202328180

(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 202328180 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：111144080 (22)申請日： 中華民國 111 (2022) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*
C07K16/46 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
C12N15/13 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*
C12N15/63 (2006.01)

(30)優先權：2021/11/19 荷蘭 2029844

(71)申請人：荷蘭商美勒斯公司 (荷蘭) MERUS N.V. (NL)
荷蘭
美商英塞特公司 (美國) INCYTE CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：桂珍 塞西莉亞 安娜 威廉明娜 GEUIJEN, CECILIA ANNA WILHELMINA (NL)；梅斯 派翠克 MAYES, PATRICK (US)；斯圖爾特 肖恩 M STEWART, SHAUN M. (US)；王亮權 WANG, LIANG-CHUAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：41 項 圖式數：11 共 284 頁

(54)名稱

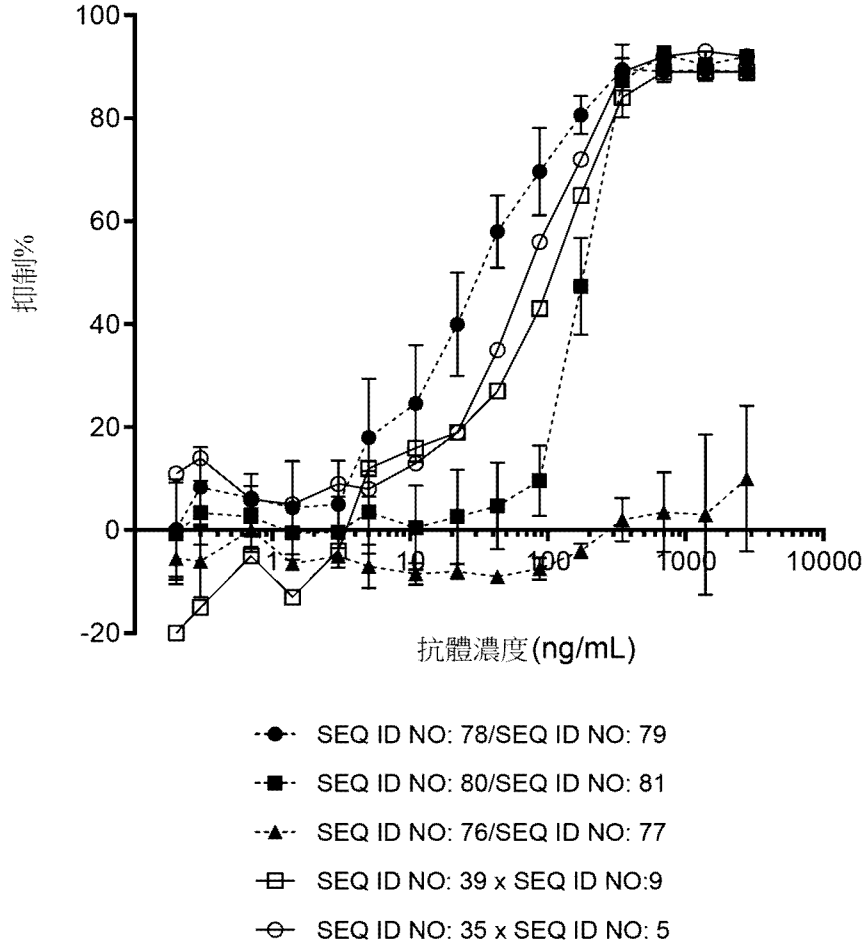
包含 PD-1 及 TGF-BRII 結合域之多特異性結合部分

(57)摘要

本發明係關於包含 PD-1 結合域及 TGF-βRII 結合域之多特異性結合部分，其中該 PD-1 結合域阻斷 PD-1 介導之信號傳導且該 TGF-βRII 結合域阻斷 TGF-βRII 介導之信號傳導。本發明進一步關於一種包含此類多特異性結合部分之醫藥組合物、一種使用此類多特異性結合部分之治療方法及一種產生此類多特異性結合部分之細胞。

The present disclosure relates to a multispecific binding moiety comprising a PD-1 binding domain and a TGF-βRII binding domain, wherein the PD-1 binding domain blocks PD-1 mediated signaling and the TGF-βRII binding domain blocks TGF-βRII-mediated signaling. The present disclosure further relates to a pharmaceutical composition comprising such multispecific binding moiety, a method of treatment using such multispecific binding moiety, and a cell producing such multispecific binding moiety.

指定代表圖：


100
80
60
40
20
0
-20
抑制%
1
10
100
1000
10000
抗體濃度(ng/mL)
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO:9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 5

【圖1A】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

包含PD-1及TGF-BRII結合域之多特異性結合部分

【英文發明名稱】

MULTISPECIFIC BINDING MOIETIES COMPRISING PD-1 AND TGF-BRII BINDING DOMAINS

【中文】

本發明係關於包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。本發明進一步關於一種包含此類多特異性結合部分之醫藥組合物、一種使用此類多特異性結合部分之治療方法及一種產生此類多特異性結合部分之細胞。

【英文】

The present disclosure relates to a multispecific binding moiety comprising a PD-1 binding domain and a TGF-βRII binding domain, wherein the PD-1 binding domain blocks PD-1 mediated signaling and the TGF-βRII binding domain blocks TGF-βRII-mediated signaling. The present disclosure further relates to a pharmaceutical composition comprising such multispecific binding moiety, a method of treatment using such multispecific binding moiety, and a cell producing such multispecific binding moiety.

【指定代表圖】

圖1A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

包含PD-1及TGF-BRII結合域之多特異性結合部分

【英文發明名稱】

MULTISPECIFIC BINDING MOIETIES COMPRISING PD-1 AND TGF-BRII BINDING DOMAINS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗體領域。尤其其係關於治療涉及異常細胞之疾病的治療抗體之領域。更尤其其係關於包含結合於PD-1之結合域及結合於TGF-βRII之結合域的多特異性結合部分。

【先前技術】

【0002】 儘管已知T淋巴球在腫瘤之免疫監視中的作用，但癌細胞能夠藉由抑制性免疫路徑之誘導而避開免疫控制。因此，其中使用抗體以阻斷抑制性免疫路徑之免疫檢查點阻斷(immune checkpoint blockade，ICB)已作為有前景的治療選項出現，且已在臨床前及臨床研究中得到證實，其增強且維持針對某些癌症之內源性免疫。

【0003】 程式性死亡1 (programmed death 1，PD-1)及程式性死亡配位體1 (PD-L1)為免疫抑制網路之組分，該免疫抑制網路減弱正常生理學中之T細胞活性但可由腫瘤利用以抑制T細胞介導之抗腫瘤免疫反應。針對PD-1及PD-L1之抗體在患有若干不同癌症之一些患者的反應及存活方面實現改善。然而，儘管具備有前景的臨床活性，但僅少數患者對抗PD-1/PD-L1療法起反應，且持久性有限。因此，迫切需要研發新型、安全且有效的療法來治療癌症。

【0004】 程式性細胞死亡1蛋白(PD-1)為屬於CD28受體家族之細胞表面受體且表現於T細胞及前B細胞上。目前已知PD-1結合兩種配位體，PD-L1及PD-L2。充當免疫檢查點之PD-1藉由抑制T細胞活化而在下調免疫系統中起重要作用，反過來，其在存在於體細胞上時會降低自體免疫性且促進自身耐受性。PD-1之抑制作用被認為係經由雙重機制實現，該雙重機制促進淋巴結中抗原特異性T細胞之細胞凋亡(程式性細胞死亡)，同時減少調節T細胞(抑制T細胞)之細胞凋亡。PD-1亦以許多不同別名已知，諸如PDCD1；程式性細胞死亡1；全身性紅斑性狼瘡症敏感性2；蛋白PD-1；HPD-1；PD1；程式性細胞死亡1蛋白；CD279抗原；CD279；HPD-L；HSLE1；SLEB2； 及PD-1。PD-1的 外 部Id為HGNC：8760；Entrez Gene：5133；Ensembl：ENSG00000188389；OMIM：600244；及UniProtKB：Q15116。阻斷PD-1活性之新類別藥物，亦即PD-1抑制劑，會活化免疫系統以攻擊腫瘤且因此用於治療一些類型之癌症。

【0005】 靶向PD-1之單株抗體已經批准用於治療各種惡性腫瘤。用抗PD-1抗體(帕博利珠單抗(pembrolizumab))治療之黑色素瘤患者中的反應率例如在3年時為33%，儘管70至80%之患者起初有反應(Ribas A.等人 Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. JAMA. 2016年4月19日;315(15):1600-9)。

【0006】 TGF-β信號傳導調節多種生理及病理過程，包括上皮及造血細胞中之細胞週期停滯、對間葉細胞增殖及分化之控制、傷口癒合、胞外基質產生、免疫抑制及癌發生(Massagué J. TGFβ signalling in context. Nat Rev Mol Cell Biol. 2012年10月;13(10):616-30)。另外，TGF-β信號

傳導調節許多癌細胞功能，包括細胞週期進程、細胞凋亡、黏著及分化(Liu S等人, Signal Transduction and targeted Therapy, 2021)。TGF-β展現兩相功能，使得在正常及癌前細胞中，已報導其主要充當腫瘤抑制因子，而在腫瘤細胞中，其允許生長促進功能及上皮至間葉轉變，此繼而允許腫瘤細胞遷移、侵襲、內滲及外滲。

【0007】 TGF-βRII為絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶家族及TGFB受體子族之成員。其以各種同義詞已知，包括TGFBR2、AAT3、FAA3、LDS1B、LDS2、LDS2B、MFS2、RIIC、TAAD2、TGFR-2、 TGFβ-RII、轉形生長因子β受體2、TBR-ii及TBRII。TGF-βRII與另一受體蛋白形成雜二聚複合物，且結合TGF-β。此受體/配位體複合物使蛋白磷酸化，該等蛋白隨後進入細胞核且調節與細胞增殖有關之基因子集的轉錄。

【0008】 靶向TGF-β路徑之若干抑制劑處於臨床前及臨床研發中且在不同水平上抑制TGF-β；亦即在配位體、配位體-受體水平或胞內水平上。抑制劑包括例如TGF-β中和單株抗體、抗TGF-βRII抗體、可溶性受體、抗體配位體陷阱(trap)(例如，抗PD-L1-TGF-βRIIECD)、防止TGF-β合成之反義寡核苷酸、TGF-β2反義基因修飾之同種異體癌細胞疫苗及靶向TGF-βRI之激酶域的小分子。

【0009】 據報導，用單特異性抗體靶向TGF-β路徑顯示出活體外及活體內抗腫瘤活性；然而，不良臨床結果持續存在，功效低下且毒性不可接受，包括重度細胞介素釋放症候群(CRS)。已嘗試使用丙曲氟α(Bintrafusp alpha) (一種抗PD-L1 - TGFBRII雙功能融合蛋白)組合靶向TGF-β路徑及免疫檢查點抑制，但沒有展現出較強的臨床效果。

【0010】 仍需要新穎的治療干預，其選擇性地抑制腫瘤微環境中之

局部經活化之腫瘤特異性PD-1表現T細胞中的TGF-β信號傳導，以促進T細胞腫瘤浸潤，且恢復及維持T細胞抗腫瘤效應活性。此類靶向將緩解免疫抑制路徑以有效促進CTL功能及T細胞記憶用於有效持久的癌症消除，同時使與全身性TGF-β阻斷相關的毒性減至最小。

【發明內容】

【0011】 本發明之目標中之一者為提供一種用於治療人類疾病，尤其用於治療癌症的新醫藥劑。此目標係藉由提供結合PD-1及TGF-βRII之多特異性結合部分(例如，雙特異性抗體)來滿足。多特異性結合部分之PD-1結合域旨在驅動多特異性結合部分對腫瘤及腫瘤引流淋巴結中之活化/耗竭效應T細胞的特異性，其中TGF-βRII結合域可局部阻斷TGF-β結合於TGF-βRII，以減少TGF-β抑制對非T細胞的全身毒性。此外，多特異性結合部分緩解PD1及TGF-β介導之兩種免疫抑制路徑以促成腫瘤微環境中之細胞毒性T淋巴球活性。

【0012】 本發明提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

【0013】 本發明亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中PD-1結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含如本文進一步描述之CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0014】 本發明亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含如本文進一步描述之CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0015】 本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含有效量的如本

文所描述之多特異性結合部分。

【0016】 本發明進一步提供如本文所描述之多特異性結合部分及如本文所描述之醫藥組合物，其用於療法中。

【0017】 本發明進一步提供如本文所描述之多特異性結合部分及如本文所描述之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0018】 本發明進一步提供一種用於治療疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之多特異性結合部分或如本文所描述之醫藥組合物。

【0019】 本發明進一步提供一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之多特異性結合部分或如本文所描述之醫藥組合物。

【0020】 本發明進一步提供一種細胞，其包含編碼如本文所描述之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列及編碼如本文所描述之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。

【0021】 本發明進一步提供產生如本文所描述之多特異性結合部分的細胞。

【圖式簡單說明】

【0022】

以下命名定則在本文中如下使用。在圖中，二價單特異性抗體以SEQ ID NO: A/SEQ ID NO: B形式表示，其中SEQ ID NO: A係指兩個結合域之重鏈且SEQ ID NO: B係指兩個結合域之輕鏈。

二價雙特異性抗體以SEQ ID NO: A×SEQ ID NO: B形式表示，其中SEQ ID NO: A及B均指重鏈可變序列。雙特異性抗體之各結合域包含相同

輕鏈。

二價單特異性參考抗體帕博利珠單抗、納武利尤單抗(nivolumab)及TGF1類似物以SEQ ID NO: A/SEQ ID NO: B形式表示，其中SEQ ID NO: A係指相應(respective)重鏈序列且SEQ ID NO: B係指相應輕鏈序列。帕博利珠單抗與TGF1類似物之組合以SEQ ID NO: A/SEQ ID NO: B/SEQ ID NO: C/SEQ ID NO: D形式表示，其中SEQ ID NO: A係指重鏈序列且SEQ ID NO: B係指帕博利珠單抗或TGF1類似物之輕鏈序列，且SEQ ID NO: C係指重鏈序列且SEQ ID NO: D係指另一者之輕鏈序列。

參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物，其為丙曲氟α之類似物，以SEQ ID NO: A/SEQ ID NO: B形式表示，其中SEQ ID NO: A係指包括$(G_4S)_4G$連接子及TGF-βRII之胞外域的重鏈序列，且SEQ ID NO: B係指輕鏈序列。參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物包含兩個PD-L1結合域及兩個TGF-βRII胞外域。

圖1 -以PD-1-SHP募集分析中所量測之雙特異性抗體及對照抗體對PD-1介導之SHP募集的抑制百分比。A)雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 5。對照抗體為：帕博利珠單抗類似物- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物- SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81及TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77。B)雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 47×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 88×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 89×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；及SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9。對照抗體為：帕博利珠單抗類似物- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；及RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO:

87。

圖2 -以PD-1-NFAT報導體分析中所量測之雙特異性抗體及對照抗體對T細胞活化的誘導倍數。A)雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9及SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 5。對照抗體為：帕博利珠單抗類似物- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物- SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81及TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77。B)雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 47×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 88×SEQ ID NO: 13；及SEQ ID NO: 89×SEQ ID NO: 13。對照抗體為：帕博利珠單抗類似物- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；及RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87。C)雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；及SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9。對照抗體為：帕博利珠單抗類似物- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；及RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87。

圖3 -Jurkat-PD-1^{null} (A-G)細胞及Jurkat-PD-1^{+}細胞(H-N)中之雙特異性抗體及對照抗體對磷酸化SMAD2/3 (phosphoSMAD2/3)的抑制。此等圖顯示用雙特異性抗體或對照抗體培育之Jurkat-PD-1^{null}細胞及Jurkat-PD-1^{+}細胞之溶解物中的磷酸化SMAD2/3含量。「無TGF-β1」表示在不添加TGF-β配位體時以不存在雙特異性抗體量測的本底磷酸化SMAD2/3含量；「10 ng/ml TGF-β1」表示在添加10 ng/ml TGF-β配位體時以不存在雙特異性抗體量測的最大磷酸化SMAD2/3含量。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；及包含TGF-βRII結合域之TGF-βRII×RSV抗體，該TGF-βRII結合域包含如SEQ ID NO: 23、31、39、27、35或43中所闡述之重鏈可變區

胺基酸序列；RSV結合域，其包含如SEQ ID NO: 86中所闡述之重鏈可變區胺基酸序列；及共同輕鏈，其包含如SEQ ID NO: 48中所闡述之輕鏈可變區胺基酸序列及如SEQ ID NO: 75中所闡述之輕鏈恆定區胺基酸序列。各資料點代表對應重複之平均吸光度。A及H：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；B及I：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；C及J：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；D及K：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；E及L：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；F及M：雙特異性抗體，其包含PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 1、5、9、14或19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)及TGF-βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區)；G及N：雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO:

23×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO: 47×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 88×SEQ ID NO: 13；及SEQ ID NO: 89×SEQ ID NO: 13。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；及帕博利珠單抗 - SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79。

圖4 -藉由流式細胞量測術進行胞內磷酸化SMAD2量測。此等圖顯示用雙特異性抗體或對照抗體培育之經刺激及未刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞的胞內磷酸化SMAD2含量。雙特異性抗體為: SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18及SEQ ID NO: 47×SEQ ID NO: 13。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；及帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79。A：供體A刺激之$CD4^+$ T細胞；B：供體A刺激之$CD8^+$ T細胞；C：供體A未刺激之$CD4^+$ T細胞；D：供體A未刺激之$CD8^+$ T細胞；E：供體B刺激之$CD4^+$ T細胞；F：供體B刺激之$CD8^+$ T細胞；G：供體B未刺激之$CD4^+$ T細胞；H：供體B未刺激之$CD8^+$ T細胞。

圖5 -對耗竭MLR分析中之由雙特異性抗體或對照抗體誘導之細胞介素產生的量測。所測試之雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 31×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 27×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18；SEQ ID NO:

47×SEQ ID NO: 13；SEQ ID NO: 88×SEQ ID NO: 13；及SEQ ID NO: 89×SEQ ID NO: 13。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；帕博利珠單抗與TGF1類似物之組合- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物- SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81；及帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79。A：此圖顯示藉由一個代表性供體之耗竭T細胞誘導IFN-γ細胞介素分泌。B：此圖顯示藉由一個代表性供體之耗竭T細胞誘導IFN-γ細胞介素分泌。C：此圖顯示在一個代表性供體中藉由耗竭T細胞誘導IL-2細胞介素分泌。D：此圖曲線在一個代表性供體中藉由耗竭T細胞誘導TNF-α細胞介素分泌。E：此圖顯示在一個代表性供體中藉由耗竭T細胞誘導TNF-α細胞介素分泌。

圖6 -對由雙特異性抗體或對照抗體誘導之TGF-β誘導之信號傳導的抑制%的量測。雙特異性抗體為: SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 27×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；及SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 19。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；及帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79。A及B：此等圖顯示HEK-Blue™ TGF-β細胞中之雙特異性抗體或對照抗體對TGF-β信號傳導的抑制。C及D：此等圖顯示HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞中之雙特異性抗體或對照抗體對TGF-βR信號傳導的抑制。

圖7 -對Treg抑制分析中之由雙特異性或對照抗體誘導之細胞介素產生的量測。雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 31×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 27×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；及SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 19。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；帕博利珠單抗與TGF 1類似物之組合- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；及帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79。A：此圖顯示在Treg與一個代表性供體之PBMC的共培養中誘導IFN-γ細胞介素分泌。B：此圖顯示在Treg與一個代表性供體之PBMC的共培養中誘導TNF-α細胞介素分泌。

圖8 -對巨噬細胞抑制分析中之由雙特異性或對照抗體誘導之細胞介素產生的量測。雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 35×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 31×SEQ ID NO: 14；及SEQ ID NO: 27×SEQ ID NO: 9。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；歐狄沃(Opdivo)；LILRB2；PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物- SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81；帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；及

納武利尤單抗類似物- SEQ ID NO: 96/SEQ ID NO: 97。A：此等圖顯示自三個不同供體之PBMC獲得之M2巨噬細胞上的CD163、CD209、CD206及CD86之表現。B：此等圖顯示在自三個不同供體之PBMC獲得之M2巨噬細胞的存在下藉由$CD4^+$ T細胞誘導IFN-γ細胞介素分泌。

圖9 -雙特異性抗體之活體內功效。A：此圖顯示由對照及參考抗體誘導之以mm^3計的腫瘤體積減少。B至E：此等圖顯示雙特異性抗體相較於對照及參考抗體所誘導之以mm^3計的腫瘤體積減少。雙特異性抗體為：SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 43×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 14；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 19；SEQ ID NO: 39×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 27×SEQ ID NO: 9；SEQ ID NO: 23×SEQ ID NO: 18；及SEQ ID NO: 47×SEQ ID NO: 13。對照抗體為：RSV IgG1 - SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87；TGF1類似物- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77；帕博利珠單抗- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79；PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物- SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81；及帕博利珠單抗與TGF1類似物之組合- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77。雙特異性抗體以1 mg/kg (1)及/或10 mg/kg (10) (A至C)及僅以10 mg/kg (D至F)給藥。F：左圖顯示在用雙特異性或對照抗體處理之後的TGF-βRII受體佔有率，且右圖顯示PD-1受體佔有率。

圖10 -載體圖

圖11 -雙特異性抗體之活體內功效。此圖顯示與10 mg/kg對照抗體相比，由以兩個不同劑量(1 mg/kg及10 mg/kg)之例示性雙特異性抗體誘導的以mm^3計的腫瘤體積減少。雙特異性抗體為: SEQ ID NO: 23×SEQ ID

NO: 18，且對照抗體為: SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87。

【實施方式】

【0023】在某些實施例中，本發明提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

【0024】如本文所用，「阻斷(blocks)」或「阻斷(blocking)」意謂干擾或調節配位體與受體之間的相互作用，或引起信號轉導級聯之完全或部分減少。出於本發明之目的，在某些實施例中，阻斷配位體誘導之PD-1信號傳導的效能係藉由使用如實例2中所描述之SHP募集分析或如實例3中所描述之NFAT報導體分析確定。在某些實施例中，阻斷配位體誘導之PD-1信號傳導的效能係藉由使用如實例2中所描述之SHP募集分析確定。在某些實施例中，阻斷配位體誘導之PD-1信號傳導的效能係藉由使用如實例3中所描述之NFAT報導體分析確定。出於本發明之目的，在某些實施例中，阻斷配位體誘導之TGF-βRII信號傳導的效能係藉由使用如實例4或5中所描述之SMAD分析確定。在某些實施例中，阻斷配位體誘導之TGF-βRII信號傳導的效能係藉由使用如實例4中所描述之SMAD分析確定。在某些實施例中，阻斷配位體誘導之TGF-βRII信號傳導的效能係藉由使用如實例5中所描述之SMAD分析確定。

【0025】在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分結合於人類PD-1。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域阻斷PD-L1與PD-1之結合，例如按如實例2或3中所描述之分析量測。

【0026】在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分結合於人類TGF-βRII。人類TGF-βRII為其中存在不同同功異型物的跨膜蛋白。人類

TGF-βRII同功異型物A之胺基酸序列以SEQ ID NO: 82形式提供；人類TGF-βRII同功異型物A之胞外域的胺基酸序列以SEQ ID NO: 83形式提供。人類TGF-βRII同功異型物B為由於胞外域中之插入而編碼較長同功異型物的剪接變體。人類TGF-βRII同功異型物B之胺基酸序列以SEQ ID NO: 84形式提供；人類TGF-βRII之同功異型物B之胞外域的胺基酸序列如SEQ ID NO: 85中所闡述。

【0027】「結合部分」係指蛋白質(proteinaceous)分子且包括例如此項技術中可用之所有抗體形式，諸如全長IgG抗體、免疫結合物、雙功能抗體、BiTE、Fab片段、scFv、串聯scFv、單域抗體(如VHH及VH)、微型抗體、scFab、scFv-拉鏈(zipper)、奈米抗體、DART分子、TandAb、Fab-scFv、F(ab)'2、F(ab)'2-scFv2及胞內抗體。

