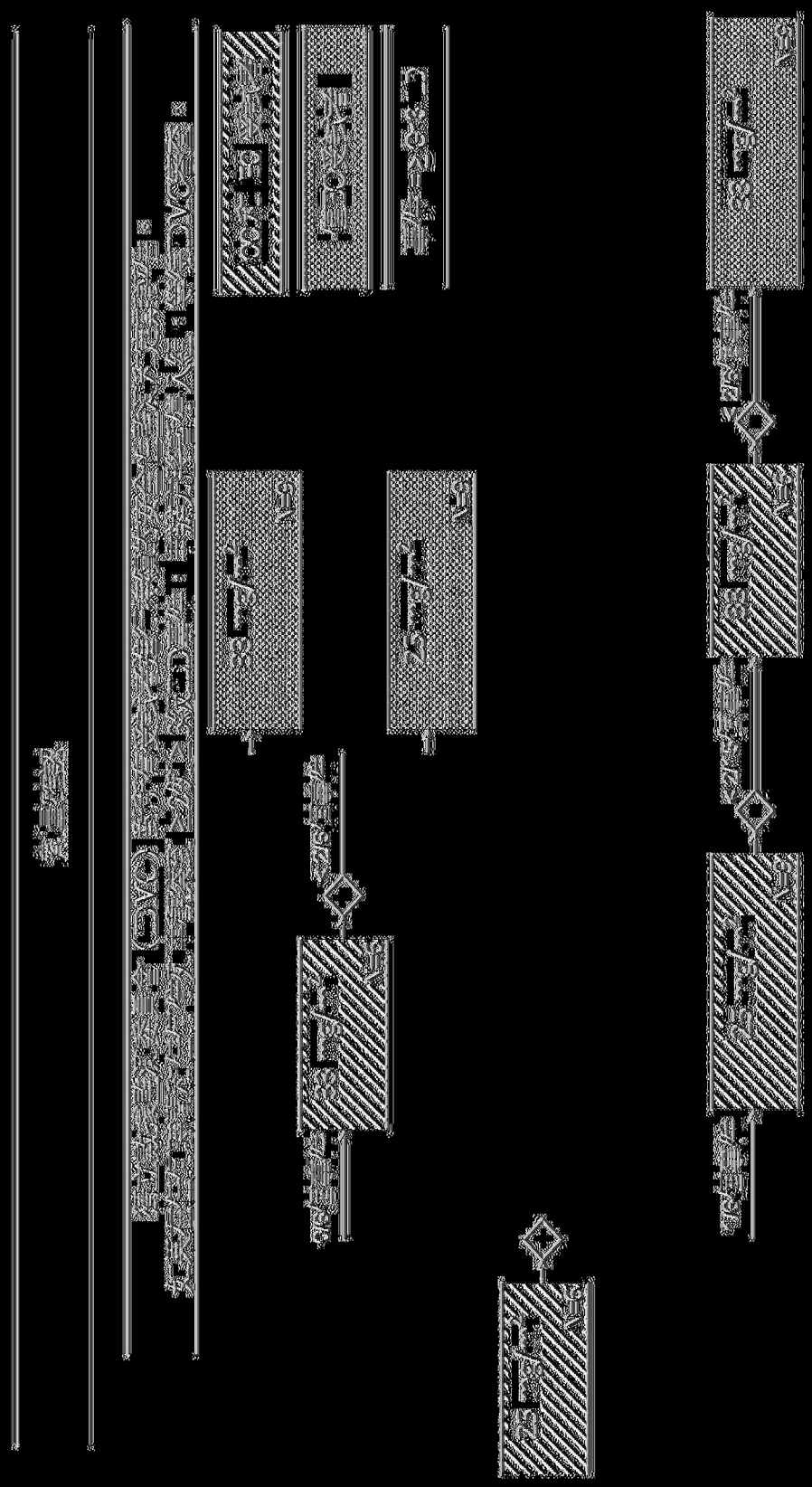

1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/ml)
1.2 mg/kg Q3W
0.9 mg/kg Q3W
0.68 mg/kg Q3W
0.45 mg/kg Q3W
0.3 mg/kg Q3W
0
2000
4000
6000
10000
MORAb202 AUC (ug.h/ml)

[圖2]



【圖3】

圖 3
(Figure 3)



【圖5】

```
<?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="C255426SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
28">
 <ApplicantFileReference>15648.0050-00270</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/362,882</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-12</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">衛材研發管理有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Eisai R&amp;amp;D Management Co., LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="en">ERIBULIN-BASED ANTIBODY-DRUG CONJUGATES AND
METHODS OF USE</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="zh">基於艾日布林的抗體-藥物軛合物及其使用方法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>38</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYGLS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MISSGGSYTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HGDDPAWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>SVSSSISSNNLH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTSNLAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWSSYPYMYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSGYG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ISSGGSYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ARHGDDPAWFAY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSISSNN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQWSSYPYMYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q29">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q31">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGKGLEWVAMISSGGSYTYYAD
SVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q33">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGKAPKPWIYGTSNLASGVPSR
FSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q35">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggctatgggttgtct</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q37">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggt</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q39">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>catggggacgatcccgcctggttcgcttat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>agtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ggcacatccaacctggcttct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>caacagtggagtagttacccgtacatgtacacg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ggcttcaccttcagcggctatggg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>attagtagtggtggtagttatacc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gcaagacatggggacgatcccgcctggttcgcttat</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>tcaagtataagttccaacaac</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caacagtggagtagttacccgtacatgtacacg</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtc
ctgctccgcatctggcttcaccttcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtggg
ttgcaatgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaac
gccaagaacacattgttcctgcaaatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatgggga
cgatcccgcctggttcgcttattggggccaagggaccccggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccat
cacctgtagtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccat
ggatctacggcacatccaacctggcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttc
accatcagcagcctccagccagaggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1350</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1350</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtc
ctgctccgcatctggcttcaccttcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtggg
ttgcaatgattagtagtggtggtagttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaac
```

gccaagaacacattgttcctgcaaatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatgggga
cgatcccgcctggttcgcttattggggccaagggaccccggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggtct
tcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaa
ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggact
ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc
ccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacct
gaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggt
cacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcata
atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac
tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagc
caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctga
cctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag
accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcttatattcaaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcccg
ggaaatga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>654</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..654</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q65">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>gacatccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccat
cacctgtagtgtcagctcaagtataagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccat
ggatctacggcacatccaacctggcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttc
accatcagcagcctccagccagaggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgtt
cggccaagggaccaaggtggaaatcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagt
tgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggat
aacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcac
cctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccg
tcacaaagagcttcaacaggggagagtgttaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q67">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSEVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFTFSGYGLSWVRQAPGK
GLEWVAMISSGGSYTYYADSVKGRFAISRDNAKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARHGDDPAWFAYWGQGTPVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>236</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..236</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSVSSSISSNNLHWYQQKPGK
APKPWIYGTSNLASGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSYPYMYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQG
LSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1407</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1407</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggatggagctgtatcatcctcttcttggtagcaacagctacaggtgtccactccgaggt
ccaactggtggagagcggtggaggtgttgtgcaacctggccggtccctgcgcctgtcctgctccgcatctggcttcacct
tcagcggctatgggttgtcttgggtgagacaggcacctggaaaaggtcttgagtgggttgcaatgattagtagtggtggt
agttatacctactatgcagacagtgtgaagggtagatttgcaatatcgcgagacaacgccaagaacacattgttcctgca
aatggacagcctgagacccgaagacaccggggtctatttttgtgcaagacatggggacgatcccgcctggttcgcttatt
ggggccaagggaccccggtcaccgtctcctcagcctccaccaagggcccatcggtcttcccccctggcaccctcctccaag
agcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactc
aggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtga
ccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaag
aaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggggaccgtcagt
cttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtga
gccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag
gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa
gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccac
aggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctat
cccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactc
cgacggctccttcttcttatattcaaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccg
tgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctcccgggaaatga</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>711</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..711</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggatggagctgtatcatcctcttcttggtagcaacagctacaggtgtccactccgacat
ccagctgacccagagcccaagcagcctgagcgccagcgtgggtgacagagtgaccatcacctgtagtgtcagctcaagta
taagttccaacaacttgcactggtaccagcagaagccaggtaaggctccaaagccatggatctacggcacatccaacctg
gcttctggtgtgccaagcagattcagcggtagcggtagcggtaccgactacaccttcaccatcagcagcctccagccaga
ggacatcgccacctactactgccaacagtggagtagttacccgtacatgtacacgttcggccaagggaccaaggtggaaa
tcaaacgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgtt
gtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactc
ccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagact
acgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacagggga
gagtgttaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>257</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..257</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q75">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAQRMTTQLLLLLVWVAVVGEAQTRIAWARTELLNVCMNAKHHKEKPGPEDKLHEQCRPWRK
NACCSTNTSQEAHKDVSYLYRFNWNHCGEMAPACKRHFIQDTCLYECSPNLGPWIQQVDQSWRKERVLNVPLCKEDCEQW
WEDCRTSYTCKSNWHKGWNWTSGFNKCAVGAACQPFHFYFPTPTVLCNEIWTHSYKVSNYSRGSGRCIQMWFDPAQGNPN
EEVARFYAAAMSGAGPWAAWPFLLSLALMLLWLLS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>982</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..982</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>unassigned DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cattccttggtgccactgaccacagctctttcttcagggacagacatggctcagcggatgac
aacacagctgctgctccttctagtgtgggtggctgtagtaggggaggctcagacaaggattgcatgggccaggactgagc
```

ttctcaatgtctgcatgaacgccaagcaccacaaggaaaagccaggccccgaggacaagttgcatgagcagtgtcgaccc
tggaggaagaatgcctgctgttctaccaacaccagccaggaagcccataaggatgtttcctacctatatagattcaactg
gaaccactgtggagagatggcacctgcctgcaaacggcatttcatccaggacacctgcctctacgagtgctcccccaact
tggggccctggatccagcaggtggatcagagctggcgcaaagagcgggtactgaacgtgcccctgtgcaaagaggactgt
gagcaatggtgggaagattgtcgcacctcctacacctgcaagagcaactggcacaagggctggaactggacttcagggtt
taacaagtgcgcagtgggagctgcctgccaacctttccatttctacttccccacacccactgttctgtgcaatgaaatct
ggactcactcctacaaggtcagcaactacagccgagggagtggccgctgcatccagatgtggttcgacccagcccagggc
aaccccaatgaggaggtggcgaggttctatgctgcagccatgagtggggctgggccctgggcagcctggcctttcctgct
tagcctggccctaatgctgctgtggctgctcagctgacctccttttaccttctgatacctggaaatccctgccctgttca
gccccacagctcccaactatttggttcctgctccatggtcgggcctctgacagccactttgaataaaccagacaccgcac
atgtgtcttgagaattatttggaaaaaaaaaaaaaaaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>