【0028】在某些實施例中，多特異性結合部分為多特異性抗體。根據本發明之多特異性抗體係包含至少兩個結合域的抗體，該等結合域對於至少兩個不同目標或抗原決定基具有特異性。在某些實施例中，本發明之多特異性抗體為雙特異性抗體。在某些實施例中，本發明之多特異性抗體可進一步包含Fc區或其部分。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分為IgG1抗體。本發明之結合部分的恆定區可包含一或多種變異，該等變異調節除其對於目標抗原之結合特性以外的結合部分之特性。例如，恆定區可包含一或多種變異，該等變異促進經兩個PD-1重鏈及/或兩個TGF-βRII重鏈之均二聚化的PD-1及TGF-βRII重鏈之雜二聚化，且/或恆定區可包含減少或改善效應功能之一或多種變異，尤其減少效應功能之一或多種變異。

【0029】「Fab」通常意謂包含重鏈可變區、輕鏈可變區、CH1及

CL區的結合域。

【0030】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分包含結合於PD-1之單一Fab域、結合於TGF-βRII之單一Fab域以及Fc區。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分由結合於PD-1之單一Fab域、結合於TGF-βRII之單一Fab域以及Fc區組成。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分基本上由結合於PD-1之單一Fab域、結合於TGF-βRII之單一Fab域以及Fc區組成。

【0031】 「Fc區」通常包含鉸鏈、CH2及CH3區。適合的鉸鏈包括但不限於闡述於SEQ ID NO: 68中之胺基酸序列的鉸鏈。適合的CH2及CH3區包括但不限於闡述於SEQ ID NO: 70或71中之胺基酸序列的CH2區，及闡述於SEQ ID NO: 72或73及74中之胺基酸序列的CH3區。

【0032】 CL、CH1、CH2及/或CH3區可根據此項技術中已知之方法經修飾，以獲得有利的抗體特徵，包括例如促進不同重鏈之雜二聚化、改良重鏈-輕鏈配對，及增強或減少免疫細胞效應功能。

【0033】 在某些實施例中，在活化T細胞，尤其活化腫瘤特異性T細胞中，多特異性結合部分之PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且多特異性結合部分之TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

【0034】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者的細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

【0035】 本發明因此亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者的細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且

無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

【0036】在某些實施例中，表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞為Jurkat-PD-1^{+}細胞，諸如表現人類PD-1及由NFAT反應元件(NFAT-RE)驅動之螢光素酶報導體的Jurkat T細胞，且表現TGF-βRII且無PD-1之細胞為Jurkat-PD-1^{null}細胞，諸如Jurkat-PD-1^{null}細胞。表現人類PD-1及由NFAT-RE驅動之螢光素酶報導體的Jurkat T細胞為可商購的，例如購自Promega(目錄號CS187105 -套組CS187106及CS187107之部分)；Jurkat-PD-1^{null}細胞為公開可得的，例如來自ATCC(目錄號TIB-152)。

【0037】在某些實施例中，表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞為經刺激之CD4^{+}或CD8^{+}細胞，且表現TGF-βRII及低含量之PD-1的細胞為未刺激之CD4^{+}或CD8^{+}細胞。在某些實施例中，經刺激之CD4^{+}或CD8^{+}細胞係用重組人類TGF-β1刺激。

【0038】在某些實施例中，表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞為HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞，諸如實例7中所描述，且表現TGF-βRII且無PD-1之細胞為HEK-Blue™ TGF-β細胞，諸如HEK-Blue™ TGF-β細胞。可購自例如Invivogen (目錄號hkb-tgfb)之HEK-Blue™ TGF-β細胞為經穩定轉染之包含人類TGFBRI、Smad3及Smad4基因的人類胎腎HEK 293細胞。其進一步表現Smad3/4-結合元件(SBE)誘導型SEAP報導體基因。

【0039】在某些實施例中，無、實質上無或低含量之PD-1係指在如本文所闡述之適合分析中不可偵測細胞表面上之PD-1的含量。在某些實施例中，低含量之PD-1係指小於100個PD-1分子存在於細胞表面上。在某些實施例中，使用quantibrite珠粒方法量測PD-1之含量。

【0040】 出於本發明之目的，藉由使用本文所描述之分析中之一者來完成：確定多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者的細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面是否具有比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

【0041】 如本文所提供之多特異性結合部分的效能資料係用如實例4及5中所描述之磷酸化-SMAD2/3分析及如實例7中所描述之同基因HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析獲得。因此，在某些實施例中，按如實例4或實例5中所描述之磷酸化-SMAD2/3分析量測阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能。

【0042】 簡言之，如實例4中所描述之磷酸化-SMAD2/3分析係使用在RPMI/10%FBS中培養之Jurkat-PD-1^{null}及Jurkat-PD-1^{+}細胞進行。細胞與測試或對照抗體以37℃/5% CO_2在6步驟連續稀釋液(100 μg/ml至0.001 μg/ml)中培育一小時。在一小時之後，以10 ng/ml之最終濃度添加人類重組TGF-β1且將細胞在37℃/5% CO_2下再培育兩小時。在培育之後，用PBS輕緩地洗滌細胞。細胞溶解物使用含有磷酸酶抑制劑及蛋白酶抑制劑之溶解緩衝液製備。使用ELISA測定磷酸化SMAD2/3含量。

【0043】 簡言之，使用來自健康供體之PBMC進行如實例5中所描述之磷酸化-SMAD2/3分析，該等健康供體用1 μg/ml抗CD3刺激48小時，接著在0.1% FBS中去除血清16小時。經刺激及未刺激之PBMC與測試及對照抗體在室溫下一起培育30分鐘。以1 ng/ml之最終濃度添加重組人類TGF-β1且再培育細胞30分鐘。最後，細胞用PBS洗滌兩次且針對細胞表面標記物染色，接著進行胞內磷酸化SMAD2染色。實行流式細胞量測術以閘控(gate) CD4^{+}及CD8+細胞。在此等細胞上，以幾何平均螢光強度

(GMFI)量測磷酸化-SMAD2信號。

【0044】 在某些實施例中，以同基因HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析量測阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能，如實例7中所描述。

【0045】 簡言之，以25000個細胞/孔使用HEK-Blue™ TGF-β細胞及HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞進行HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析。添加測試及對照抗體之連續稀釋液且在室溫下培育細胞一小時，接著以1 ng/ml之最終濃度添加人類重組TGF-β1。細胞在37℃/5% CO_2下培育隔夜。在培育之後，在37℃/5% CO_2下培育40 µl上清液及160 µl再懸浮之QUANTI-Blue™溶液40分鐘。上清液中所分泌之SEAP的量係使用QUANTI-Blue™溶液評估。使用分光光度計在650 nm下測定SEAP含量。

【0046】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無PD-1之細胞中高至少約10倍、較佳約10與100000倍之間的效能。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無PD-1之細胞中高至少10倍、較佳在10與100000倍之間的效能。在某些實施例中，在磷酸化-SMAD2/3分析或HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析中以IC50 (µg/ml)確定阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能。在某些實施例中，在磷酸化-SMAD2/3分析中以IC50 (µg/ml)確定阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能。在某些實施例中，在HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析中以IC50 (µg/ml)確定阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能。

【0047】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現TGF-

βRII且無、實質上無或低含量之PD-1的細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能低於靶向相同細胞之參考抗TGF-βRII抗體的效能，及多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能高於靶向相同細胞之參考抗TGF-βRII抗體的效能，其中該參考抗TGF-βRII抗體為二價單特異性抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0048】在某些實施例中，表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞為Jurkat-PD-1^{+}細胞、經刺激之CD4^{+}或CD8^{+}細胞或HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞；表現TGF-βRII且無或實質上無PD-1之細胞為Jurkat-PD-1^{null}細胞或為HEK-Blue™ TGF-β細胞；及表現TGF-βRII及低含量之PD-1的細胞為非刺激之CD4^{+}或CD8^{+}細胞，如本文進一步描述。

【0049】在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能比參考抗TGF-βRII抗體的效能高至少10倍，較佳在10與100000倍之間。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能比參考抗TGF-βRII抗體的效能高至少約10倍，較佳在約10與100000倍之間。在某些實施例中，參考TGF-βRII抗體為二價單特異性抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。在某些實施例中，在磷酸化-SMAD2/3分析中以IC50 (μg/ml)確定阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能。

【0050】在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分在減少腫瘤

體積方面具有比參考抗體之組合更高的活性。在某些實施例中，參考抗體之組合為靶向PD-1及TGF-βRII之兩種二價單特異性抗體，其中靶向PD-1之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且靶向抗TGF-βRII之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0051】 本發明因此亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在減少腫瘤體積方面具有比參考抗體之組合更高的活性。在某些實施例中，多特異性結合部分經給藥有比參考抗體之組合的二價單特異性抗體中之各者低兩倍至最多低二十倍的PD-1及TGF-βRII結合域數目。例如，對於結合於PD-1為單價且對於結合於TGF-βRII為單價的多特異性結合部分在以1 mg/kg給藥時在減少腫瘤體積方面具有比參考抗體之組合更高的活性，該等參考抗體中之各者對於結合於PD-1或TGF-βRII為二價的且其中之各者以10 mg/kg給藥。此外，對於結合於PD-1為單價且對於結合於TGF-βRII為單價的多特異性結合部分在以10 mg/kg給藥時在減少腫瘤體積方面具有比參考抗體之組合更高的活性，該等參考抗體中之各者對於結合於PD-1或TGF-βRII為二價且其中之各者以10 mg/kg給藥。

【0052】 在某些實施例中，參考抗體之組合為靶向PD-1及TGF-βRII之兩種二價單特異性抗體，其中靶向PD-1之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且其中靶向TGF-βRII之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如

SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0053】 在某些實施例中，減少腫瘤體積之活性係藉由量測活體內小鼠研究，尤其使用MDA-MB-231異種移植huCD34 NSG小鼠之活體內小鼠研究中的腫瘤體積減少來確定。

【0054】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分具有腫瘤體積減少，其為參考抗體之組合的腫瘤體積減少的至少1.5倍，較佳在1.5與100倍、或2與80倍、或5與80倍、或10與80倍、或15與80倍、或20與80倍、或30與80倍、或40與80倍、或50與80倍、或2與60倍、或5與60倍、或10與60倍、或15與60倍、或20與60倍、或30與60倍或40與60倍之間。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分具有參考腫瘤體積減少，其為參考抗體之組合的腫瘤體積減少的至少約1.5倍，較佳約在1.5與100倍、或2與80倍、或5與80倍、或10與80倍、或15與80倍、或20與80倍、或30與80倍、或40與80倍、或50與80倍、或2與60倍、或5與60倍、或10與60倍、或15與60倍、或20與60倍、或30與60倍或40與60倍之間。換言之，本發明之多特異性結合部分提供比參考抗體之組合更多的腫瘤體積減少。在某些實施例中，參考抗體之組合為靶向PD-1及TGF-βRII之兩種二價單特異性抗體，其中靶向PD-1之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且靶向TGF-βRII之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0055】 在某些實施例中，當以單一藥劑形式投與時，本發明之多特異性結合部分減少腫瘤體積。

【0056】 本發明因此亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分以單一藥劑形式誘導腫瘤體積減少。

【0057】 在某些實施例中，本發明提供若干PD-1×TGF-βRII雙特異性抗體作為例示性多特異性結合部分，其PD-1結合域包含具有選自SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18及19之胺基酸序列的重鏈可變區，其TGF-βRII結合域包含具有選自SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；及89之胺基酸序列的重鏈可變區，且PD-1及TGF-βRII結合域兩者包含相同輕鏈。

【0058】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含重鏈可變區，其包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；或

e)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列。

【0059】 本發明之多特異性結合部分之PD-1結合域的重鏈可變區可包含有限數目，諸如一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個非保守胺基酸取代或無限數目之保守胺基酸取代。

【0060】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域亦包括其PD-1結合域變體，其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。在某些實施例中，僅一個或兩個HCDR可包含至多三個、兩個或一個非保守胺基酸變異。在某些實施例中，此類變體不包含HCDR3中之胺基酸變異。在某些實施例中，胺基酸變異為保守胺基酸取代。

【0061】 通常，保守胺基酸取代涉及胺基酸與同源胺基酸殘基之變異，該同源胺基酸殘基為共有類似特徵或特性之殘基。同源胺基酸為此項技術中已知，如同用於在抗體結合域中進行胺基酸取代而不顯著影響抗體之結合或功能的常規方法，參見例如手冊，如Lehninger (Nelson, David L.及Michael M. Cox. 2017. Lehninger Principles of Biochemistry.第7版 New York, NY: W.H. Freeman)或Stryer (Berg, J., Tymoczko, J., Stryer, L. 及Stryer, L., 2007. Biochemistry. New York: W.H. Freeman)，全文併入本文中。在確定胺基酸是否可經保守胺基酸置換時，評估可通常由諸如但不限於以下之因素構成：(a)取代區域中之多肽主鏈的結構，例如片狀或螺旋狀構形；(b)分子在目標位點處之電荷或疏水性；及/或(c)側鏈之主體。若殘基可經具有諸如類似側鏈或類似電荷或疏水性之共同特徵的殘基取

代，則此類殘基較佳作為替代物。例如，可確定以下基團：(1)非極性：Ala (A)、Gly (G)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)、Pro (P)、Phe (F)、Trp (W)、Met (M)；(2)不帶電極性：Ser (S)、Thr (T)、Cys (C)、Tyr (Y)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu (E)；及(4)鹼性：Lys (K)、Arg (R)、His (H)。替代地，胺基酸可按以下分組：(1)芳族：Phe (F)、Trp (W)、Tyr (Y)；(2)無極性: Leu (L)、Val (V)、Ile (I)、Ala (A)、Met (M)；(3)脂族：Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)；(4)酸性：Asp (D)、Glu (E)；(5)鹼性：His (H)、Lys (K)、Arg (R)；及(6)極性：Gln (Q)、Asn (N)、Ser (S)、Thr (T)、Tyr (Y)。替代地，胺基酸殘基可分成基於常見側鏈特性之基團：(1)疏水性：Met (M)、Ala (A)、Val (V)、Leu (L)、Ile (I)；(2)中和親水性: Cys (C)、Ser (S)、Thr (T)、Asn (N)、Gln (Q)；(3)酸性：Asp (D)、Glu (E)；(4)鹼性：His (H)、Lys (K)、Arg R)；(5)影響鏈取向之殘基：Gly (G)、Pro (P)；及(6)芳族：Trp (W)、Tyr (Y)、Phe (F)。

【0062】 胺基酸殘基經相同基團中存在之另一胺基酸殘基取代將為較佳的。因此，保守胺基酸取代可涉及將此等類別中之一者的成員換成該相同類別之另一成員。通常，變異不引起或實質上不引起結合域對其預期目標之結合特異性的損失。

【0063】 其他類型之胺基酸變異包括由體細胞超突變或親和力成熟產生之變異。本發明涵蓋之PD-1結合變體包括體細胞超突變或親和力成熟之重鏈可變區，其為衍生自與由本文中之序列描述之重鏈可變區相同的VH基因區段之重鏈可變區，該等變體具有胺基酸變異，包括一個、兩個或所有三個HCDR中之非保守及/或保守胺基酸取代。親和力成熟抗體結

合域之常規方法為此項技術中廣泛已知，參見例如Tabasinezhad M,等人(Trends in therapeutic antibody affinity maturation: From in-vitro towards next-generation sequencing approaches. Immunol Lett. 2019年 8月;212:106-113)。

【0064】 適用於引入胺基酸變異之位置的實例包括但不限於HCDR1之第一、第二及/或第四胺基酸；HCDR2之第三、第七、第八、第九、第十、第十一、第十三、第十四及/或第十六胺基酸；及/或HCDR3之第六及/或第十三胺基酸。

【0065】 在某些實施例中，本發明因此亦提供一種多特異性結合部分，其PD-1結合域包含：

- HCDR1，其具有胺基酸序列$X_1X_2FX_3S$，其中

X_1可為F、Y、T或H；

X_2可為Y、Q、E、H或D；

X_3可為W或Y；及/或

- HCDR2，具有胺基酸序列$YIX_1YSGX_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8KX_9$，其中

X_1可為Y、V或I；

X_2可為S或G；

X_3可為T、Y、S、H、N、W、L或Q；

X_4可為S或N；

X_5可為F、V或L；

X_6可為N或S；

X_7可為S或A；

X_8可為F或L；

X_9可為S、T、G、D、R或N；及/或

- HCDR3，具有胺基酸序列GGYTGX_1GGDWFDX_2，其中

X_1可為Y、H、V或A；

X_2可為P、V、Y、W、F、T、Q、H或S。

【0066】引入胺基酸變異之其他適合位置包括但不限於HCDR1之第二、第三、第四及/或第五胺基酸；HCDR2之第三、第四、第五、第六、第八、第九、第十、第十一、第十二、第十三、第十四、第十五、第十六及/或第十七胺基酸；及/或HCDR3之第一、第二、第六、第七、第九、第十、第十四、第十五、第十六及/或第十八胺基酸。

【0067】在某些實施例中，本發明因此亦提供一種多特異性結合部分，其PD-1結合域包含：

- HCDR1，其具有胺基酸序列R$X_1X_2X_3X_4$，其中

X_1可為F或Y；

X_2可為T、A或V；

X_3可為M、L或V；

X_4可為S、H、N、V或T；及/或

- HCDR2，具有胺基酸序列WI$X_1X_2X_3X_4GX_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}$，其中

X_1可為N或D；

X_2可為P、S或T；

X_3可為N或Q；

X_4可為T或D；

X_5可為N、S、T、K、L或E；

X_6可為P、Y、A、H或F；

X_7可為T或S；

X_8可為Y、F或H；

X_9可為A、G、V或F；

X_{10}可為Q、R、N、L、T或S；

X_{11}可為D、A、G或S；

X_{12}可為F、V或A；

X_{13}可為T、K、H、G；

X_{14}可為G、N、E或D；及/或

- HCDR3，具有胺基酸序列$X_1X_2GYCX_3X_4DX_5CYPNX_6X_7X_8DX_9$，其中

X_1可為I、S或V；

X_2可為L、Q或N；

X_3可為N、G、S或D；

X_4可為T、S、P、N或E；

X_5可為N或I；

X_6可為W、G、Q、H、W、A或L；

X_7可為I、V或L；

X_8可為F、L或I；

X_9可為Y、S、N、I、R、H、V、T、K、A或L。

【0068】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18；19中之任一者中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區或其變體。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；

18；19中之任一者所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性之變體。

【0069】當在本文中提及核酸或胺基酸序列之「一致性百分比(%)」定義為在出於最佳比較目的而比對序列之後與所選序列中之殘基具有一致性之候選序列中的殘基百分比。為了使比對最佳化，可在兩個序列之間在經比較之兩個序列中之任一個中引入空隙。此類比對可在所比較之序列的全長上進行。替代地，比對可在較短長度上進行，例如在約20、約50、約100或更多個核酸/以其為主或胺基酸上進行。序列一致性為經報導之經比對區上之兩個序列之間的一致匹配百分比。

【0070】序列比較及兩個序列之間的序列一致性百分比測定可使用數學演算法來實現。熟習此項技術者將瞭解以下事實：若干不同電腦程式可用於比對兩個序列且確定兩個序列之間的一致性(Kruskal, J. B. (1983) An overview of sequence comparison In D. Sankoff and J. B. Kruskal, (編), Time warps, string edits and macromolecules: the theory and practice of sequence comparison,第1至44頁Addison Wesley)。兩個胺基酸序列或核酸序列之間的序列一致性百分比可使用用於兩個序列之比對的尼德曼及翁施算法(Needleman and Wunsch algorithm)來測定。(Needleman, S. B. and Wunsch, C. D. (1970) J. Mol. Biol. 48, 443-453)。尼德曼-翁施算法已實施於電腦程式NEEDLE中。出於本發明之目的，使用來自EMBOSS套裝之NEEDLE程式以測定胺基酸及核酸序列之一致性百分比(2.8.0版, EMBOSS: The European Molecular Biology Open Software Suite (2000) Rice, P. LongdenJ.及Bleasby, A. Trends in Genetics 16, (6)第276至277頁, http://emboss.bioinformatics.nl/)。對於蛋白序列，EBLOSUM62用於取

代矩陣。對於DNA序列，使用DNAFULL。所用參數為10之空隙開放罰分及0.5之空隙擴展罰分。

【0071】 在比對之後，藉由如上文所描述之程式NEEDLE如下計算查詢序列與本發明序列之間的序列一致性百分比：在兩個序列中顯示相同胺基酸或相同核苷酸之比對中的對應位置數目除以減去比對中之空隙總數目之後的比對總長度。

【0072】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域亦包含PD-1結合域變體，除了上文提及之HCDR中之變異之外，其包含構架區中之一或多種變異。變異可為本文所描述之任何類型的胺基酸變異，諸如由體細胞超突變或親和力成熟產生之保守胺基酸取代或非保守胺基酸取代。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域變體在CDR區中不包含變異，但在構架區中包含一或多種變異。此類變體與本文所揭示之序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性，且預期保留PD-1結合特異性。因此，在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含：

-與如SEQ ID NO: 1中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 2中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 3中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 4中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 5中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 6中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 7中所闡

述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 8中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 10中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 11中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 12中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 10中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 11中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 12中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 15中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 16中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 17中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 15中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 16中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 17中所闡述之HCDR3胺基酸序列；或

-與如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少

85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 20中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 21中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 22中所闡述之HCDR3胺基酸序列。

【0073】 本發明之多特異性結合部分的結合域已藉由共同輕鏈產生，尤其藉由稱為VK1-39/JK1之共同輕鏈產生。本發明之多特異性結合部分的結合域可包含任何適合的輕鏈，包括但不限於此項技術中已知之共同輕鏈。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的結合域包含共同輕鏈VK1-39/JK1或其變體，其含有有限數目，諸如一個、兩個或三個非保守胺基酸取代或無限數目之保守胺基酸取代。

【0074】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區或其變體。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的變體。

【0075】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分之PD-1結合域的輕鏈可變區亦包括其變體，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。在某些實施例中，胺基酸變異為保守胺基酸取代。

【0076】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合

域亦包括PD-1結合域變體，除了上文提及之LCDR之變異之外，其包含構架區中之一或多種變異。變異較佳為保守胺基酸取代。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域變體不包含LCDR區中之變異，但在構架區中包含一或多種變異。此類變體與本文所揭示之序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性。因此，在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域包含：

-與如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含如SEQ ID NO: 49中所闡述之LCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 50中所闡述之LCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 51中所闡述之LCDR3胺基酸序列。

【0077】 包含此等LCDR及/或輕鏈可變區之輕鏈或輕鏈可變區可為例如此項技術中稱為VK1-39/JK1之輕鏈。此為共同輕鏈。根據本發明之術語『共同輕鏈』係指能夠與多個不同重鏈，諸如具有不同抗原或抗原決定基結合特異性之重鏈配對的輕鏈。共同輕鏈尤其適用於產生例如雙特異性或多特異性抗體，其中當所有結合域包含相同輕鏈時抗體產生更有效。術語「共同輕鏈」涵蓋一致的或具有一些胺基酸序列差異但全長抗體之結合特異性不受影響的輕鏈。例如，可能在如本文所用之共同輕鏈的定義範圍內，例如藉由使用引入保守胺基酸變化、已知或顯示當與重鏈配對時不促成或僅部分促成結合特異性之區域中胺基酸變化以及其類似者的良好確立之變異來製備或發現不相同但功能上仍等效的輕鏈。

【0078】 除包含上文所提及之LCDR及/或輕鏈可變區的共同輕鏈之外，亦可使用此項技術中已知之其他共同輕鏈。此類共同輕鏈之實例包括

但不限於：VK1-39/JK5，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 52中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。在某些實施例中，輕鏈包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 52中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 52中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54及SEQ ID NO: 55中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；VK3-15/JK1，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 56中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。在某些實施例中，輕鏈包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 56中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 56中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 57、SEQ ID NO: 58及SEQ ID NO: 59中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；VK3-20/JK1，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如

SEQ ID NO: 60中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。在某些實施例中，輕鏈包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 60中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 60中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 61、SEQ ID NO: 62及SEQ ID NO: 63中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；及VL3-21/JL3，其包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 64中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。在某些實施例中，輕鏈包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有如SEQ ID NO: 64中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區之輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 64中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，輕鏈包含具有如SEQ ID NO: 65、SEQ ID NO: 66及SEQ ID NO: 67中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。

【0079】 VK1-39係免疫球蛋白可變κ 1-39基因之簡寫。該基因亦稱

為免疫球蛋白κ可變1-39；IGKV139；IGKV1-39；IgVκ1-39。基因外部Id為HGNC：5740；Entrez Gene：28930；Ensembl：ENSG00000242371。VK1-39之胺基酸序列以SEQ ID NO: 93給出。此為V區之序列。V區可與五個J區中之一者組合。適合的VJ區序列表示為VK1-39/JK1 (SEQ ID NO: 94)及VK1-39/JK5 (SEQ ID NO: 95)；替代名稱 為IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或IgVκ1-39*01/IGJκ5*01 (根 據imgt.org之IMGT資料庫全球資訊網命名)。此等名稱為例示性的且涵蓋基因區段之對偶基因變體。

【0080】 VK3-15係免疫球蛋白可變κ 3-15基因之簡寫。該基因亦稱為免疫球蛋白κ可變3-15；IGKV315；IGKV3-15；IgVκ3-15。基因外部Id為HGNC：5816；Entrez Gene：28913；Ensembl：ENSG00000244437。VK3-15之胺基酸序列以SEQ ID NO: 98給出。此為V區之序列。V區可與五個J區中之一者組合。適合的VJ區序列表示為VK3-15/JK1 (SEQ ID NO: 99)；替代名稱為Vκ3-15*01/IGJκ1*01 (根據imgt.org之IMGT資料庫全球網命名)。此名稱為例示性的且涵蓋基因區段之對偶基因變體。

【0081】 VK3-20係免疫球蛋白可變κ 3-20基因之簡寫。該基因亦稱為免疫球蛋白κ可變3-20；IGKV320；IGKV3-20；IgVκ3-20。基因外部Id為 HGNC ： 5817 ； Entrez Gene ： 28912 ； Ensembl ： ENSG00000239951。VK3-20之胺基酸序列表示為SEQ ID NO: 100。此為V區之序列。V區可與五個J區中之一者組合。適合的VJ區序列表示為VK3-20/JK1 (SEQ ID NO: 101)；替代名稱為Vκ3-20*01/IGJκ1*01 (根據imgt.org之IMGT資料庫全球網命名)。此名稱為例示性的且涵蓋基因區段之對偶基因變體。

【0082】 VL3-21係免疫球蛋白可變λ 3-21基因之簡寫。該基因亦稱為免疫球蛋白λ可變3-21；IGLV321；IGLV3-21；IgVλ3-21。基因外部Id為 HGNC ： 5905 ； Entrez Gene ： 28796 ； Ensembl ： ENSG00000211662.2。VL3-21之胺基酸序列以SEQ ID NO: 102給出。此為V區之序列。V區可與五個J區中之一者組合。適合的VJ區序列表示為VL3-21/JL3 (SEQ ID NO: 103)；替代名稱為IgVλ3-21/IGJλ3 (根據imgt.org之IMGT資料庫全球資訊網命名)。此名稱為例示性的且涵蓋基因區段之對偶基因變體。

【0083】 此外，可使用此項技術中可獲得之PD-1抗體的任何輕鏈可變區，如可容易地諸如藉由在與本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域配對時顯示抗原結合活性而自抗體呈現庫獲得的任何其他輕鏈可變區。

【0084】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的PD-1結合域可進一步包含CH1及CL區。可使用任何CH1域，尤其人類CH1域。適合CH1域之實例係由作為SEQ ID NO: 69提供之胺基酸序列提供。可使用任何CL域，尤其人類CL。適合CL域之實例係由作為SEQ ID NO: 75提供之胺基酸序列提供。

【0085】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO:

30中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列。

【0086】本發明之多特異性結合部分之TGF-βRII結合域的重鏈可變區可包含有限數目，諸如一個、兩個或三個非保守胺基酸取代或無限數目之保守胺基酸取代。

【0087】在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域亦包括其TGF-βRII結合域變體，其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。在某些實施例中，僅一個或兩個HCDR可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。在某些實施例中，此類變體不包

含HCDR3中之胺基酸變異。在某些實施例中，胺基酸變異為保守胺基酸取代。保守胺基酸取代如本文進一步描述。

【0088】 本發明涵蓋之TGF-βRII結合變體包括體細胞超突變或親和力成熟之重鏈可變區，其為衍生自與由本文中之序列描述之重鏈可變區相同的VH基因區段之重鏈可變區，該等變體具有胺基酸變異，包括一個、兩個或所有三個HCDR中之非保守及/或保守胺基酸取代。

【0089】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；89中之任一者中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區或其變體。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；89中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。

【0090】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域亦包括TGF-βRII結合域變體，除上文提及之HCDR中之變異以外，其包含構架區中之一或多種變異。變異可為本文所描述之任何類型的胺基酸變異，諸如由體細胞超突變或親和力成熟產生之保守胺基酸取代或非保守胺基酸取代。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域變體不包含CDR區中之變異，但在構架區中包含一或多種變異。此類變體與本文所揭示之序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性，且預期保留TGF-βRII結合特異性。因此，在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含：

-與如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少

85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 24中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 25中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 26中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 28中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 29中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 30中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 32中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 33中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 34中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 36中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 37中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 38中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 40中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 41中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 42中所闡述之HCDR3胺基

酸序列；

-與如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 44中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 45中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 46中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 90中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 91中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 92中所闡述之HCDR3胺基酸序列；

-與如SEQ ID NO: 88中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 44中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 45中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 46中所闡述之HCDR3胺基酸序列；或

-與如SEQ ID NO: 89中所闡述之胺基酸序列具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，該重鏈可變區包含如SEQ ID NO: 90中所闡述之HCDR1胺基酸序列；如SEQ ID NO: 91中所闡述之HCDR2胺基酸序列；及如SEQ ID NO: 92中所闡述之HCDR3胺基酸序列。

【0091】 可使用此項技術中可用的TGF-βRII抗體之任何輕鏈可變區，例如如本文所描述，如可容易地諸如藉由在與本發明之多特異性結合

部分的TGF-βRII結合域配對時顯示抗原結合活性而自例如抗體呈現庫獲得的任何其他輕鏈可變區。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含與PD-1結合域相同或實質上相同的輕鏈。

【0092】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區或其變體。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的變體。

【0093】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)。在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分之TGF-βRII結合域的輕鏈可變區亦包括其變體，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個保守或非保守胺基酸變異。在某些實施例中，胺基酸變異為保守胺基酸取代。

【0094】 在某些實施例中，本發明之多特異性結合部分的TGF-βRII結合域可進一步包含CH1及CL區。可使用任何CH1域，尤其人類CH1域。適合CH1域之實例係由作為SEQ ID NO: 69提供之胺基酸序列提供。可使用任何CL域，尤其人類CL。適合CL域之實例係由作為SEQ ID NO: 75提供之胺基酸序列提供。

【0095】 因此，本發明亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中PD-1結合域包含重鏈可變區，及視情況存在之輕鏈可變區以及CH1及CL區，如本文所描述。在某些實施例中，多特

異性結合部分進一步包含TGF-βRII結合域，其包含重鏈可變區，及視情況存在之輕鏈可變區以及CH1及CL區，如本文所描述。

【0096】 因此，本發明亦提供包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，及視情況存在之輕鏈可變區以及CH1及CL區，如本文所描述。在某些實施例中，多特異性結合部分進一步包含PD-1結合域，其包含重鏈可變區，及視情況存在之輕鏈可變區以及CH1及CL區，如本文所描述。

【0097】 在某些實施例中，本文所揭示之任何PD-1結合域可與本文所揭示之任何TGF-βRII結合域組合以產生本發明之多特異性結合部分。本發明因此提供如表1中所呈現之例示性多特異性結合部分PB1至PB18。

【0098】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0099】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0100】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0101】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0102】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0103】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0104】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0105】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0106】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0107】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0108】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列，

其中HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如

取代。在某些實施例中，HCDR不包含胺基酸變異。

【0109】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0110】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0111】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡

述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0112】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0113】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0114】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如

SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0115】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基

酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0116】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0117】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如

SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0118】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變異。

【0119】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文中所描述之PD-1結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，該結合域包含重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 49中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、具有如SEQ ID NO: 50中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR2 (LCDR2)及具有如SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR3 (LCDR3)，及

其中HCDR及/或LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異，例如取代。在某些實施例中，HCDR及/或LCDR不包含胺基酸變

異。

【0120】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0121】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0122】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0123】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0124】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0125】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0126】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變

區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0127】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0128】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0129】在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0130】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者包含HCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0131】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%

或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0132】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0133】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其

包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0134】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 31中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%、至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區

及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0135】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0136】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0137】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0138】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 35中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0139】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0140】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0141】 在一個實施例中，本發明提供一種多特異性結合部分，其包含：

-如本文所描述之PD-1結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區；及

-如本文所描述之TGF-βRII結合域，其包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的重鏈可變區，

其中PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列的輕鏈可變區，或與其具有至少80%、至少85%、至少90%或至少95%序列一致性的輕鏈可變區。在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者分別包含HCDR及LCDR，其不包含胺基酸變異。

在某些實施例中，重鏈可變區及輕鏈可變區中之各者不包含胺基酸變異。

【0142】 本文進一步提供適用於產生本發明之多特異性結合部分的核酸。在某些實施例中，此類核酸包含編碼如本文所描述之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列及編碼如本文所描述之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。在某些實施例中，本發明之核酸可進一步包含編碼CH1區，且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列。在某些實施例中，本發明之核酸可進一步包含編碼輕鏈可變區，且較佳CL區之至少一個核酸序列。在某些實施例中，輕鏈可變區可為如本文所描述之共同輕鏈可變區。

【0143】 本文進一步提供包含本發明之核酸的載體，其適用於產生本發明之多特異性結合部分。在某些實施例中，此類載體包含編碼如本文所描述之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列及編碼如本文所描述之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。在某些實施例中，本發明之載體可進一步包含編碼CH1區，且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列。在某些實施例中，本發明之載體可進一步包含編碼輕鏈可變區，且較佳CL區之至少一個核酸序列。在某些實施例中，輕鏈可變區可為如本文所描述之共同輕鏈可變區。

【0144】 本發明亦提供包含一種細胞，其編碼如本文所描述之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列(例如載體)及編碼如本文所描述之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。在某些實施例中，本發明之細胞可進一步包含編碼CH1區且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列，例如載體。在某些實施例中，本發明之細胞可進一步包含編碼輕鏈可變區且較佳CL區之至少一個核酸序列，例如載體。在某些實施例中，輕鏈可變區可為如本文所描述之共同輕鏈可變區。

【0145】 本發明亦提供產生如本文所描述之多特異性結合部分的細胞。在某些實施例中，此類細胞可為重組細胞，其已經本發明之核酸(例如載體)轉形。在某些實施例中，本發明之細胞包含編碼如本文所描述之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列(例如載體)及編碼如本文所描述之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。在某些實施例中，本發明之細胞進一步包含編碼CH1區且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列，例如載體。在某些實施例中，本發明之細胞進一步包含編碼輕鏈可變區，尤其如本文所描述之輕鏈可變區且較佳CL區之至少一個核酸序列，例如載體。

【0146】 本發明進一步提供產生如本文所描述之多特異性結合部分的細胞。

【0147】 在某些實施例中，本發明提供一種醫藥組合物，其包含有效量的如本文所描述之多特異性結合部分及視情況存在之醫藥學上可接受之載劑。

【0148】 在某些實施例中，本發明提供如本文所描述之多特異性結合部分及如本文所描述之醫藥組合物，其用於療法中。

【0149】 在某些實施例中，本發明提供如本文所描述之多特異性結合部分或如本文所描述之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0150】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之多特異性結合部分或如本文所描述之醫藥組合物。

【0151】 在某些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如本文所描述之多特異性結合部分或

如本文所描述之醫藥組合物。

【0152】 如本文所用，術語「個體(individual)」、「個體(subject)」及「患者」可互換使用且係指哺乳動物，諸如人類、小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、貓、犬、猴、牛、馬、豬及其類似哺乳動物，且尤其係指患有癌症之人類個體。

【0153】 如本文所用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」及「治療(treatment)」係指具有治癒或改良疾病或其症狀或產生積極治療反應之目標的對個體進行或投與活性劑或活性劑之組合的任何類型之干預或過程。如本文所用，「積極治療反應」係指治療產生有益作用，例如逆轉、緩解、改善、抑制或減緩與疾病相關之症狀、併發症、病狀或生物化學標誌以及預防與疾病相關之症狀、併發症、病狀或生物化學標誌的發作、進展、發展、嚴重程度或復發，諸如改善例如癌症之疾病或病症的至少一種症狀。有益作用可呈相對於基線改良之形式，包括相對於在根據方法開始療法之前所進行之量測或觀測的改良。例如，有益作用可呈在任何臨床階段減緩、穩定、終止或逆轉個體中之癌症進展的形式，如藉由疾病之臨床或診斷症狀或癌症標記物的減少或消除所證明。有效治療可例如減小腫瘤尺寸、減少循環腫瘤細胞之存在、減少或預防腫瘤轉移、減緩或遏制腫瘤生長及/或預防或延遲腫瘤復發或再發。

【0154】 術語「治療量」或「有效量」係指治療諸如癌症之疾病之藥劑或藥劑組合的量。在一些實施例中，治療量為足以延遲腫瘤發展的量。在一些實施例中，治療量為足以預防或延遲腫瘤復發的量。

【0155】 如本文所用，藥劑或組合物之有效量為一種量例如可：(i)減少癌細胞數目；(ii)減小腫瘤尺寸；(iii)在一定程度上抑制、扼止、減

緩且可阻止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤出現及/或復發；及/或(vii)在一定程度上緩解與癌症相關之一或多種症狀。

【0156】 有效量可根據諸如以下因素而變化：待治療個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，及藥劑或藥劑組合在個體中引起所需反應之能力，其可由一般熟習此項技術之醫師或其他健康護理工作者容易地評估。

【0157】 有效量可以一或多次投與形式向個體投與。

【0158】 有效量亦可包括平衡藥劑或藥劑組合之任何有毒或有害作用與有益作用的量。

【0159】 術語「藥劑」係指治療活性物質，在本發明之情況下指本發明之多特異性結合部分或本發明之醫藥組合物。

【0160】 如本文所用，「包含」及其詞形變化形式以其非限制性意義使用，意謂包括字組之後的項目，但不排除未具體提及的項目。

【0161】 冠詞「一(a)」及「一(an)」在本文中用以指冠詞之文法對象中的一或多者。藉助於實例，「元件」意謂一或多個元件。

【0162】 本文中對專利文獻或其他事項之參考不被視為承認該文獻或事項為已知的或其含有之資訊為在申請專利範圍中之任一者的優先權日期之公共常識的一部分。

【0163】 本說明書中所引用之所有專利及文獻參考以全文引用之方式併入本文中。

【0164】 應注意，在本說明書中，除非另外說明，否則分配至抗體或抗體片段之可變區中之CDR及構架的胺基酸位置係根據Kabat編號(參見Sequences of Proteins of Immunological Interest (美國國立衛生研究院

(National Institute of Health), Bethesda, Md., 1987及1991))規定。恆定區中之胺基酸根據EU編號系統指示。

【0165】 寄存編號主要係為了提供鑑別目標之另一方法而給出，結合之蛋白的實際序列可變化，此例如歸因於編碼基因中之突變，諸如在一些癌症或其類似疾病中出現之彼等突變。本發明之多特異性結合部分的抗原結合位點可結合抗原及其多種變體，諸如由一些抗原陽性免疫或腫瘤細胞表現之彼等變體。HGNC代表HUGO基因命名委員會(HUGO Gene nomenclature committee)。縮寫之後的編號為寄存編號，利用該寄存編號，可以自HGNC資料庫檢出關於基因及由基因編碼之蛋白的資訊。Entrez Gene提供寄存編號或基因ID，利用該寄存編號或基因ID，可自國立生物技術資訊中心(National Center for Biotechnology Information，NCBI)資料庫檢出關於基因或由基因編碼之蛋白的資訊。Ensembl提供寄存編號，利用該寄存編號，可自Ensembl資料庫獲得關於基因或由基因編碼之蛋白的資訊。Ensembl為EMBL-EBI與惠康信託桑格研究所(Wellcome Trust Sanger Institute)之間的聯合項目，以研發對所選擇之真核基因體產生及維持自動註解的軟體系統。

【0166】 當在本文中參考基因或蛋白時，參考較佳係指基因或蛋白之人類形式。當在本文中參考基因或蛋白時，參考既指天然基因或蛋白，亦指基因或蛋白之變體形式，如可在腫瘤、癌症及其類似物中偵測到，較佳如可在人類腫瘤、癌症及其類似物中偵測到。

【0167】

條項

1.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其

中該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

2.如條項1之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷活化T細胞中之TGF-βRII介導之信號傳導。

3.如條項1或2之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷活化腫瘤特異性T細胞中之TGF-βRII介導之信號傳導。

4.一種多特異性結合部分，其包含特異性結合於PD-1之Fab域及特異性結合於TGF-βRII之Fab域。

5.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分由特異性結合於PD-1之單一Fab域、特異性結合於TGF-βRII之單一Fab域及Fc區組成。

6.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者的細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

7.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

8.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分具有比參考抗體之組合更高的減少腫瘤體積之活

性，其中參考抗體之該組合為靶向PD-1及TGF-βRII的兩種二價單特異性抗體，其中該靶向PD-1之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且該靶向TGF-βRII之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

9.如條項8之多特異性結合部分，其中該減少腫瘤體積之活性係藉由量測活體內小鼠研究中，尤其使用MDA-MB-231異種移植huCD34 NSG小鼠之活體內小鼠研究中的腫瘤體積減少來確定。

10.如條項8或9之多特異性抗體或其變體，其中減少腫瘤體積之較高活性為參考抗體之組合之腫瘤體積減少的至少約1.5倍、較佳在約1.5與100倍之間的腫瘤體積減少。

11.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為活化T細胞。

12.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為活化腫瘤特異性T細胞。

13.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為Jurkat-PD-1^{+}細胞，且表現TGF-βRII且無或實質上無PD-1之該等細胞為Jurkat-PD-1^{null}細胞。

14.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為活化CD4^{+}及/或CD8^{+}細胞，且表現TGF-βRII及無、實質上無或低含量PD-1之該等細胞為非活化CD4^{+}及/或CD8^{+}細胞。

15.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為HEK-Blue TGF-β -PD-1^{+}細胞，且表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1之該等細胞為HEK-Blue TGF-β細胞。

16.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能係在磷酸化-SMAD2/3分析中量測。

17.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能係在同基因PD-1 - TGF-β報導體分析中量測。

18.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中在表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量之PD-1之細胞中高至少約200倍、或500倍、或1000倍、或5000倍、或10000倍、或15000倍、或20000倍、或30000倍，或在約200與30000倍、或500與30000倍、或1000與30000倍、或5000與30000倍、或10000倍與30000倍、或200與20000倍、或200與15000倍之間。

19.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現TGF-βRII且無PD-1之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能低於參考抗TGF-βRII抗體的效能，且該多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能高於該參考抗TGF-βRII抗體的效能，其中該參考抗TGF-βRII抗體為二價單特異性抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

20.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導

的效能比該參考抗TGF-βRII抗體的效能高至少約100倍或200倍，較佳在約100與20000倍、或100與15000倍、或100與12000倍、或200與20000倍、或200與15000倍、或200倍與12000倍之間。

21.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域及TGF-βRII結合域為Fab域。

22.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分為雙特異性抗體。

23.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分為IgG1雙特異性抗體。

24.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域及TGF-βRII結合域各自包含輕鏈，該輕鏈包含能夠與具有不同抗原決定基特異性之多個重鏈配對之輕鏈的輕鏈可變區。

25.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域及TGF-βRII結合域包含相同輕鏈。

26.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含重鏈可變區，其包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3

(HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；或

e)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

27.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，其包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

28.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列；

b)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列；

c)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；

d)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO:

17中所闡述之胺基酸序列；或

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

29.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列；

c)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3

(HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

30.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18；19中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重鏈可變區。

31.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

32.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

33.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，其包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列；

c)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

34.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；89中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重鏈可變區。

35.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列，其中LCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

36.如前述條項中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

37.一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其與如前述條項中任一項之多特異性結合部分競爭結合於PD-1及/或TGF-βRII。

38.一種醫藥組合物，其包含有效量的如前述條項中任一項之多特異性結合部分，及醫藥學上可接受之載劑。

39.如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物，其用於療法中。

40.如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物，其用於治療與經抑制之免疫系統相關的疾病。

41.如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物，其用於治療癌症。

42.一種如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物的用途，其用於製造供治療與經抑制之免疫系統相關之疾病用的藥劑。

43.一種如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫

藥組合物的用途，其用於製造供治療癌症用之藥劑。

44.一種用於治療疾病之方法，其包含向有需要之人類個體投與有效量的如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物。

45.一種用於治療與經抑制之免疫系統相關之疾病的方法，其包含向有需要之人類個體投與有效量的如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物。

46.一種用於治療癌症之方法，其包含向有需要之人類個體投與有效量的如條項1至37中任一項之多特異性結合部分或如條項38之醫藥組合物。

47.一種細胞，其包含編碼如條項28或30中所定義之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列及編碼如條項29或34中所定義之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。

48.如條項47之細胞，其中該細胞進一步包含編碼CH1區且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列。

49.如條項47或48之細胞，其中該細胞進一步包含編碼輕鏈可變區，尤其如條項34或35中所定義之輕鏈可變區且較佳CL區之至少一個核酸序列。

50.一種細胞，其產生如條項1至37中任一項之多特異性結合部分。

【0168】

實例

在用於說明本發明但並不意欲以任何方式限制本發明之實例中，雙特異性抗體之各結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列

的輕鏈可變區及具有如SEQ ID NO: 75中所闡述之胺基酸序列的輕鏈恆定區。雙特異性抗體較佳為包含CH1、鉸鏈、CH2及CH3之IgG1抗體。在用於說明本發明但並不意欲以任何方式限制本發明之實例中，以IgG1形式篩選雙特異性抗體，其中PD-1結合重鏈包含具有如SEQ ID NO: 69中所闡述之胺基酸序列的CH1、具有如SEQ ID NO: 71中所闡述之胺基酸序列的CH2及具有如SEQ ID NO: 73中所闡述之胺基酸序列的CH3；且TGF-βRII結合重鏈包含具有如SEQ ID NO: 69中所闡述之胺基酸序列的CH1、具有如SEQ ID NO: 71中所闡述之胺基酸序列的CH2及具有如SEQ ID NO: 74中所闡述之胺基酸序列的CH3。

【0169】 實例中所用之參考抗體及分子以及對照抗體包括：

-參考PD-1抗體帕博利珠單抗類似物，其為二價單特異性抗體，該二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的兩條重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的兩條輕鏈。

-參考PD-1抗體帕博利珠單抗(由Merck製得，由Myonex經銷)。

-參考TGF-βRII抗體TGF1，其為TGF1之二價單特異性類似物，且包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的兩條重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的兩條輕鏈。

-參考PD-L1-TGF-β TRAP分子，其為針對與PD-L1結合之丙曲氟α二價單特異性的類似物，且包含具有如SEQ ID NO: 80中所闡述之胺基酸序列的兩條重鏈及具有如SEQ ID NO: 81中所闡述之胺基酸序列的兩條輕鏈，其中TGF-βRII之胞外域具有如經由$(G_4S)_4G$連接子連接至各重鏈之C端的SEQ ID NO: 104中所闡述之胺基酸序列。

-陰性對照IgG1抗體(RSV-G)，其為二價單特異性抗體，該二價單特

異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的兩條重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的兩條輕鏈。

-對照TGF-βRII×RSV抗體，其為二價雙特異性抗體，該二價雙特異性抗體包含：TGF-βRII結合域，包含如SEQ ID NO: 23、31、39、27、35或43中所闡述之重鏈可變區胺基酸序列；RSV結合域，包含如SEQ ID NO: 86中所闡述之重鏈可變區胺基酸序列；及共同輕鏈，包含如SEQ ID NO: 48中所闡述之輕鏈可變區胺基酸序列及如SEQ ID NO: 75中所闡述之輕鏈恆定區胺基酸序列。

-陽性對照LILRB2 (BioLegend；目錄號338714)。

-商業參考PD-1抗體歐狄沃(由Bristol Myers Squibb (BMS)製得)。

【0170】

實例1 -產生PD-1×TGF-βRII雙特異性抗體

具有針對人類PD-1之結合特異性的結合域、抗體及重鏈可變區以及具有針對人類TGF-βRII之結合特異性的重鏈可變區係藉由用人類PD-1或TGF-βRII抗原部分，包括使用不同形式的基於DNA、蛋白及細胞之抗原遞送使包含共同IGKV1-39輕鏈(MeMo®小鼠)的轉殖基因小鼠免疫而獲得。

【0171】 選擇對具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18；及19中所闡述之胺基酸序列的人類PD-1具有結合特異性的重鏈可變區及對具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；及89中所闡述之胺基酸序列的人類TGF-βRII具有結合特異性的重鏈可變區，以用於產生雙特異性抗體。本文中之結合域序列一旦經特徵化且經由本文所提供之技術定序，即可隨後藉由此項技術中已知之任何方法獲得。

	TGF-βRII									
PD-1		SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 47	SEQ ID NO: 88	SEQ ID NO: 89
	SEQ ID NO: 1	PB1	PB2	PB3	PB4	PB5	PB6	PB7	PB50	PB57
	SEQ ID NO: 5	PB8	PB9	PB10	PB11	PB12	PB13	PB14	PB51	PB58
	SEQ ID NO: 9	PB15	PB16	PB17	PB18	PB19	PB20	PB21	PB52	PB59
	SEQ ID NO: 13	PB22	PB23	PB24	PB25	PB26	PB27	PB28	PB53	PB60
	SEQ ID NO: 14	PB29	PB30	PB31	PB32	PB33	PB34	PB35	PB54	PB61
	SEQ ID NO: 18	PB36	PB37	PB38	PB39	PB40	PB41	PB42	PB55	PB62
	SEQ ID NO: 19	PB43	PB44	PB45	PB46	PB47	PB48	PB49	PB56	PB63

表1. 可用於產生雙特異性抗體的PD-1重鏈可變區與TGF-βRII重鏈可變區的組合。

【0172】藉由兩種質體載體之短暫共轉染來產生雙特異性IgG抗體：一種質體載體編碼具有PD-1結合VH區之IgG重鏈且另一種質體載體編碼具有TGF-βRII結合VH區之IgG重鏈。如WO 2013/157954及WO 2013/157953中所描述之CH3工程改造技術用於確保雙特異性抗體之有效雜二聚化及形成。兩種載體進一步編碼包含IGKV1-39/Jk1輕鏈可變區之共同輕鏈。藉由此項技術中已知之方法進行抗體之細胞轉染、細胞培養以及收集及純化。

【0173】

實例2 - PD-1-SHP募集分析

在PD-1-SHP募集分析法中表徵雙特異性抗體以確定其阻斷配位體與PD-1結合且從而抑制T細胞中之PD-1/PD-L1信號傳導的能力。PD-1-SHP募集分析涉及兩種細胞系統，其包含經工程改造以表現酶供體(ED)標記之PD-1受體(例如，PD-L1或PD-L2)的U20S細胞，及表現PD-1且經工程改造以表現酶受體(EA)融合之SHP1的Jurkat T細胞。Jurkat T細胞之配位

體或促效抗體誘導之PD-1活化引起SHP1募集，迫使ED與EA相互作用且復原活性β-gal酶。復原之β-gal在受質之存在下產生化學發光信號。

【0174】抗體樣品包括若干雙特異性抗體，陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考PD-1抗體帕博利珠單抗類似物、參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物及參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物。

【0175】將U2OS/PD-L1細胞(DiscoveRx Corporation)維持於McCoy之5A培養基(Thermo Fisher Scientific)中，添加10% FBS + 0.25 μg/ml嘌呤黴素(Puromycin) (Thermo Fisher Scientific)。在補充有10% FBS、250 μg/ml潮黴素(Hygromycin) B (Thermo Fisher Scientific)及500 μg/ml G418 (Thermo Fisher Scientific)之RPMI1640培養基(Thermo Fisher Scientific)中培養Jurkat-PD-1-SHP細胞(含Src同源區2域磷酸酶；DiscoveRx Corporation)。U2OS/PD-L1及Jurkat-PD-1-SHP細胞兩者首先在錐形管中離心以移除培養基，且隨後洗滌，且在細胞接種之前用分析培養基(具有1% FBS之RPMI1640培養基)再懸浮。將U2OS/PDL1細胞在20 μL分析培養基中以每孔5000個細胞添加於384孔黑色透明底分析盤(CELLCOAT®組織培養盤，Greiner Bio-One)中。藉由在具有1% FBS之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中連續稀釋，且以5微升/孔轉移至細胞盤且在37℃、5% CO_2下培育一小時來製備抗體樣品。隨後在20 μL分析培養基中以5000個細胞/孔將Jurkat-PD-1-SHP細胞添加至細胞盤中，且在37℃、5% CO_2下培育兩小時，隨後在各孔中添加2.5 μL PathHunter試劑1 (DiscoveRx Corporation)。分析盤隨後以350 rpm振盪1 min且於暗處在室溫下保持15分鐘，接著添加10 μL PathHunter試劑2 (DiscoveRx Corporation)。在室溫下培育一小時之後，用TopCount讀取器(Perkin

Elmer)記錄化學發光信號。具有PBS之孔僅充當陽性對照，且不含細胞之孔用作陰性對照。藉由使用GraphPad Prism 7.0軟體擬合對照活性百分比相對於化合物濃度對數之曲線來進行IC_{50}測定。

【0176】 結果示於表2及圖1中。所有雙特異性抗體均抑制PD-1介導之SHP募集。在PD-1-SHP募集分析中，對於PD-1結合呈單價之多種雙特異性抗體等效於二價單特異性參考PD-1抗體帕博利珠單抗類似物及參考PD-L1-TGF-β TRAP分子，其對於PD-L1結合呈二價。

IC_{50} (ng/mL)	SEQ ID NO: 86	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 86	-	-	-	-	-	-	-
SEQ ID NO: 1	271	277	390	428	410	415	278
SEQ ID NO: 5	126	141	160	158	118	78	312
SEQ ID NO: 9	101	120	137	94	122	130	226
SEQ ID NO: 14	202	257	337	251	167	255	238
SEQ ID NO: 19	207	234	400	237	232	220	267

表2. PD-1-SHP募集分析之結果。

【0177】

實例3 - PD-1-NFAT報導體分析

在PD-1-NFAT報導體分析中表徵雙特異性抗體以確定其阻斷活化T細胞中之PD-1/PD-L1信號傳導的能力。PD-1-NFAT報導體分析涉及具有共表現TCR同源蛋白之$PD\text{-}L1^+$ aAPC/CHO-K1細胞及驅動螢光素酶報導體之$PD\text{-}1^+$效應Jurkat T細胞在NFAT-RE順式元件控制下的兩個轉殖基因細胞株系統。效應Jurkat T細胞以抗原非依賴性方式活化TCR信號傳導。PD-1/PD-L1相互作用抑制TCR介導之發光(luminescence)。阻斷PD-1/PD-L1相互作用允許TCR信號傳導，從而誘導可藉由添加受質偵測之發光。

【0178】 抗體樣品包括若干雙特異性抗體，陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考PD-1抗體帕博利珠單抗類似物、參考TGF-βRII抗體TGF1之

類似物及參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物。

【0179】 PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞(人造抗原呈現細胞) /中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary，CHO)-K1細胞；Promega)維持於F-12培養基(Thermo Fisher Scientific)中，添加10% FBS、200 μg/mL潮黴素B (Thermo Fisher Scientific)及250 μg/mL遺傳黴素(Geneticin) (G418；Thermo Fisher Scientific)。Jurkat-PD-1-NFAT效應細胞(活化T細胞之核因子；Promega)培養於補充有10% FBS、100 μg/mL潮黴素B (Thermo Fisher Scientific)及500 μg/mL G418 (Thermo Fisher Scientific)的RPMI 1640培養基(Thermo Fisher Scientific)中。首先離心PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞及Jurkat-PD-1-NFAT效應細胞兩者以移除培養基，隨後洗滌且在細胞接種之前用分析培養基(具有1% FBS之RPMI1640培養基)再懸浮。在10 μL分析培養基中以8000個細胞/孔將PD-L1 aAPC/CHO-K1細胞添加至384孔白色透明底分析盤(CELLCOAT®組織培養盤，Greiner Bio-One)中。藉由在具有1% FBS之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中連續稀釋且以5微升/孔轉移至細胞盤上來製備抗體樣品。隨後在5 μL分析培養基中以10,000個細胞/孔將Jurkat-PD-1-NFAT效應細胞施配至各孔中。在37℃、5% CO_2下培育分析盤24小時。在將分析盤平衡至室溫持續15分鐘之後，添加20微升/孔之Bio-Glo™試劑(Promega)。在室溫下培育8分鐘之後，用Pherastar微定量盤式讀取器(BMG Labtech)讀出發光。具有PBS之孔充當陰性對照(0%誘導)且含有12.5 ug/mL帕博利珠單抗類似物之孔用作陽性對照(100%誘導)。藉由使用GraphPad Prism 7.0軟體擬合對照活性百分比相對於化合物濃度對數之曲線來進行EC_{50}測定。

【0180】 結果示於表3及圖2中。所有雙特異性抗體均抑制PD-1介導

之T細胞抑制。在PD-1-NFAT報導體分析中，對於PD-1結合呈單價之多種雙特異性抗體等效於二價單特異性參考PD-1抗體帕博利珠單抗類似物。

EC_{50} (ng/mL)	SEQ ID NO: 86	SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 43
SEQ ID NO: 86	-	-	-	-	-	-	-
SEQ ID NO: 1	1352	1828	3569	1775	756	2030	1236
SEQ ID NO: 5	545	444	535	299	369	533	555
SEQ ID NO: 9	346	448	325	287	317	664	257
SEQ ID NO: 14	1513	869	868	904	772	686	790
SEQ ID NO: 19	791	771	2900	1019	741	936	681

表3. PD-1-NFAT報導體分析之結果。

【0181】

實例4 - Jurkat磷酸化SMAD2/3分析

在Jurkat磷酸化SMAD2/3分析中表徵雙特異性抗體以確定其阻斷T細胞中之TGF-βRII信號傳導的能力。Jurkat磷酸化SMAD2/3分析涉及比較Jurkat-PD-1^{null}細胞及Jurkat-PD-1^{+}細胞上雙特異性抗體之活性，以確定雙特異性抗體是否以PD-1相關方式抑制TGF-β誘導之SMAD2/3磷酸化。包括作為對照抗體的參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物、TGF-βRII×RSV雙特異性抗體及陰性對照二價單特異性IgG1抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0182】 將RPMI/10%FBS中之Jurkat-PD-1^{null}細胞(ATCC目錄號TIB-152)及Jurkat-PD-1^{+}細胞(Promega目錄號CS187105)接種於96孔平底盤中。Jurkat-PD-1^{null}細胞之PD-1表現為不可偵測的；使用quantibrite珠粒方法測定Jurkat-PD-1^{+}細胞上PD-1分子之數目約為4000。以6步驟連續稀釋(100 μg /ml至0.001 μg /ml)添加雙特異性及對照抗體，且在37℃/ 5% CO_2下培育細胞一小時。在一小時之後，以10 ng/ml之最終濃度添加人類

重組TGF-β1 (R&D Systems目錄號7754-BH)且在37℃/ 5% CO_2下再培育細胞兩小時。在培育之後，用PBS輕緩地洗滌細胞。使用含有磷酸酶抑制劑(Sigma編號P0044及P-5726)及蛋白酶抑制劑(Pierce Biotechnology編號87785)之溶解緩衝液(MSD編號R60TX-2)製備細胞溶解物。使用BCA蛋白分析套組(Pierce編號23227)將樣品標準化為總蛋白。根據製造商說明書，使用ELISA (Cell Signaling編號12001)測定磷酸化SMAD2/3含量。使用GraphPad Prism (8.2.0)繪製圖。

【0183】 結果示於表4、5及6以及圖3中。表6顯示在10個雙特異性抗體之Jurkat-PD-1^{null}細胞相對於Jurkat-PD-1^{+}細胞中抑制TGF-βRII信號傳導中之效能的倍差。在此分析中，雙特異性抗體之倍差比參考抗體TGF1之類似物高200至11000倍。

【0184】 在Jurkat-PD-1^{null}細胞及Jurkat-PD-1^{+}細胞兩者中所有雙特異性抗體均抑制TGF-βRII信號傳導。雙特異性抗體在Jurkat-PD-1^{+}細胞中抑制TGF-βRII信號傳導比在Jurkat-PD-1^{null}細胞中更有效，表明其以與PD-1表現相關之方式抑制TGF-β誘導之SMAD2/3磷酸化。相比於參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物，所有雙特異性抗體均需要更高的濃度以抑制Jurkat-PD-1^{null}細胞中之TGF-βRII信號傳導。對於結合於TGF-βRII為單價的許多雙特異性抗體在抑制Jurkat-PD-1^{+}細胞中之TGF-βRII信號傳導方面係優於參考TGF-βRII抗體TGF1的二價單特異性類似物。

	SEQ ID NO: 86	**SEQ ID NO: 23**	**SEQ ID NO: 31**	**SEQ ID NO: 39**	**SEQ ID NO: 27**	**SEQ ID NO: 35**	**SEQ ID NO: 43**
SEQ ID NO: 86	-	54560	19170	14190	31510	15700	21600
SEQ ID NO: 1	-	60540	38700	17200	42960	23030	15240
SEQ ID NO: 5	-	41320	43600	30640	64230	24590	18080
SEQ ID NO: 9	-	70920	32920	29670	55380	16400	13100
SEQ ID NO: 14	-	55380	13620	21750	46580	19850	15380
SEQ ID NO: 19	-	41450	15250	8383	40960	26050	22760

表4. Jurkat-PD-1^{null}細胞中之Jurkat磷酸化SMAD2/3分析的IC_{50}值。

IC_{50} (ng/mL)	**SEQ ID NO: 86**	**SEQ ID NO: 23**	**SEQ ID NO: 31**	**SEQ ID NO: 39**	**SEQ ID NO: 27**	**SEQ ID NO: 35**	**SEQ ID NO: 43**
SEQ ID NO: 86	-	37100	18160	10010	6118	31580	10130
SEQ ID NO: 1	-	182	27	9	7	577	16
SEQ ID NO: 5	-	3	15	24	35	10	7
SEQ ID NO: 9	-	128	10	101	7	13	17
SEQ ID NO: 14	-	4	1	10	10	11	53
SEQ ID NO: 19	-	3	11	56	6	21	11

表5. Jurkat-PD-1^{+}細胞中之Jurkat磷酸化SMAD2/3分析的IC_{50}值。

TGF-βRII	**PD-1**	**倍差pSMAD PD-1^{null}相對於PD-1^{+}**
SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 14	13845
SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 19	13817
SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 14	13620
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 9	294
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 9	1262
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 14	1805
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 19	1240
SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 9	7911
SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 9	771
SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 19	2069
	SEQ ID NO: 78/ SEQ ID NO: 79	NA
SEQ ID NO: 76/ SEQ ID NO: 77		1.3

表6.在Jurkat-PD-1^{null}細胞相對於Jurkat-PD-1^{+} cells細胞中抑制TGF-βRII信號傳導的效能倍差。

【0185】

實例5 -具有刺激及未刺激之CD4^{+}及CD8^{+} T細胞的磷酸化SMAD2分析

在磷酸化SMAD2分析中表徵雙特異性抗體以確定其阻斷PD-1陽性T細胞中之TGF-βRII信號傳導的特異性。磷酸化SMAD2分析涉及比較雙特異性抗體在表現較低含量PD-1之未經刺激之T細胞及表現較高含量PD-1之經刺激之T細胞上的活性，以確定雙特異性抗體是否以與PD-1表現相關之方式抑制TGF-β誘導之SMAD2磷酸化。包括分別作為兩個陽性對照及一

個陰性對照的參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物、參考PD-1抗體帕博利珠單抗及陰性對照二價單特異性IgG1抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【0186】 用1 μg/ml抗CD3抗體(BD Biosciences編號555336)刺激來自健康供體之PBMC 48小時，接著進行16小時的血清去除(0.1% FBS)。使用quantibrite珠粒方法，測定活化$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞上PD-1分子之數目約為1000至2000。經刺激及未刺激之PBMC隨後與雙特異性及對照抗體在室溫下一起培育30 min。以1 ng/ml之最終濃度添加重組人類TGF-β1 (Cell Signaling編號7754-BH)且再培育細胞30 min。最後，細胞用PBS洗滌兩次且針對細胞表面標記物染色，接著進行胞內磷酸化SMAD2染色。

【0187】 以下抗體用於流式細胞量測術之染色：抗體，其針對人類CD45(純系：HI30；目錄號557748，BD Biosciences)、人類CD11b (純系：M1/70；目錄號563015，BD Biosciences)、人類CD3 (純系：UCHT1；目錄號565491，BD Biosciences)、人類CD4 (純系：SK3；目錄號563550，BD Biosciences)、人類CD8 (純系編號SK1，目錄號344714，Biolegend)及人類磷酸化-SMAD2 (目錄號56532，Cell Signaling)。存活染料(Biolegend編號423114)用於在分析過程中排除死細胞。使用DIVA軟體在FACSymphony A3下進行細胞獲取。

【0188】 PBMC基於尺寸及粒度使用FSC-A相對於SSC-A進行閘控以排除碎片。隨後使用可固定存活染料排除死細胞。選擇CD45陽性細胞，接著進行CD11b陰性及CD3陽性T細胞選擇。最後，閘控CD4及CD8陽性子集且在此等子集上以幾何平均螢光強度(GMFI)量測磷酸化-

SMAD2信號。使用FlowJo軟體進行資料分析且使用GrapPad Prism (8.2.0)繪製圖。

【0189】 結果示於圖4中。所有雙特異性抗體抑制經刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中的TGF-βRII信號傳導。在一個供體(供體B)中，雙特異性抗體不抑制未刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中的TGF-βRII信號傳導。在另一供體中，包含具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列的PD-1重鏈可變區及具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的TGF-βRII重鏈可變區的雙特異性抗體不抑制未刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中的TGF-βRII信號傳導，且包含具有如SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列的PD-1重鏈可變區及具有如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列的TGF-βRII重鏈可變區的雙特異性抗體抑制未刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中的TGF-βRII信號傳導，其效能顯著小於刺激之$CD4^+$及$CD8^+$ T細胞中的效能。此等資料證實實例4中之發現，即雙特異性抗體以與PD-1表現相關之方式抑制TGF-β誘導之SMAD磷酸化。

【0190】

實例6 -耗竭混合淋巴球反應(MLR)分析

在耗竭混合淋巴球反應(MLR)分析中表徵雙特異性抗體以確定其在藉由耗竭T細胞誘導細胞介素產生方面的效能。

【0191】 抗體樣品包括若干雙特異性抗體，陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考PD-1抗體帕博利珠單抗、參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物及參考PD-1抗體帕博利珠單抗與參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物的組合。

【0192】 自健康供體分離人類PBMC。活體外T細胞耗竭係藉由持

續6天由葡萄球菌腸毒素B (Staphylococcal enterotoxin B，SEB)重複活化PBMC進行。根據製造商說明書，使用T細胞分離套組(StemCell Technologies，目錄號17951)分離總T細胞。將T細胞與來自不同供體之樹突狀細胞(DC)以10:1之T細胞DC比混合於96孔U底盤中。添加抗體樣品之連續稀釋液且在37℃/5% CO_2下將盤再培育六天。六天之後，使用定製MSD套組量測上清液中之IFN-γ、IL-2或TNF-α細胞介素含量。使用GraphPad Prism (8.2.0)繪製圖。

【0193】來自具有五個供體之兩個實驗的代表性結果各自示於圖5A、圖5C及圖5D中。來自具有三個供體之另一實驗的結果示於圖5B及圖5E中。大部分雙特異性抗體誘導與參考PD-1抗體帕博利珠單抗、參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物或參考PD-1抗體帕博利珠單抗與參考TGF-βRII抗體TGF1之組合類似含量的IFN-γ、IL-2或TNF-α。來自初始研究之多種雙特異性抗體的IC_{50}值示於表7中。

TGF-βRII	PD-1	AUC IFNg (組合%)	AUC IL2 (組合%)	AUC TNFa (組合%)
SEQ ID NO: 23	**SEQ ID NO: 14**	95.3	97.1	92
SEQ ID NO: 23	**SEQ ID NO: 19**	121.3	98.5	93.2
SEQ ID NO: 31	**SEQ ID NO: 14**	137.2	105.4	100.4
SEQ ID NO: 39	**SEQ ID NO: 9**	139.3	105.9	101
SEQ ID NO: 35	**SEQ ID NO: 9**	132.5	101.9	96
SEQ ID NO: 35	**SEQ ID NO: 14**	121.2	104.3	94.5
SEQ ID NO: 35	**SEQ ID NO: 19**	94.1	91.8	78
SEQ ID NO: 27	**SEQ ID NO: 9**	90.1	86.7	76.4
SEQ ID NO: 43	**SEQ ID NO: 9**	98.5	104.3	83.1
SEQ ID NO: 43	**SEQ ID NO: 19**	95.7	89	77.5

表7.耗竭MLR分析之IC_{50}值

【0194】

實例7 - HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析

在HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析中表徵雙特異性抗體以確定

其在抑制T細胞中TGF-β誘導之信號傳導方面的效能。具有TGF-β之HEK-Blue™ TGF-β細胞或HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞的刺激誘導TGF-β/Smad信號傳導路徑之活化，使得誘導SEAP產生之Smad3/Smad4複合物形成。

【0195】 所使用之試劑：重組人類TGF-β 1(經人類細胞表現)蛋白，R&D，目錄號7754-BH。生長培養基：DMEM，4.5 g/l葡萄糖、2 mM L-麩醯胺酸、10%加熱不活化(heat-inactivated)胎牛血清(FBS；在56℃下30 min)、100 µg/ml Normocin™、Pen-Strep (100 U/ml-100 µg/ml)。對於HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞，生長培養基具有0.4 ug/mL嘌呤黴素。測試培養基：DMEM 4.5 g/l葡萄糖；2 mM L-麩醯胺酸；0.1%加熱不活化FBS；無Normocin™、殺稻瘟菌素(Blasticidin)、潮黴素B及Zeocin™之Pen-Strep (100 U/ml-100 µg/ml)。

【0196】 按以下產生穩定的PD-1表現HEK-Blue™ TGF-β細胞株：將PD-1之全長cd插入含有嘌呤黴素抗性之基因的哺乳動物表現載體pD2529-EFM (ATUM)中。啟動子為經修飾之EF1a。藉由ATUM進行載體建構且確認序列。參見圖10之載體圖。遵循製造商之方案，使用TransIT-293轉染試劑(Mirus Bio)轉染其中PD-1表現為不可偵測的HEK-Blue™ TGF-β細胞(Invivogen)。在含有0.4 ug/ml嘌呤黴素之HEK-Blue™ TGF-β培養基中選擇經穩定轉染之細胞。純系藉由限制稀釋法(limiting dilution)分離且藉由西方墨點法(western blot)針對PD-1表現進行表徵。一種純系係基於以下選擇：1)其穩定及均勻的表面PD-1表現(直方圖中之一個峰)；2)相較於親本HEK-Blue™細胞株具有類似表面TGF-βRII表現；及3)在報導體分析中具有與參考抗體TGF1類似的EC50。所選擇純系中之PD-1的

GMFI相較於親本細胞株之5及同型對照之8為3272。使用quantibrite珠粒方法，測定此等細胞上PD-1分子之數目約為20000。

【0197】抗體樣品包括若干雙特異性抗體，陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考PD-1抗體帕博利珠單抗及參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物。

【0198】在測試培養基中以25000個細胞/孔將表現TGF-βRII之HEK-Blue™ TGF-β細胞(Invivogen，目錄編碼：hkb-tgfb)或HEK-Blue™ TGF-β -PD-1^{+}細胞接種於96孔平底盤中。添加抗體樣品之連續稀釋液且在室溫下培育細胞一小時；接著添加最終濃度為1 ng/ml之人類重組TGF-β1。細胞在37℃/ 5% CO_2下培育隔夜。在培育之後，將40 ul上清液自各孔轉移至新製平底96孔盤中；且將160 ul再懸浮之QUANTI-Blue™溶液添加至上清液中。在37℃/ 5% CO_2下將盤培育40分鐘。上清液中所分泌之SEAP的量係使用QUANTI-Blue™溶液，即SEAP偵測試劑評估。使用分光光度計在650 nm下測定SEAP含量。使用GraphPad Prism (8.2.0)繪製圖。

【0199】結果示於圖6及表8中。多種雙特異性抗體以與PD-1表現相關的方式顯示TGF-β誘導之信號傳導的強效抑制。

抗體	HEK-Blue™ TGF-β	HEK-Blue™ TGF-β -PD-1+	倍差
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87	>100	>100	-
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79	>100	>100	-
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77	0.8056	0.6551	-
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14	>100 (142)	0.005606	25330
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19	>100 (177)	0.001747	101317
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14	9.7	7.404	1.3101
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9	38	0.000193	197198
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9	18.5	0.001533	12068
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14	20.45	0.000687	20450
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19	23.79	0.001215	19580
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9	65	0.00141	46099
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9	8.2	<0.0001	NA
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19	4.1	<0.0001	NA

表8.來自HEK-BLUE-PD-1 TGF-β報導體分析之結果。

【0200】

實例8 - Treg抑制分析

在Treg抑制分析中表徵雙特異性抗體以確定其消除或降低調節T細胞之抑制作用且從而誘導T細胞產生細胞介素的能力。

【0201】 抗體樣品包括若干雙特異性抗體，陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考PD-1抗體帕博利珠單抗、參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物及參考PD-1抗體帕博利珠單抗與參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物的組合。

【0202】 藉由Ficoll-Paque梯度離心自健康供體分離人類PBMC。根據製造商說明書，使用EasySep treg分離套組(StemCell Technologies，編號18063)分離Treg。將Treg與來自相同供體之PBMC混合。添加抗CD3 ab (BD Biosciences編號555336)及抗CD28 an (BD Biosciences，編號555725)以共培養。最後，添加雙特異性抗體之連續稀釋液且在37℃/5% CO_2下將盤培育三天。培育三天後，使用MSD套組(Mesoscale)量測上清液中之IFN-γ及TNF-α細胞介素含量。使用GraphPad Prism (8.2.0)繪製圖。

【0203】 結果示於圖7及表9中。大部分雙特異性抗體誘導與參考PD-1抗體帕博利珠單抗或參考PD-1抗體帕博利珠單抗與參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物的組合類似含量的IFN-γ或TNF-α。

TGF-βRII	PD-1	AUC IFN-γ 參考抗體之組合的%	AUC TNF-α 參考抗體之組合的%
SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 14	95.1	134.5
SEQ ID NO: 23	SEQ ID NO: 19	122.5	179.4
SEQ ID NO: 31	SEQ ID NO: 14	81.8	101
SEQ ID NO: 39	SEQ ID NO: 9	107.2	138.9
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 9	99.9	121.5
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 14	123.9	121.7
SEQ ID NO: 35	SEQ ID NO: 19	88.3	115.8
SEQ ID NO: 27	SEQ ID NO: 9	103.8	127.2
SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 9	109	114
SEQ ID NO: 43	SEQ ID NO: 19	128.6	107.2

表9. Treg抑制分析之結果。

【0204】

實例9 -巨噬細胞抑制分析

M2表現型之腫瘤相關巨噬細胞抑制T細胞增殖及細胞介素產生。在M2巨噬細胞抑制分析中表徵雙特異性抗體以測試其是否可以逆轉M2巨噬細胞對T細胞增殖及IFN-γ產生的抑制作用。

【0205】 測試雙特異性抗體以及陰性對照IgG1抗體(RSV)、參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物、參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物、參考PD-1抗體納武利尤單抗之類似物，商用參考PD-1抗體歐狄沃(BMS)、陽性對照抗體抗LILRB2 (Biolegend)、大鼠IgG2a同型對照(Biolegend)及huIgG4同型對照(Biolegend)。另外，不添加測試或對照抗體的經刺激之$CD4^+$ T細胞及M2巨噬細胞的共培養物或者單獨的$CD4^+$ T細胞(未經刺激相對於經刺激)作為對照條件包括在分析內。

【0206】 持續六天將來自三個不同健康供體的經PBMC分離之單核球分化成具有M-CSF之巨噬細胞，且使用細胞介素IL-4 (20 ng/ml)、IL-10 (20 ng/ml)及TGF-β (20 ng/ml)之特異性混合液(+ M-CSF)使其極化以獲得M2巨噬細胞。為確認表型，藉由流式細胞量測術來量測CD163 (Miltenye Biotec)、CD209 (Miltenye Biotec)、CD206 (BD Bioscience)及CD86 (Miltenye Biotec)之表現(圖8)。CD163由所有供體中之Ms樣巨噬細胞表現。CD209及CD206由所有供體中之M2-巨噬細胞高度表現。CD86由M2樣巨噬細胞以低含量表現。M2樣巨噬細胞在所有三個供體中顯示預期表型。

【0207】 隨後，M2巨噬細胞用LPS (100 ng/ml)活化4小時。在存在

濃度為10 μg/ml之測試或對照抗體之情況下，收集巨噬細胞，洗滌，且將其以1:5之比一式五份(5-plicates)地接種於具有自體性$CD4^+$活化T細胞(藉由來自StemCell technologies之CD3/CD28 ImmunoCult™活化)的96孔盤中。在共培養之第5天，藉由ELISA (LEGEND MAXTM人類IFN-γ ELISA套組，Biolegend)量測所分泌IFN-γ之濃度。在GraphPad Prism 7.0中使用多方式(multi-way) ANOVA分析資料。

【0208】 結果示於圖8中。多種雙特異性抗體誘導相較於參考PD-1抗體納武利尤單抗之類似物、參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物或參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物類似或更高含量的IFN-γ。

【0209】

實例10 -活體內人類化NSG MDA-MB-231小鼠模型

在活體內之人類化NSG MDA-MB-231小鼠模型中表徵雙特異性抗體以確定其減少腫瘤體積的效能。使用以下驗證此小鼠模型：10 mg/kg之陰性對照二價單特異性IgG1抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的輕鏈；參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物(10 mg/kg)；參考PD-1抗體帕博利珠單抗(10 mg/kg)；參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物(10 mg/kg)與參考PD-1抗體帕博利珠單抗(10 mg/kg)的組合；及參考PD-L1-TGF-β TRAP分子之類似物(10 mg/kg)。結果示於圖9A中。

【0210】 人類化CD34 NSG小鼠經皮下接種懸浮於100 μl等體積無血清培養基及基質膠基質(Corning)中的總共3×10^6個MDA-MB-231腫瘤細胞。確立腫瘤(80至100 mm^3)後，將小鼠隨機分為以下處理組：

1)陰性對照二價單特異性IgG1抗體(10 mg/kg)，其包含具有如SEQ

ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列的輕鏈；

2)參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物(10 mg/kg)；

3)參考PD-1抗體帕博利珠單抗(10 mg/kg)；

4)參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物(10 mg/kg) +參考PD-1抗體帕博利珠單抗(10 mg/kg)；

5)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(1 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

6)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

7)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(1 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

8)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 43中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

9)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(1 mg/kg)，該

TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

10)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 14中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

11)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(1 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

12)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 19中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

13)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 39中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

14)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 27中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 9中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

15)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；

16)包含TGF-βRII結合域及PD-1結合域之雙特異性抗體(10 mg/kg)，該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 47中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區；該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 13中所闡述之胺基酸序列的重鏈可變區。

【0211】 各組具有8至9隻小鼠。動物每五天經腹膜內給藥，持續27或30天之時間段。使用測徑規量測腫瘤，且藉由將腫瘤同化成橢球使用下式來計算腫瘤體積：l (長度) × w^2 (寬度) × ½。亦在研究全程監測體重。收集腫瘤(最後給藥後24小時)以用於研究終止後的腫瘤免疫剖析及受體佔有率。

【0212】 結果示於圖9B至圖9E中。所有雙特異性抗體均誘導的抗腫瘤反應優於參考PD-1抗體帕博利珠單抗與參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物的組合。雙特異性抗體甚至以1 mg/kg及10 mg/kg兩種劑量誘導優良的抗腫瘤反應，而參考抗體之組合包括10 mg/kg各參考抗體之劑量。

【0213】 除了功效之外，觀測到雙特異性抗體處理後之PD-1及TGF-βRII兩種受體的類似受體覆蓋度如同最後劑量後24小時所分析之T細胞上的參考TGF-βRII抗體TGF1之類似物與參考PD-1抗體帕博利珠單抗的組合處理一樣(圖9F)。

【0214】

實例11 -在活體內人類化NSG MDA-MB-231小鼠模型中測試不同劑量

包含TGF βRII結合域(包含具有如SEQ ID NO: 23中所闡述之胺基酸序列之重鏈可變區)及PD-1結合域(包含具有如SEQ ID NO: 18中所闡述之胺基酸序列之重鏈可變區)的雙特異性抗體在人類化NSG MDA-MB-231小鼠模型中以兩種不同劑量(1 mg/kg及10 mg/kg)在活體內表徵，如實例10中所描述。包含具有如SEQ ID NO: 86中所闡述之胺基酸序列之重鏈及具有如SEQ ID NO: 87中所闡述之胺基酸序列之輕鏈的陰性對照二價單特異性IgG1抗體以10 mg/kg包括在內。

[0215] 結果示於圖11中。雙特異性抗體以兩種劑量誘導顯著抗腫瘤反應。

[0216]

序列

SEQ ID NO: 1 重鏈可變區

EVQLVQSGAEVKKPGSSMKVSCKASGGTFSSYVISWVRQAPGQGLEWMGMIDPVFDTSSYEKKFQGRITIADKSTSTVYLELSSLRSEDAAVYYCARGTVEATLLFDFWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 2 重鏈CDR1

SYVIS

SEQ ID NO: 3 重鏈CDR2

MIDPVFDTSSYEKKFQG

SEQ ID NO: 4 重鏈CDR3

GTVEATLLFDF

SEQ ID NO: 5 重鏈可變區

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSNGSLGEDFWSWIRQPPGRGLEWIGYIYYSGSWSLNPSFKGRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 6 重鏈CDR1

FDFWS

SEQ ID NO: 7 -重鏈CDR2

YIYYSGSWSLNPSLKG

SEQ ID NO: 8 -重鏈CDR3

GGYTGYGGDWFDP

SEQ ID NO: 9 -重鏈可變區

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDGSIGYHFWSWIRQPPGRGLEWIGYIVYSGSYNVN
PSLKTRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLV
TVSS

SEQ ID NO: 10 -重鏈CDR1

YHFWS

SEQ ID NO: 11 -重鏈CDR2

YIVYSGSYNVNPSLKT

SEQ ID NO: 12 -重鏈CDR3

GGYTGYGGDWFDP

SEQ ID NO: 13 -重鏈可變區

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDGSIGYHFWSWIRQPPGRGLEWIGYIVYSGSYNVN
PSLKTRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLV
TVSS

SEQ ID NO: 14 -重鏈可變區

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALIIWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGT
PTFAQGVTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCDSDICYPNWFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 15 -重鏈CDR1

RFALI

SEQ ID NO: 16 -重鏈CDR2

WIDPNTGTPTFAQGVTG

SEQ ID NO: 17 重鏈CDR3

SLGYCDSDICYPNWIFDN

SEQ ID NO: 18 重鏈可變區

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALIWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGT
PTFAQGVTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCDSDICYPNWIFDN
WGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 19 重鏈可變區

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALSWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGT
PTYAQDFTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCGSDICYPNGLDNW
GQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 20 重鏈CDR1

RFALS

SEQ ID NO: 21 重鏈CDR2

WIDPNTGTPTYAQDFTG

SEQ ID NO: 22 重鏈CDR3

SLGYCGSDICYPNGLDN

SEQ ID NO: 23 重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTT
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO: 24 重鏈CDR1

IYAMT

SEQ ID NO: 25 重鏈CDR2

VISGSGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 26 重鏈CDR3

RGQYRDIVGATDY

SEQ ID NO: 27 重鏈可變區

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDINAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTT
YYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO: 28 重鏈CDR1

INAMT

SEQ ID NO: 29 重鏈CDR2

VISGSGGTTYYADSVKG

SEQ ID NO: 30 重鏈CDR3

RGQYRDIVGATDY

SEQ ID NO: 31 重鏈可變區
QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTDSGG
ATDFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 32 重鏈CDR1

NAWMS

SEQ ID NO: 33 重鏈CDR2

RIKTDSGGATDFAAPVKG

SEQ ID NO: 34 重鏈CDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 35 重鏈可變區
QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFKFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTDSGG
ATQFAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 36 重鏈CDR1

NAWMS

SEQ ID NO: 37 重鏈CDR2

RIKTDSGGATQFAAPVKG

SEQ ID NO: 38 重鏈CDR3

DLRDY

SEQ ID NO: 39 重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRT

INTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTL

VTVSS

SEQ ID NO: 40 重鏈CDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 41 重鏈CDR2

AISASGDRTINTDSVKG

SEQ ID NO: 42 重鏈CDR3

GIAASGKNYFDP

SEQ ID NO: 43 重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRT

KNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGTAAAGKNYFDPWGQGT

LVTVSS

SEQ ID NO: 44 重鏈CDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 45 重鏈CDR2

AISASGDRTKNTDSVKG

SEQ ID NO: 46 重鏈CDR3

GTAAAGKNYFDP

SEQ ID NO: 47 重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRT

KYTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGTAAAGKNYFDPWGQGT

LVTVSS

SEQ ID NO: 48 輕鏈可變區

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 49 根據IMGT之輕鏈CDR1

QSISSY

SEQ ID NO: 50 根據IMGT之輕鏈CDR2

AAS

SEQ ID NO: 51 根據IMGT之輕鏈CDR3

QQSYSTPPT

SEQ ID NO: 52 輕鏈可變區

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTRLEIK

SEQ ID NO: 53 根據IMGT之輕鏈CDR1

QSISSY

SEQ ID NO: 54 根據IMGT之輕鏈CDR2

AAS

SEQ ID NO: 55 根據IMGT之輕鏈CDR3

QQSYSTPPIT

SEQ ID NO: 56 輕鏈可變區

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA

RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 57 根據IMGT之輕鏈CDR1

QSVSSN

SEQ ID NO: 58 根據IMGT之輕鏈CDR2

GAS

SEQ ID NO: 59 根據IMGT之輕鏈CDR3

QQYNNWPWT

SEQ ID NO: 60 輕鏈可變區

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD
RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 61　根據IMGT之輕鏈CDR1

QSVSSSY

SEQ ID NO: 62　根據IMGT之輕鏈CDR2

GAS

SEQ ID NO: 63　根據IMGT之輕鏈CDR3

QQYGSSPWT

SEQ ID NO: 64　輕鏈可變區
SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER
FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 65　根據IMGT之輕鏈CDR1

NIGRKS

SEQ ID NO: 66　根據IMGT之輕鏈CDR2

YDS

SEQ ID NO: 67　根據IMGT之輕鏈CDR3

QVWDGSSDHWV

SEQ ID NO: 68　鉸鏈區

EPKSCDKTHTCPPCP

SEQ ID NO: 69　- CH1區
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV

SEQ ID NO: 70　- CH2區
APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

SEQ ID NO: 71　- CH2-DM區
APELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

SEQ ID NO: 72 - CH3區

GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 73 - CH3-DE區

GQPREPQVYTDPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 74 - CH3-KK區

GQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD

SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 75 - CL區

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ

DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 76 - 重鏈參考抗TGF-βRII抗體TGF1類似物

QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYWSWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYGGKTY

YNPSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGPLTMIRGVIDSWGQGTLVTVSS

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY

NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR

EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK

SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 77 - 輕鏈參考抗TGF-βRII抗體TGF1類似物

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA

RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS

DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL

TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 78 - 重鏈參考PD-1抗體前博利珠單抗

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNG

GTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQG

TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF

PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPE

FLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPR

EEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL

PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT

VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 79 輕鏈參考PD-1抗體帕博利珠單抗

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLES
GVPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 80 重鏈參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
YADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL
LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG
IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV
CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 81 輕鏈參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSG
VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTV
TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAA
SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 82 人類TGF-βRII可功能型複物A

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS
TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASP
KCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLIVIFQVTGISLLPPLGVAIS
VIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLP
IELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHEN
ILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHS
DHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTA
RYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVR
EHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAER
FSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

SEQ ID NO: 83 人類TGF-βRII可功能型複物A之胞外域

TPPEVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSD
ECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ

SEQ ID NO: 84 -人類TGF-βRII同功異型物B

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEICPSCNRTAHPLRHINND
MIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDE
NITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYN
TSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHC
AIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVK
IFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYL
TRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCD
FGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVL
WEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQM
VCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

SEQ ID NO: 85 -人類TGF-βRII之同功異型物B之胞外域

TPPEVQKSDVEMEAQKDEICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVR
FSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA
SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ

SEQ ID NO: 86 -重鏈陰性對照RSV IgG1抗體

EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGST
KYSADSLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRADDTAVYYCAKIGWSFDSSGYRSWFDS
WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO: 87 -輕鏈

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 88 -重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRT
FNTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTAAAGKNYFDPWGQGT
LVTVSS

SEQ ID NO: 89 -重鏈可變區

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRT

KYTDSVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTAAAGKNYFDPWGQGT

LVTVSS

SEQ ID NO: 90 -重鏈CDR1

RYAMS

SEQ ID NO: 91 -重鏈CDR2

AISASGDRTKYTDSVKG

SEQ ID NO: 92 -重鏈CDR3

GTAAAGKNYFDP

SEQ ID NO: 93 - VL區VK1-39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPP

SEQ ID NO: 94 - VK1-39/JK1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 95 - VK1-39/JK5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR

FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTRLEIK

SEQ ID NO: 96: -重鏈參考納武利尤單抗類似物抗體

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSK

RYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSAS

TKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL

FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY

RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT

KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ

EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 97 -輕鏈參考納武利尤單抗類似物抗體

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPA

RFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS

DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL

TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 98 - V區VK3-15

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA

RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP

SEQ ID NO: 99 - VK3-15/JK1

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPA

RFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 100 - V區VK3-20

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD

RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP

SEQ ID NO: 101 - VK3-20/JK1

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPD

RFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 102 - V區VL3-21

SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER

FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDI

SEQ ID NO: 103 - VL3-21/JL3

SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPER

FSGSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDIWVFGGGTKLTVL

SEQ ID NO: 104 -胞外域TGF-βRII

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEV

CVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE

CNDNIIFSEEYNTSNPD

```
<?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="C251903SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-02-
16">
 <ApplicantFileReference>P4725PC00</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>NL</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>2029844</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2021-11-19</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">荷蘭商美勒斯公司(MERUS N.V.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>MERUS N.V.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">包含PD-1及TGF-BRII結合域之多特異性結合部分
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>110</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGSSMKVSCKASGGTFSSYVISWVRQAPGQGLEWMGMIIPVFDTSSYEK
KFQGRITIIADKSTSTVYLELSSLRSEDAAVYYCARGTVEATLLFDFWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYVIS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q6">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MIIPVFDTSSYEKKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GTVEATLLFDF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q9">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSNGSLGFDFWSWIRQPPGRGLEWIGYIYYSGSWSLNPS
FKGRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q11">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FDFWS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q13">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIYYSGSWSLNPSFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGYTGYGGDWFDP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSDGSIGYHFWSWIRQPPGRGLEWIGYIVYSGSYNVNPS
LKTRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q19">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YHFWS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YIVYSGSYNVNPSLKT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGYTGYGGDWFDP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q26">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSEGSIGYHFWSWIRQPPGRGLEWIGYIVYSGSYNVNPS
LKTRVTMSVDTSKNQFSLNLRSVTAADTAVYYCARGGYTGYGGDWFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="14">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALHWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGTPTFAQ
GVTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCDSDICYPNWIFDNWGQGTLVTVSS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q30">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RFALH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WIDPNTGTPTFAQGVTG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SLGYCDSDICYPNWIFDN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALHWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGTPTFAQ
GVTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCDSDICYPNWIFDNWGQGTLVTVSS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFTRFALSWVRQAPGQGLEWMGWIDPNTGTPTYAQ
DFTGRFVFSLDTSVTTAYLQISSLKAEDTAVYYCARSLGYCGSDICYPNGILDNWGQGTLVTVSS</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RFALS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIDPNTGTPTYAQDFTG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SLGYCGSDICYPNGILDN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDIYAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q47">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q48">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IYAMT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q49">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VISGSGGTTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q51">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q52">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RGQYRDIVGATDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDINAMTWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGTTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRGQYRDIVGATDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>INAMT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q58">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VISGSGGTTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="30">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q60">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RGQYRDIVGATDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q61">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTTISGGATDF
AAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAWMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q65">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q66">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIKTTISGGATDFAAPVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q67">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q68">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DLRDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q69">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q70">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVEPGGSLRLSCAASGFKFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKTTISGGATQF
AAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTLDLRDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="36">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q72">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NAWMS</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q73">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q74">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIKTTISGGATQFAAPVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DLRDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q77">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q78">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFRRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTHNTD
SVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGIAASGKNYFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q79">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RYAMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AISASGDRTHNTDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="42">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q84">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIAASGKNYFDP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q85">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTKNTD
SVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGTAAAGKNYFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <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="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RYAMS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AISASGDRTKNTDSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="46">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q91">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTAAAGKNYFDP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q94">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTKYTD
SVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKGTAAAGKNYFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR1 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q98">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSISSY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR3 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSYSTPPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Light chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q105">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR1 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSISSY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="54">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="55">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain CDR3 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q110">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQSYSTPPIT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Light chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q112">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q113">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR1 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q114">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QSVSSN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q117">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR3 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q118">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYNNWPWT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q120">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q121">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain CDR1 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q122">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSVSSSY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="63">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q125">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain CDR3 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYGSSPWT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q127">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Light chain variable region</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>輕鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q128">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q129">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain CDR1 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q130">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NIGRKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain CDR3 according to
IMGT</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>根據IMGT之輕鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVWDGSSDHWV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q135">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hinge region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>鉸鏈區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH1 region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH1區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH2 region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH2區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH2-DM region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH2-DM區</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q142">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELGRGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH3 region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH3區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH3-DE region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH3-DE區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTDPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH3-KK region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH3-KK區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTKPPSREEMTKNQVSLKCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q149">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CL region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CL區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>451</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q151">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain reference anti-TGF-betaRII antibody TGF1
analog</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈參考抗TGF-βRII抗體TGF1類似物
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QLQVQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNSYFSWGWIRQPPGKGLEWIGSFYYGEKTYYN
PSLKSRATISIDTSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCPRGPTMIRGVIDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_s
equence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q153">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Light chain reference anti-TGF-betaRII antibody TGF1
analog</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>輕鏈參考抗TGF-βRII抗體TGF1類似物
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q154">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q155">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain reference PD-1 antibody
pembrolizumab</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈參考PD-1抗體帕博利珠單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q156">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNE
KFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY
GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_seque
nce>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain reference PD-1 antibody
pembrolizumab</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>輕鏈參考PD-1抗體帕博利珠單抗
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q158">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGV
PARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>607</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..607</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain reference PD-L1-TGF-beta TRAP molecule
analog</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..607</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITFYAD
TVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGG
GGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDEN
ITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q161">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain reference PD-L1-TGF-beta TRAP molecule
analog</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>輕鏈參考PD-L1-TGF-β TRAP分子類似物</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q162">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPSGVSN
RFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>567</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..567</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q163">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>

```
        <INSDQualifier_value>human TGF-betaRII isoform A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類TGF-βRII同功異型物
A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..567</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q164">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCD
NQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDE
CNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILED
DRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHE
NILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKS
SNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCN
AVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELE
HLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>144</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..144</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q165">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>extracellular domain of human TGF-betaRII isoform
A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類TGF-βRII同功異型物A之胞外域
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..144</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q166">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVC
VAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVI
FQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="84">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>592</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..592</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q167">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>human TGF-betaRII isoform B</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類TGF-βRII同功異型物
B</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..592</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q168">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA
SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKL
SSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVK
IFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARG
IAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLE
NVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETL
TECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>169</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..169</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q169">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>extracellular domain of isoform B of human TGF-
betaRII</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類TGF-βRII之同功異型物B之胞外域
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..169</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFS
TCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCS
SDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQ</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="86">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q171">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Heavy chain negative control RSV IgG1 antibody</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>重鏈陰性對照RSV IgG1抗體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q172">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSTKYSAD
SLKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRADDTAVYYCAKEGWSFDSSGYRSWFDSWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q173">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Light chain</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q174">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>

```
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q175">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q176">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTKNTD
SVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTAAAGKNYFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q177">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈可變區</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q178">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFSRYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISASGDRTKYTD
SVKGRFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTAAAGKNYFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q179">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q180">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RYAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="91">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q181">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <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="q182">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AISASGDRTKYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q183">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain CDR3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <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="q184">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTAAAGKNYFDP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="93">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>95</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q185">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>V region VK1-39</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>V區免疫球蛋白可變κ 1-
39</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q186">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q187">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VK1-39/JK1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>免疫球蛋白可變κ 1-
39/JK1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q188">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="95">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q189">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>VK1-39/JK5</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>免疫球蛋白可變κ 1-
39/JK5</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q190">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPITFGQGTRLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="96">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>440</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..440</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q191">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain reference nivolumab analog
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>重鏈參考納武利尤單抗類似物抗體
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..440</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q192">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC
PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL
HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Light chain reference nivolumab analog
antibody</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>輕鏈參考納武利尤單抗類似物抗體
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q194">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>95</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q195">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>V region VK3-15</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>V區免疫球蛋白可變κ 3-
15</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q196">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q197">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VK3-15/JK1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>免疫球蛋白可變κ 3-
15/JK1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q198">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="100">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>96</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..96</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>V region VK3-20</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>V區免疫球蛋白可變κ 3-
20</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..96</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q200">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q201">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VK3-20/JK1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>免疫球蛋白可變κ 3-
20/JK1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q202">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="102">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>96</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..96</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q203">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>V region VL3-21</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>V區免疫球蛋白可變λ 3-
21</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..96</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q204">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q205">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VL3-21/JL3</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>免疫球蛋白可變λ 3-
21/JL3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q206">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SYVLTQPPSVSVAPGETARITCGGDNIGRKSVYWYQQKSGQAPVLVIYYDSDRPSGIPERFS
GSNSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDGSSDHWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>136</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..136</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q207">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Extracellular domain TGF-
betaRII</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>胞外域TGF-βRII</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..136</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q208">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCV
AVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD</INSD
Seq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="105">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="106">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q214">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q215">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Y, V, or I</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、V或I</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q216">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be S, or G</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為S或G</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q217">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>X can be T, Y, S, H, N, W, L, or
Q</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為T、Y、S、H、N、W、L或
Q</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be S, or N</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為S或N</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q219">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be F, V, or L</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為F、V或L</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be N, or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q221">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be S or A</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為S或A</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q222">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be F or L</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為F或L</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q223">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be S, T, G, D, R, or N</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為S、T、G、D、R或
N</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q224">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YIXYSGXXXXXPXXKX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q225">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>HCDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q226">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be Y, H, V, or A</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、H、V或A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q227">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be P, V, Y, W, F, T, Q, H, or
S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為P、V、Y、W、F、T、Q、H或
S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q228">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGYTGXGGDWFDX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="108">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
```

```
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q235">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>HCDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q237">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>X can be P, S, or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>X可為P、S或T</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q238">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>X can be N, or Q</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N或Q</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q239">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be T, or D</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為T或D</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q240">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be N, S, T, K, L, or E</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N、S、T、K、L或
E</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q241">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be P, Y, A, H, or F</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為P、Y、A、H或F</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q242">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be T, or S</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為T或S</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q243">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be Y, F, or H</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、F或H</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q244">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be A, G, V, or F</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為A、G、V或F</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q245">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>X can be Q, R, N, L, T, or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為Q、R、N、L、T或
S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q246">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be D, A, G, or S</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為D、A、G或S</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q247">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be F, V, or A</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為F、V或A</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be T, K, H, G</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為T、K、H、G</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q249">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>X can be G, N, E, or D</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>X可為G、N、E或D</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <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="q250">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WIBXXXGXXXXXXXXXX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q251">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>HCDR3</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>重鏈CDR3</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q252">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be I, S, or V</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為I、S或V</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q253">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be L, Q, or N</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為L、Q或N</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q254">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>X can be N, G, S, or D</INSDQualifier_value>
   <NonEnglishQualifier_value>X可為N、G、S或D</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q255">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be T, S, P, N, or E</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為T、S、P、N或E</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q256">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be N, or I</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為N或I</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be W, G, Q, H, W, A, or
L</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為W、G、Q、H、W、A或
L</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q258">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be I, V, or L</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為I、V或L</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q259">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be F, L, or I</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為F、L或I</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>X can be Y, S, N, I, R, H, V, T, K, A, or
L</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>X可為Y、S、N、I、R、H、V、T、K、A或
L</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q261">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XXGYCXXDXCYPNXXXDX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域的多特異性結合部分，其中該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

【請求項2】

如請求項1之多特異性結合部分，其中在活化T細胞，尤其活化腫瘤特異性T細胞中，該PD-1結合域阻斷PD-1介導之信號傳導且該TGF-βRII結合域阻斷TGF-βRII介導之信號傳導。

【請求項3】

如請求項1或2之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分包含結合於PD-1之單一Fab域、結合於TGF-βRII之單一Fab域以及Fc區。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現PD-1及TGF-βRII兩者的細胞中在阻斷TGF-βRII介導之信號傳導方面具有比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量PD-1的細胞中更高的效能。

【請求項5】

如請求項4之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為Jurkat-PD-1^{+}細胞，且表現TGF-βRII且無或實質上無PD-1之該等細胞為Jurkat-PD-1^{null}細胞。

【請求項6】

如請求項4之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之

該等細胞為活化$CD4^+$及/或$CD8^+$細胞，且表現TGF-βRII且無PD-1之該等細胞為非活化$CD4^+$及/或$CD8^+$細胞。

【請求項7】

如請求項4之多特異性結合部分，其中表現PD-1及TGF-βRII兩者之該等細胞為HEK-Blue TGF-β -PD-1^+細胞，且表現TGF-βRII且無PD-1之該等細胞為HEK-Blue TGF-β細胞。

【請求項8】

如請求項4至6中任一項之多特異性結合部分，其中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能係在磷酸化(phospho)-SMAD2/3分析中量測。

【請求項9】

如請求項4或7之多特異性結合部分，其中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能係在同基因PD-1 - TGF-β報導體分析中量測。

【請求項10】

如請求項4至9中任一項之多特異性結合部分，其中在表現PD-1及TGF-βRII兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的該效能比在表現TGF-βRII且無、實質上無或低含量之PD-1之細胞中高至少約200倍，較佳在約200與30000倍之間。

【請求項11】

如請求項4至10中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現TGF-βRII且無PD-1之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能低於參考抗TGF-βRII抗體的效能，且該多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能高於該參考抗TGF-βRII抗體的效能，其中該參考抗TGF-βRII抗體為二價單特

異性抗體，其包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項12】

如請求項11之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分在表現TGF-βRII及PD-1兩者之細胞中阻斷TGF-βRII介導之信號傳導的效能比該參考抗TGF-βRII抗體的效能高至少約100倍，較佳在約100至20000倍之間。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之多特異性結合部分，其中該多特異性結合部分具有比參考抗體之組合更高的減少腫瘤體積之活性，其中參考抗體之該組合為靶向PD-1及TGF-βRII的兩種二價單特異性抗體，其中該靶向PD-1之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 78中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 79中所闡述之胺基酸序列的輕鏈，且該靶向TGF-βRII之二價單特異性抗體包含具有如SEQ ID NO: 76中所闡述之胺基酸序列的重鏈及具有如SEQ ID NO: 77中所闡述之胺基酸序列的輕鏈。

【請求項14】

如請求項13之多特異性結合部分，其中該減少腫瘤體積之活性係藉由量測活體內小鼠研究中，尤其使用MDA-MB-231異種移植huCD34 NSG小鼠之活體內小鼠研究中的腫瘤體積減少來確定。

【請求項15】

如請求項13或14之多特異性抗體，其中較高的減少腫瘤體積之活性為參考抗體之該組合之腫瘤體積減少的至少約1.5倍、較佳約1.5倍與100倍之間的腫瘤體積減少。

【請求項16】

一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列；

b)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列；

c)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；

d)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；或

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

【請求項17】

如請求項16之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18；19中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重

鏈可變區。

【請求項18】

如請求項16或17之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含：輕鏈可變區，其包含分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；或其變體。

【請求項19】

如請求項16至18中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

【請求項20】

如請求項16至17中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3

(HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO: 46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重 鏈CDR1 (HCDR1)、 重 鏈CDR2 (HCDR2)及 重 鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

【請求項21】

如請求項16至20中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；89中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重鏈可變區。

【請求項22】

如請求項16至21中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含：輕鏈可變區，其包含分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；或其變體。

【請求項23】

如請求項16至22中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

【請求項24】

一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 24、SEQ ID NO: 25及SEQ ID NO: 26中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29及SEQ ID NO: 30中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 32、SEQ ID NO: 33及SEQ ID NO: 34中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 36、SEQ ID NO: 37及SEQ ID NO: 38中所闡述之胺基酸序列；

e)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 40、SEQ ID NO: 41及SEQ ID NO: 42中所闡述之胺基酸序列；

f)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 44、SEQ ID NO: 45及SEQ ID NO:

46中所闡述之胺基酸序列；或

g)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 90、SEQ ID NO: 91及SEQ ID NO: 92中所闡述之胺基酸序列，

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

【請求項25】

如請求項24之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 23；27；31；35；39；43；47；88；89中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重鏈可變區。

【請求項26】

如請求項24或25之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含：輕鏈可變區，其包含分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；或其變體。

【請求項27】

如請求項24至26中任一項之多特異性結合部分，其中該TGF-βRII結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

【請求項28】

如請求項24至27中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含：

a)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3

(HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3及SEQ ID NO: 4中所闡述之胺基酸序列；

b)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8中所闡述之胺基酸序列；

c)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11及SEQ ID NO: 12中所闡述之胺基酸序列；

d)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16及SEQ ID NO: 17中所闡述之胺基酸序列；或

e)重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)及重鏈CDR3 (HCDR3)，其分別具有如SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21及SEQ ID NO: 22中所闡述之胺基酸序列；

其中該等HCDR中之各者可包含至多三個、兩個或一個胺基酸變異。

【請求項29】

如請求項24至28中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 1；5；9；13；14；18；19中之任一者中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的重鏈可變區。

【請求項30】

如請求項24至29中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含：輕鏈可變區，其包含分別具有如SEQ ID NO: 49、SEQ ID NO: 50

及SEQ ID NO: 51中所闡述之胺基酸序列的輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)及輕鏈CDR3 (LCDR3)；或其變體。

【請求項31】

如請求項24至30中任一項之多特異性結合部分，其中該PD-1結合域包含具有如SEQ ID NO: 48中所闡述之胺基酸序列或與其具有至少80%、較佳85%、更佳90%或最佳95%序列一致性的輕鏈可變區。

【請求項32】

一種包含PD-1結合域及TGF-βRII結合域之多特異性結合部分，其與如請求項1至31中任一項之多特異性結合部分競爭結合於PD-1及/或TGF-βRII。

【請求項33】

一種醫藥組合物，其包含有效量的如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項34】

如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分或如請求項33之醫藥組合物，其用於療法中。

【請求項35】

如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分或如請求項33之醫藥組合物，其用於治療與經抑制之免疫系統相關的疾病，尤其癌症。

【請求項36】

一種用於治療疾病之方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分或如請求項33之醫藥組合物。

【請求項37】

一種用於治療與經抑制之免疫系統相關之疾病、尤其癌症的方法，其包含向有需要之個體投與有效量的如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分或如請求項33之醫藥組合物。

【請求項38】

一種細胞，其包含編碼如請求項16或17中所定義之PD-1結合域之重鏈可變區的核酸序列及編碼如請求項20或21中所定義之TGF-βRII結合域之重鏈可變區的核酸序列。

【請求項39】

如請求項38之細胞，其中該細胞進一步包含編碼CH1區且較佳鉸鏈、CH2及CH3區之核酸序列。

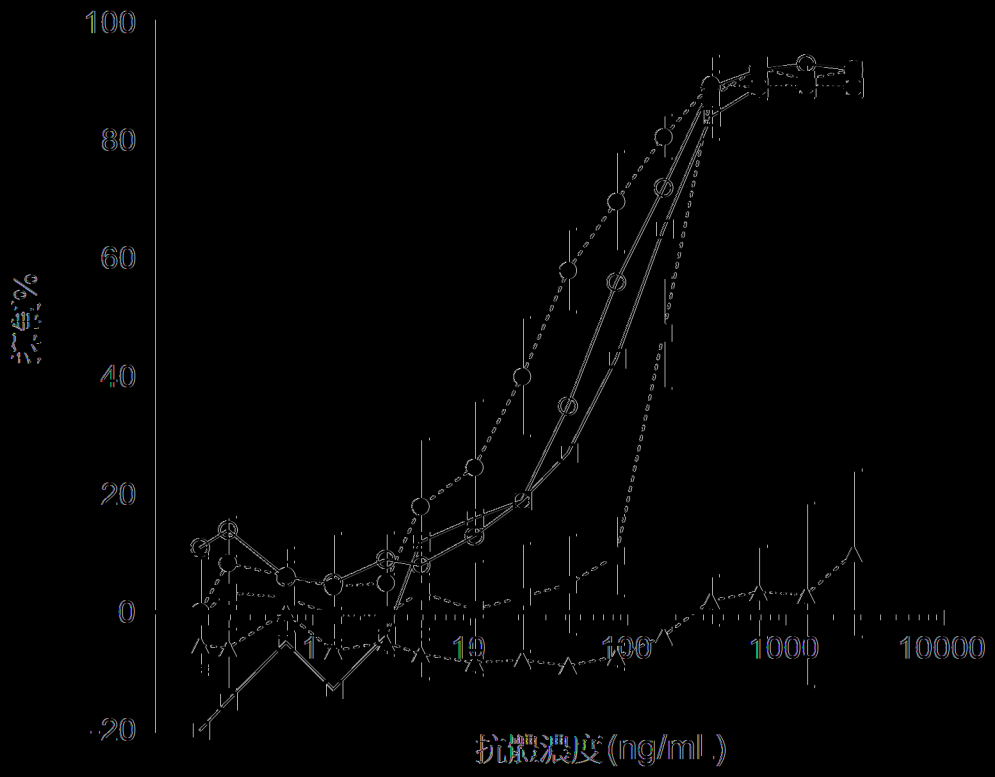
【請求項40】

如請求項38或39之細胞，其中該細胞進一步包含編碼輕鏈可變區，尤其如請求項18或19中所定義之輕鏈可變區且較佳CL區之至少一個核酸序列。

【請求項41】

一種細胞，其產生如請求項1至32中任一項之多特異性結合部分。

[(發明)]



○ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

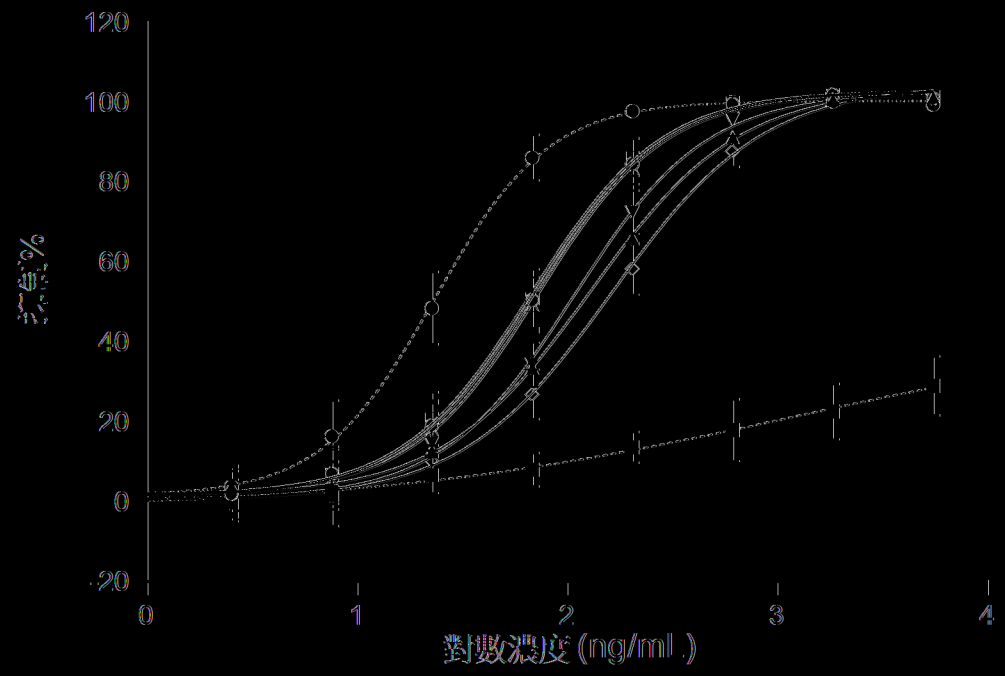
□ SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81

△ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

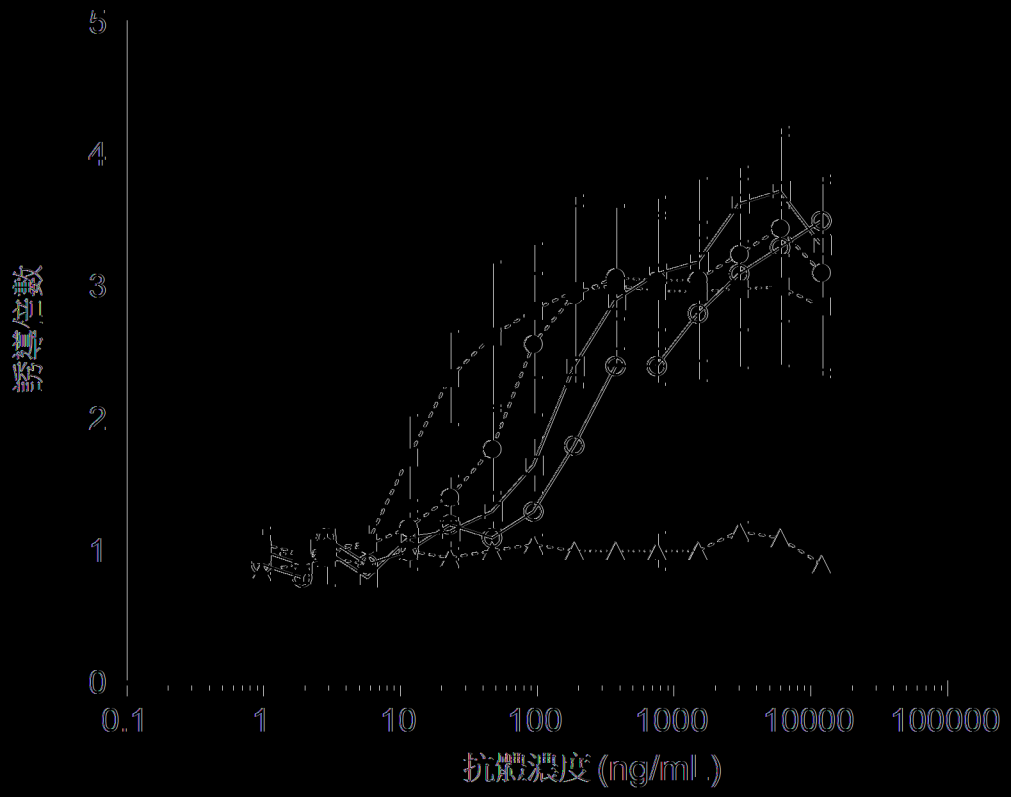
▽ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO:9

◇ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 5

[(圖1A)]


120
100
80
60
40
20
0
-20
0
1
2
3
4
對數濃度 (ng/ml)
SEQ ID NO: 78/79
SEQ ID NO: 86/87
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 88 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9

[圖1B]



○ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

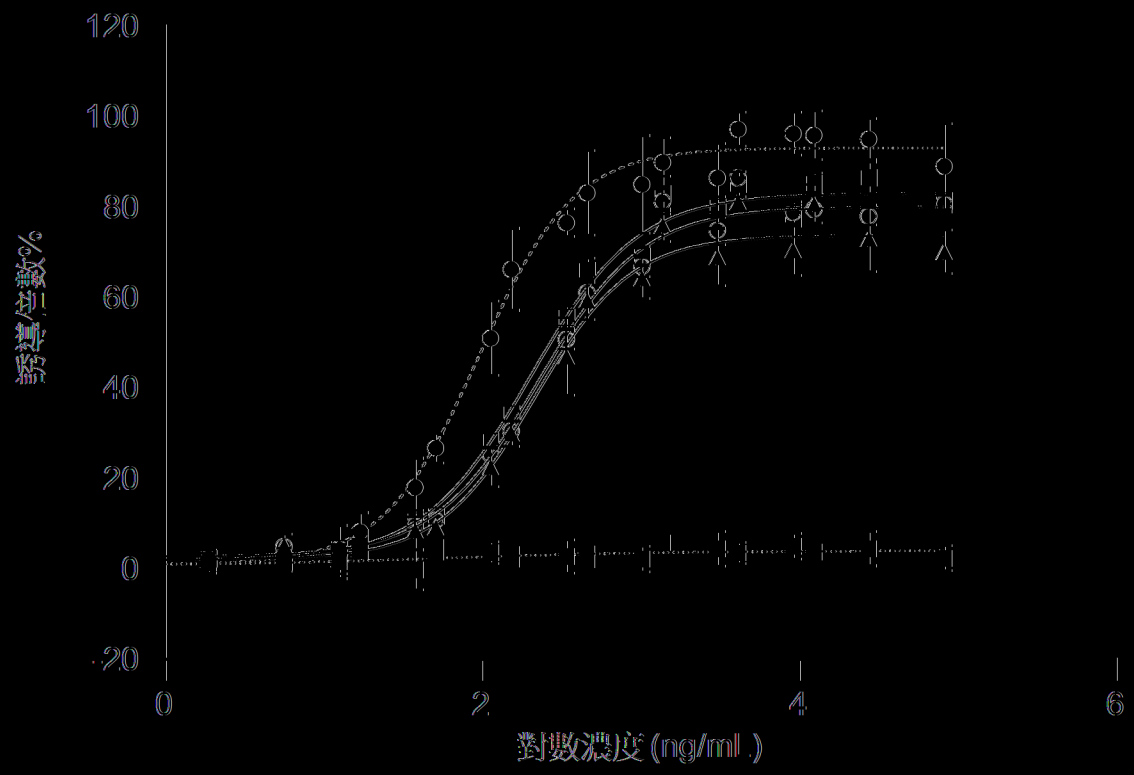
□ SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81

△ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

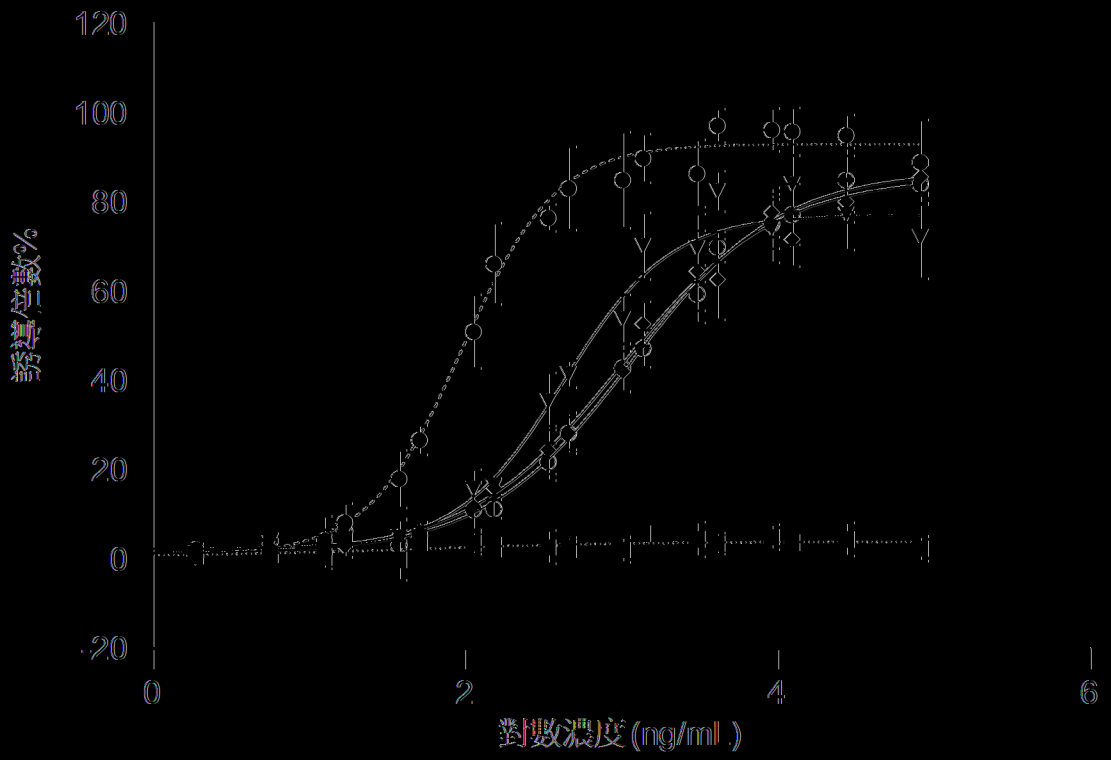
▽ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9

◇ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 5

圖(圖2A)


120
100
80
60
40
20
0
-20
0
2
4
6
對數濃度 (ng/ml)
SEQ ID NO: 78/79
SEQ ID NO: 86/87
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 88 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13

[圖2B]



○ SEQ ID NO: 78/79

▷ SEQ ID NO: 86/87

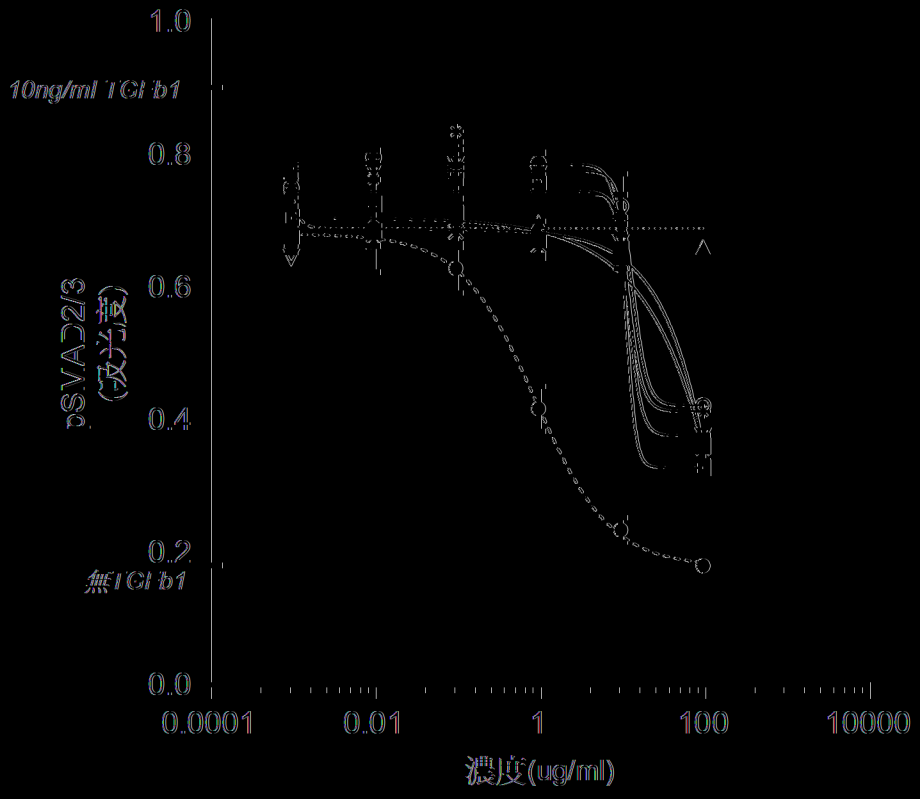
▽ SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9

◇ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18

◇ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14

[圖2C]

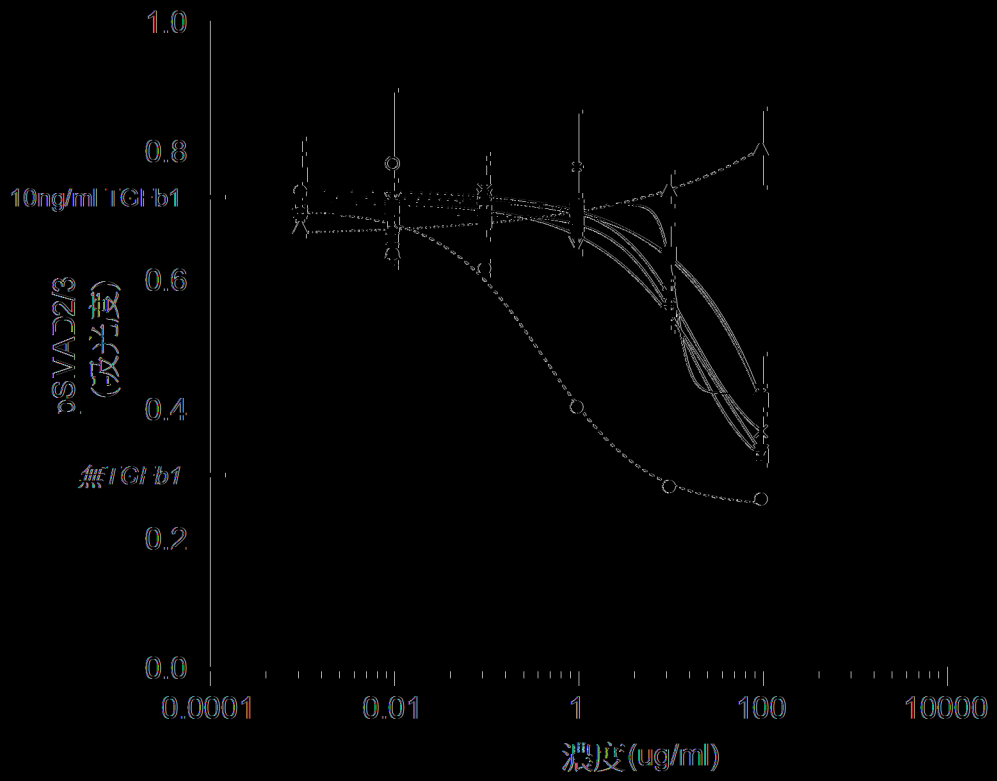
A



- △ - SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
- ○ - SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- ✕ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 86
- ＋ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 1
- ✳ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 5
- ◇ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9
- ▽ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
- ｜ - SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19

[圖3]

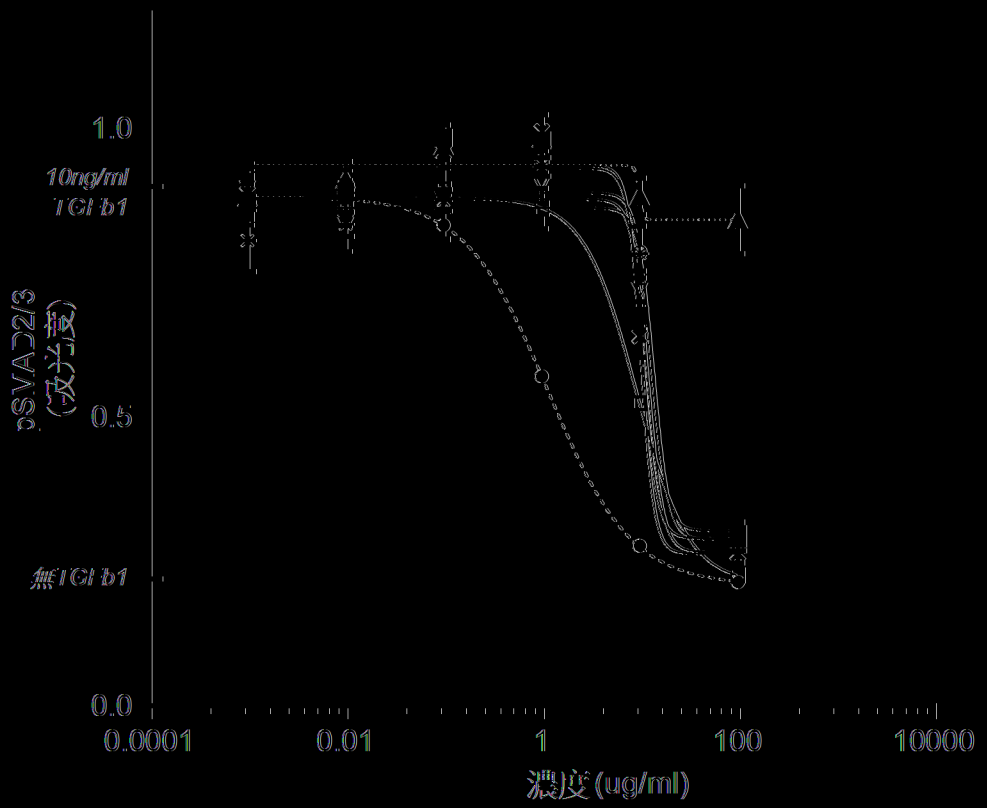
B



- SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 86
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 1
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 5
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
- SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 19

圖3 (續)

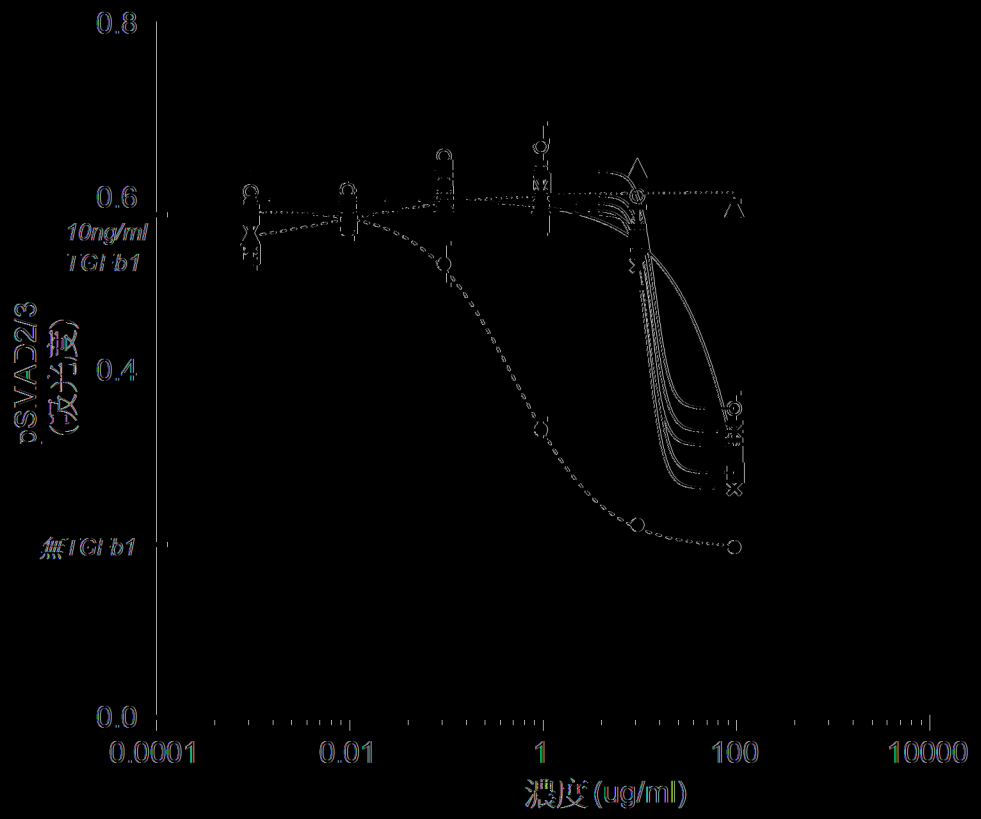
C



- ◇ SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
- ○ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- ✕ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 86
- ＋ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 1
- ✳ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 5
- ○ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
- ▽ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 14
- ＋ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 19

圖(圖3)(續)

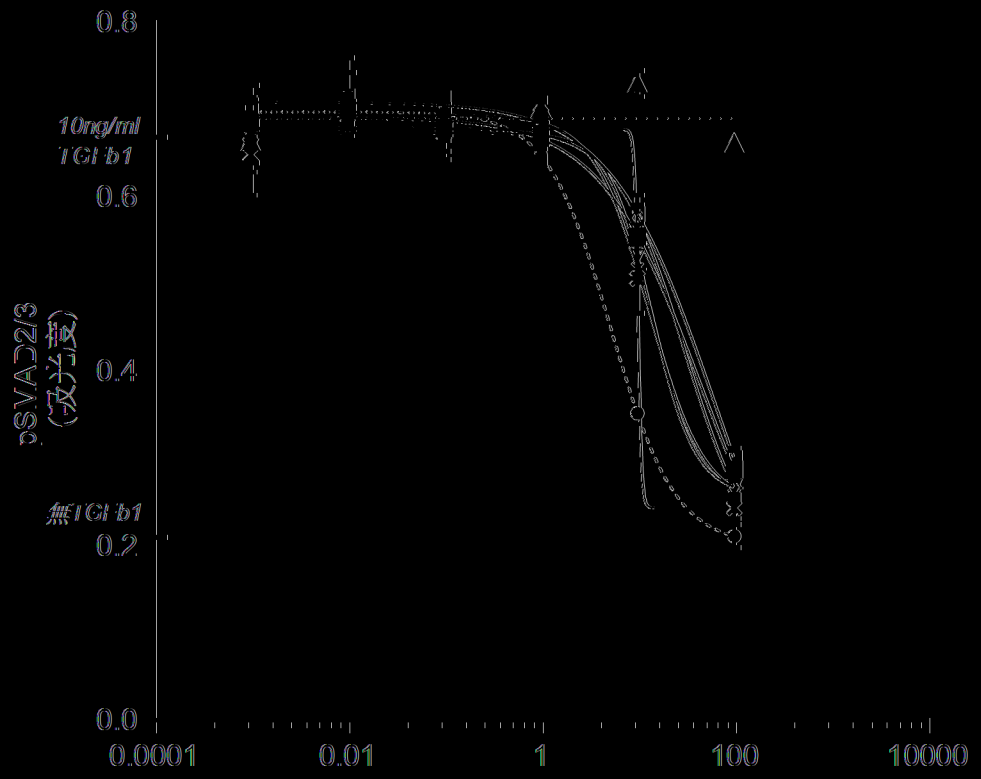
D



- SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 86
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 1
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 5
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 14
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 19

|(圖3)| (續)

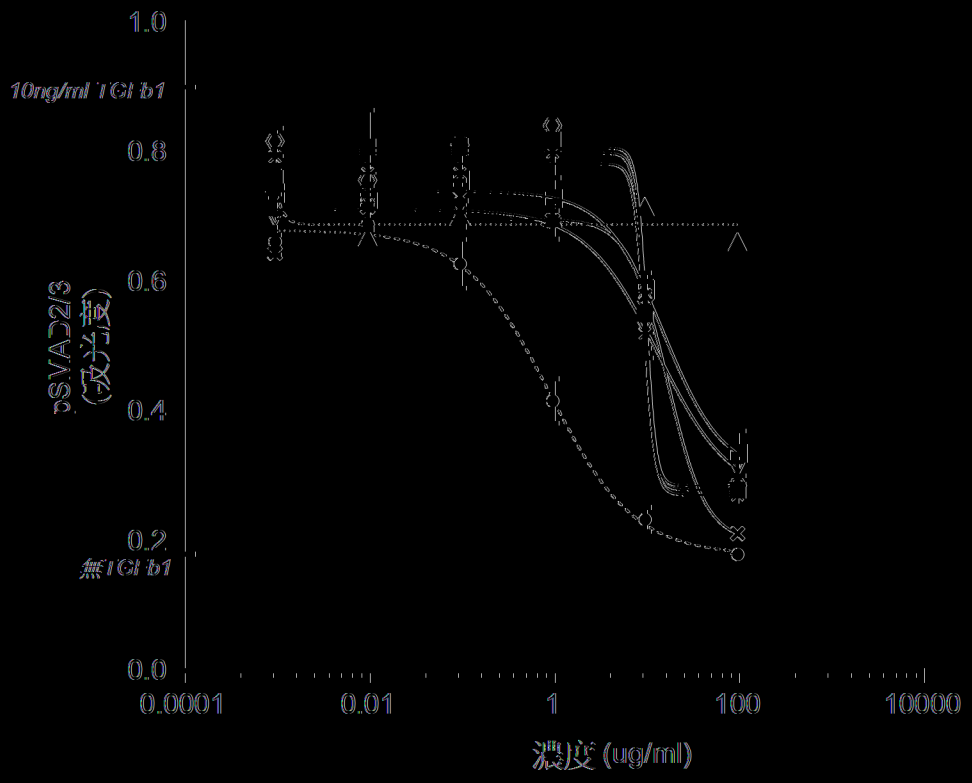
E



- ◇ SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
- ○ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- ✕ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 86
- ┼ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 1
- ◇ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 5
- ✳ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
- ▽ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
- ┼ SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19

【圖3】(續)

F



SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 86

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 1

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 5

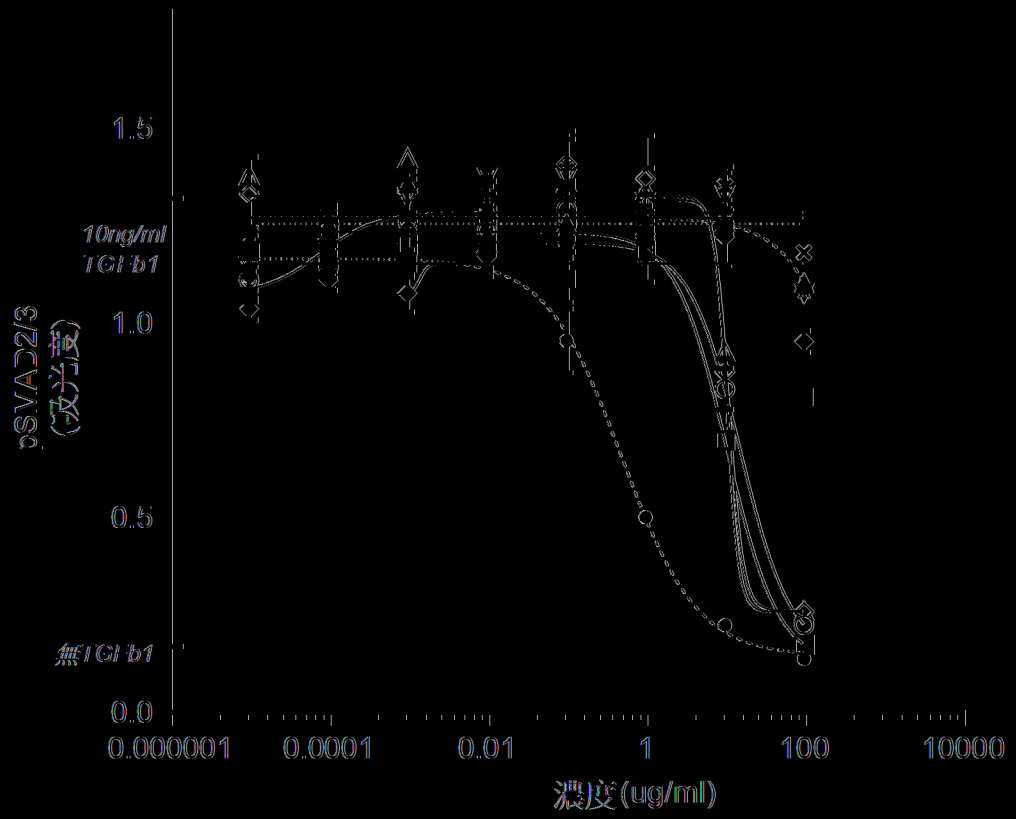
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19

|(圖3)| (續)

G



SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 13

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18

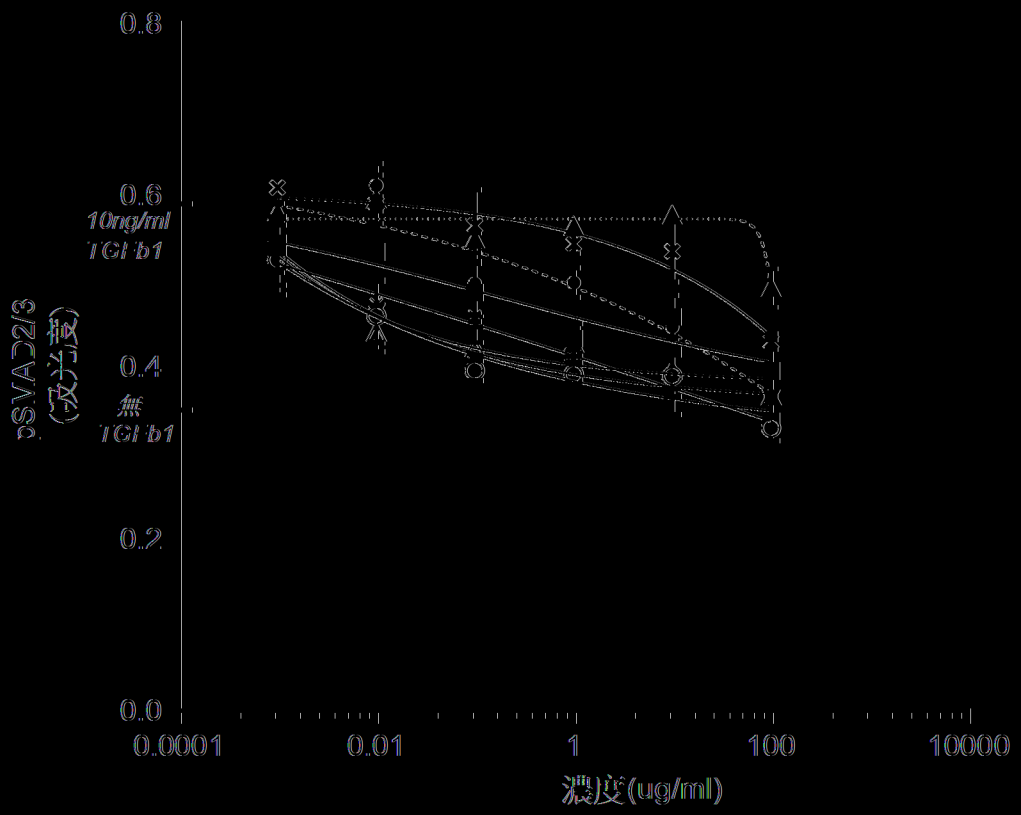
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

SEQ ID NO: 88 x SEQ ID NO: 13

SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13

|(圖3)| (續)

II



- SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 86
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 1
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 5
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
- SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19

圖3 (續)

]

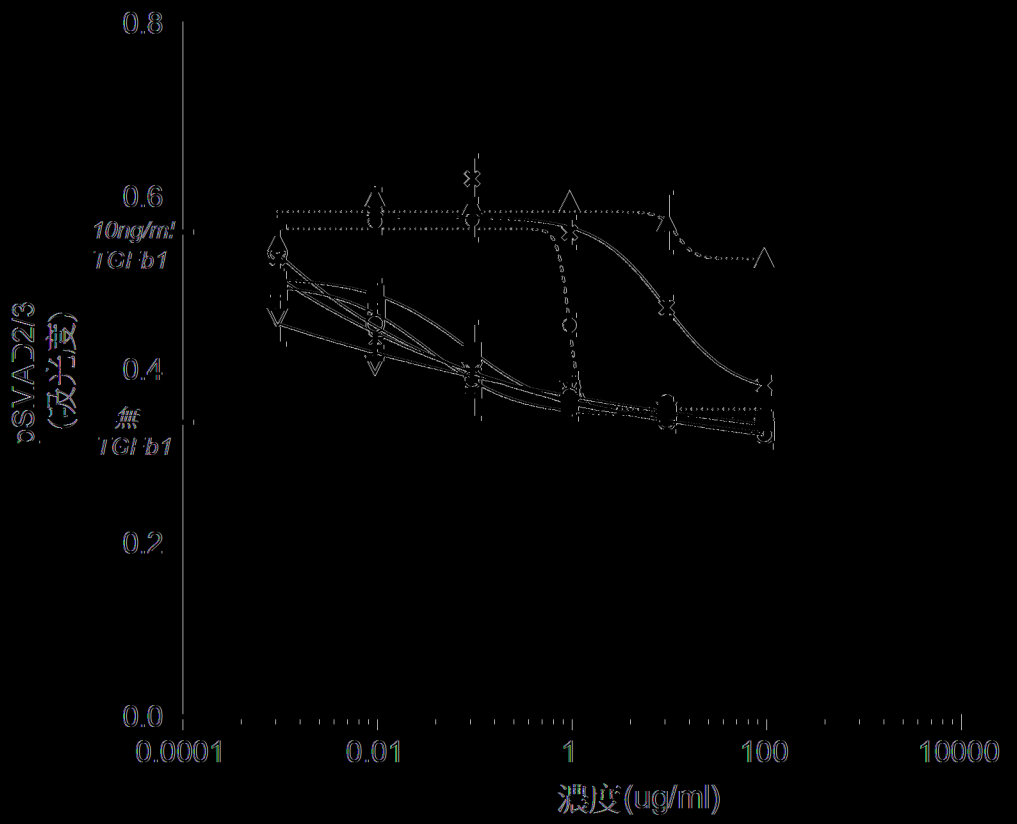
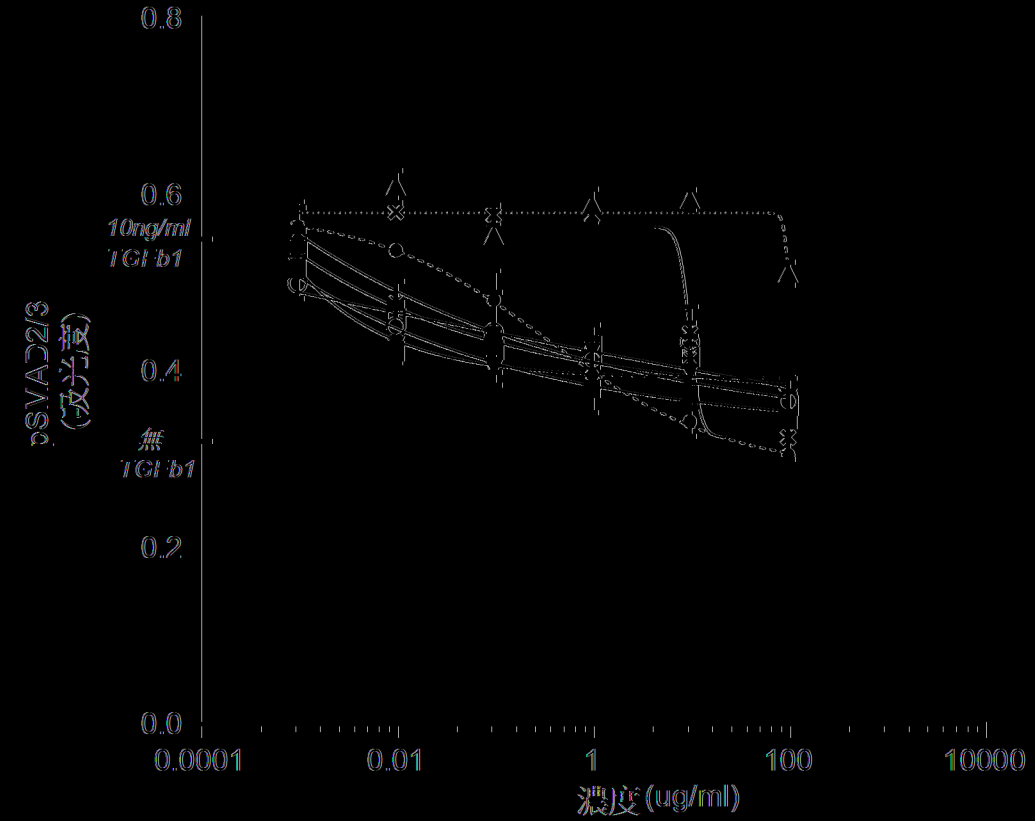

0.8
0.6
10ng/ml
IGF-b1
0.4
無
IGF-b1
0.2
0.0
sVAC23
(吸光度)
0.0001
0.01
1
100
10000
濃度(ug/ml)
SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 86
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 1
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 5
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 19

圖3 (續)

J



SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 86

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 1

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 5

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 19

[圖3] (續)

K

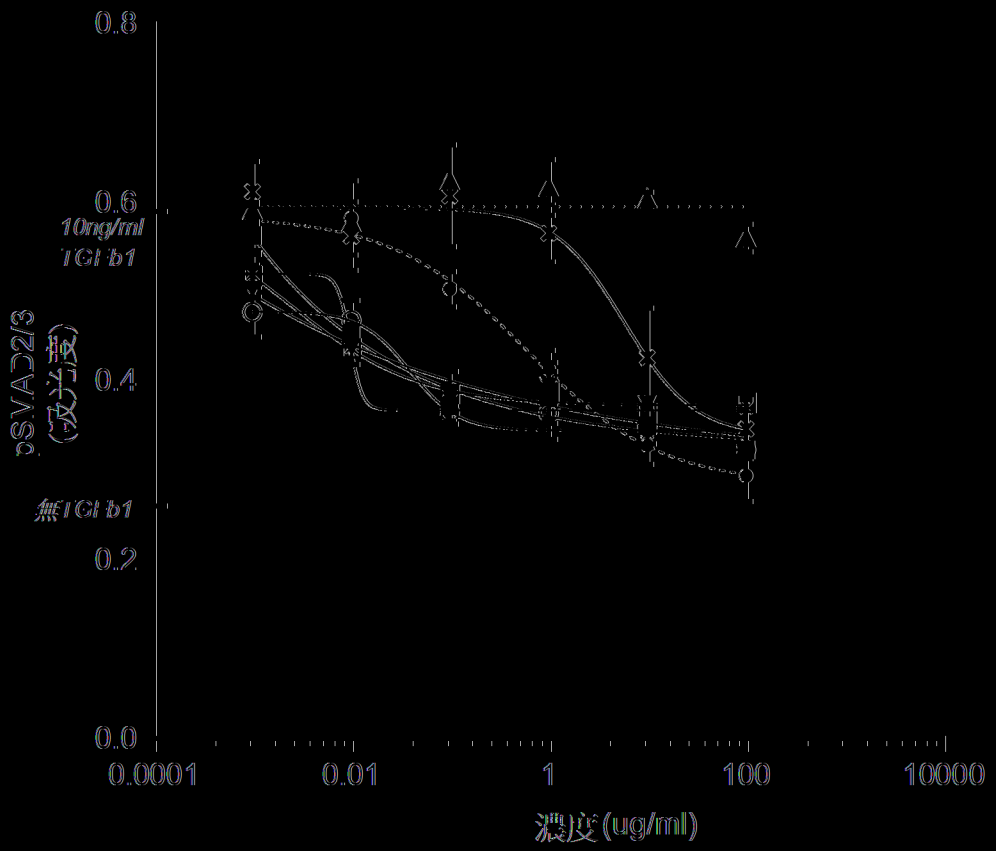

0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
10ng/ml
TGFb1
無TGFb1
ELISA訊號
(吸光度)
0.0001
0.01
1
100
10000
濃度(ug/ml)
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 86
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 1
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 5
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 19

圖3 (續)

L

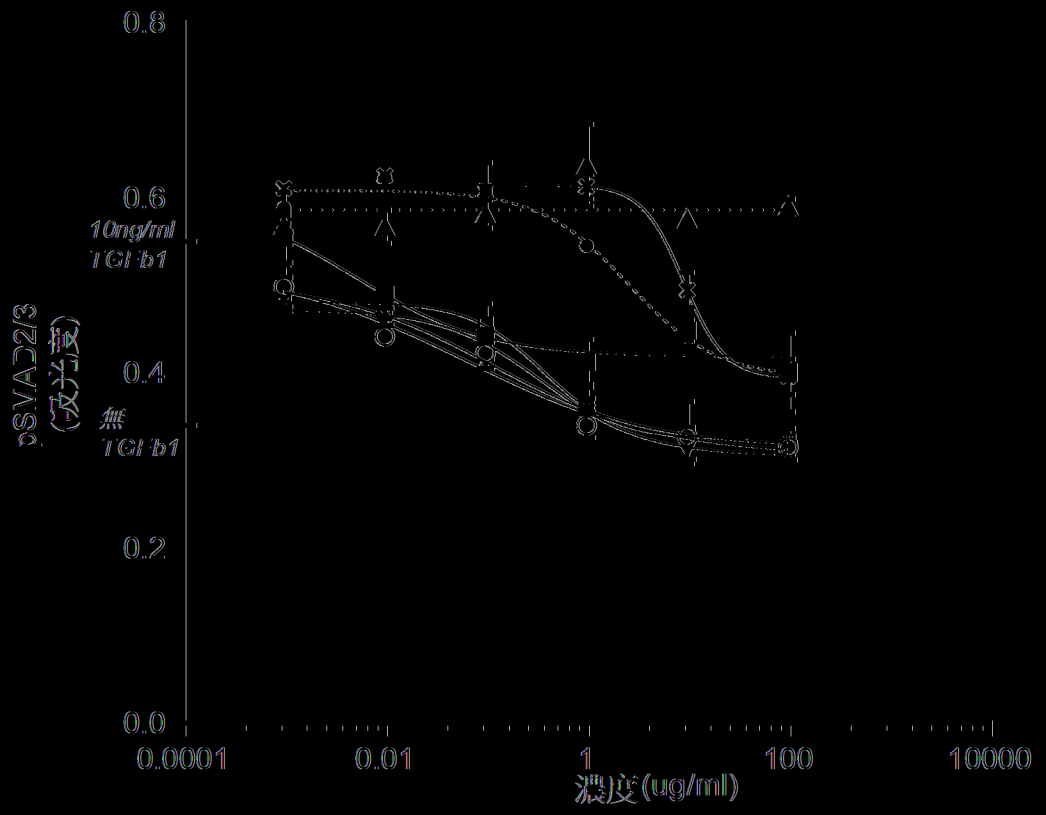
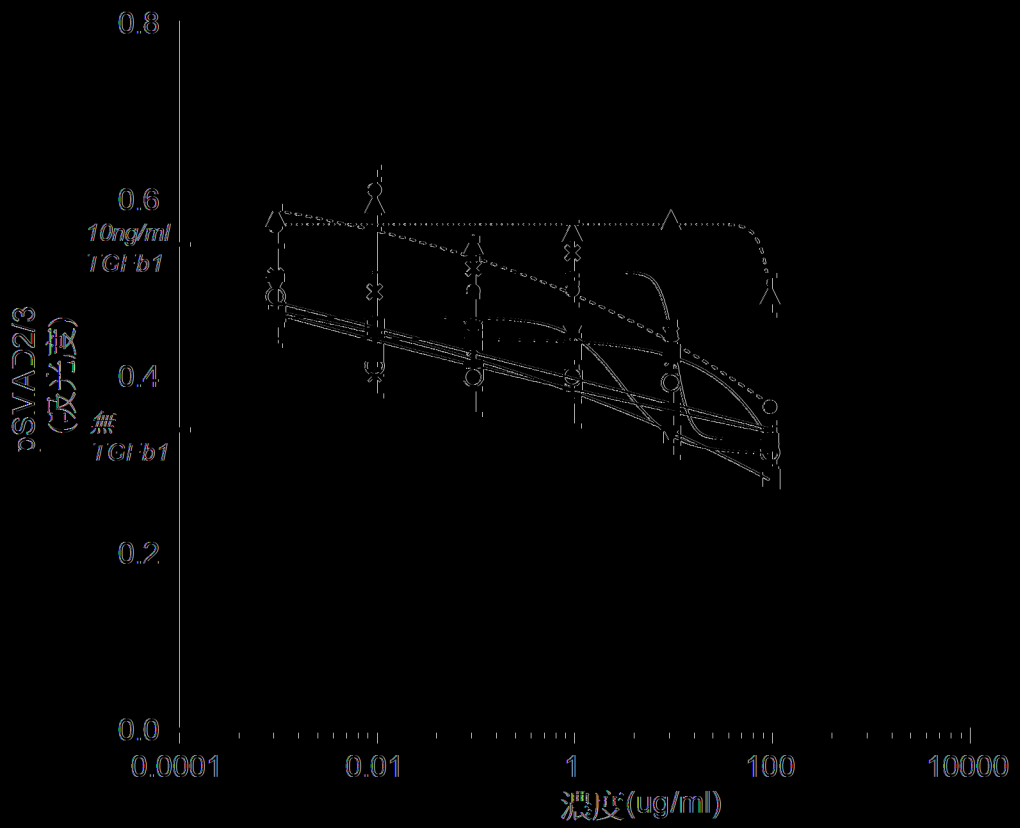

0.8
0.6
10ng/ml
TGFb1
0.4
無
TGFb1
0.2
0.0
OD450nm
(吸光度)
0.0001
0.01
1
100
10000
濃度(ug/ml)
SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 86
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 1
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 5
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19

圖3 (續)

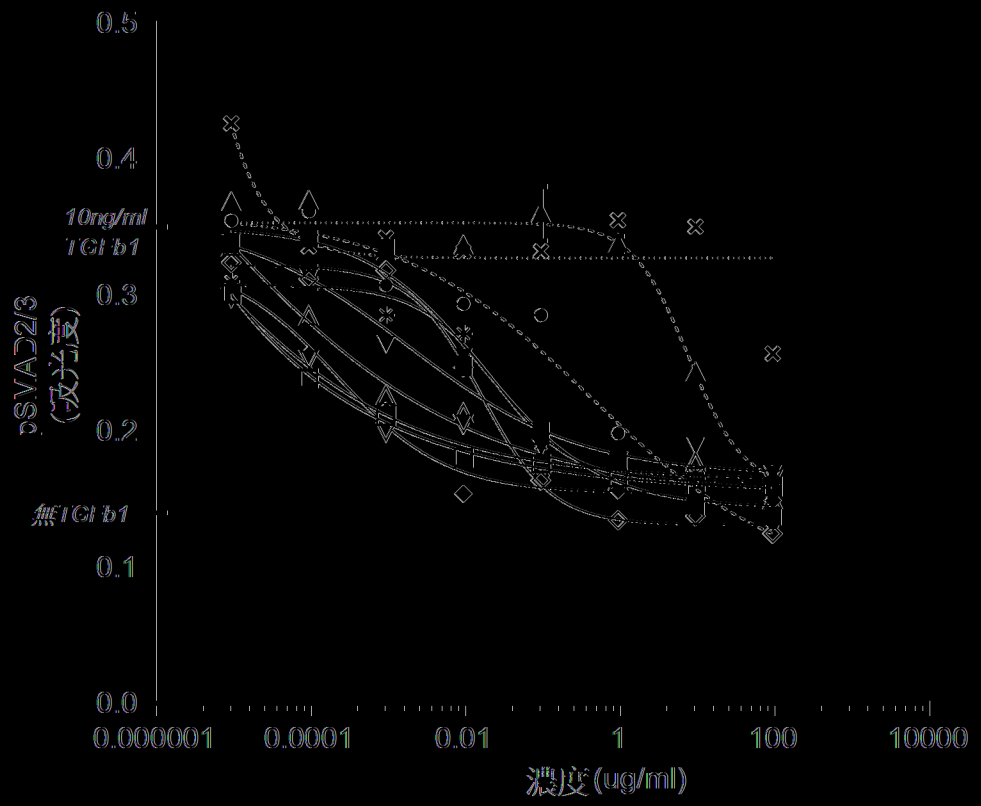
M



- SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 86
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 1
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 5
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 14
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19

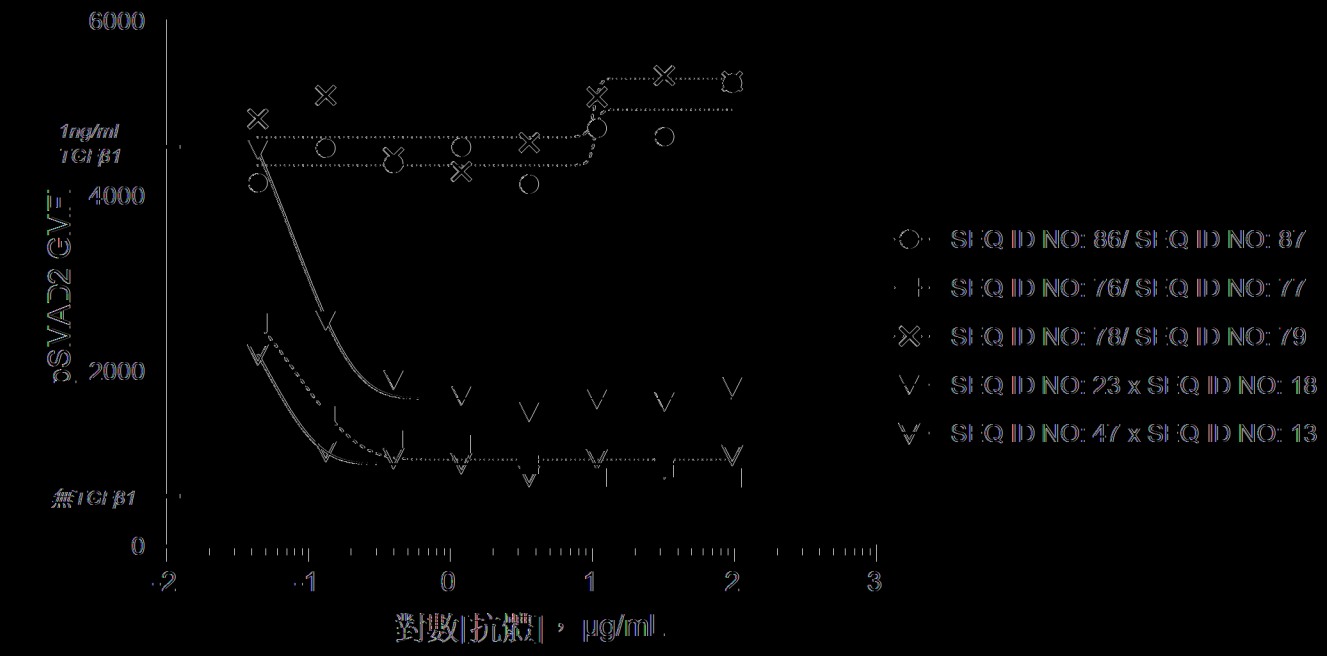
圖3(續)

N


0.5
0.4
10ng/ml
TGFb1
0.3
bSVAD2/3
(吸光度)
0.2
無TGFb1
0.1
0.0
0.000001
0.0001
0.01
1
100
10000
濃度(ug/ml)
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 16
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 86 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13

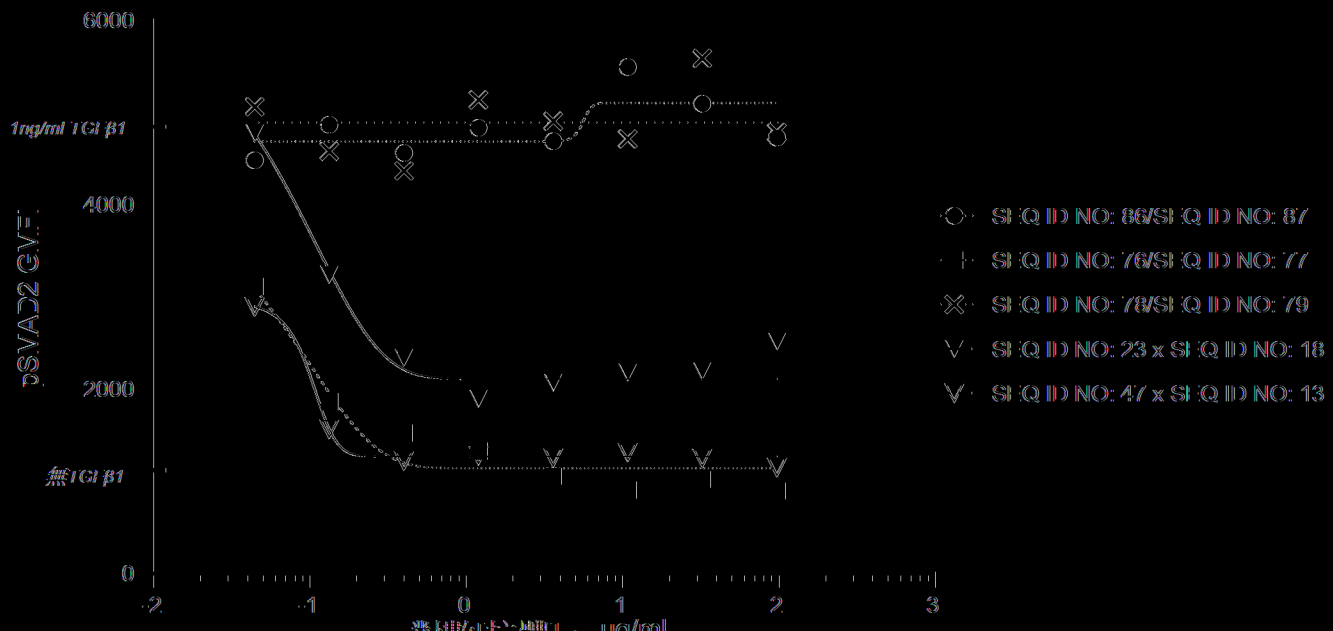
|(圖3)| (續)

A

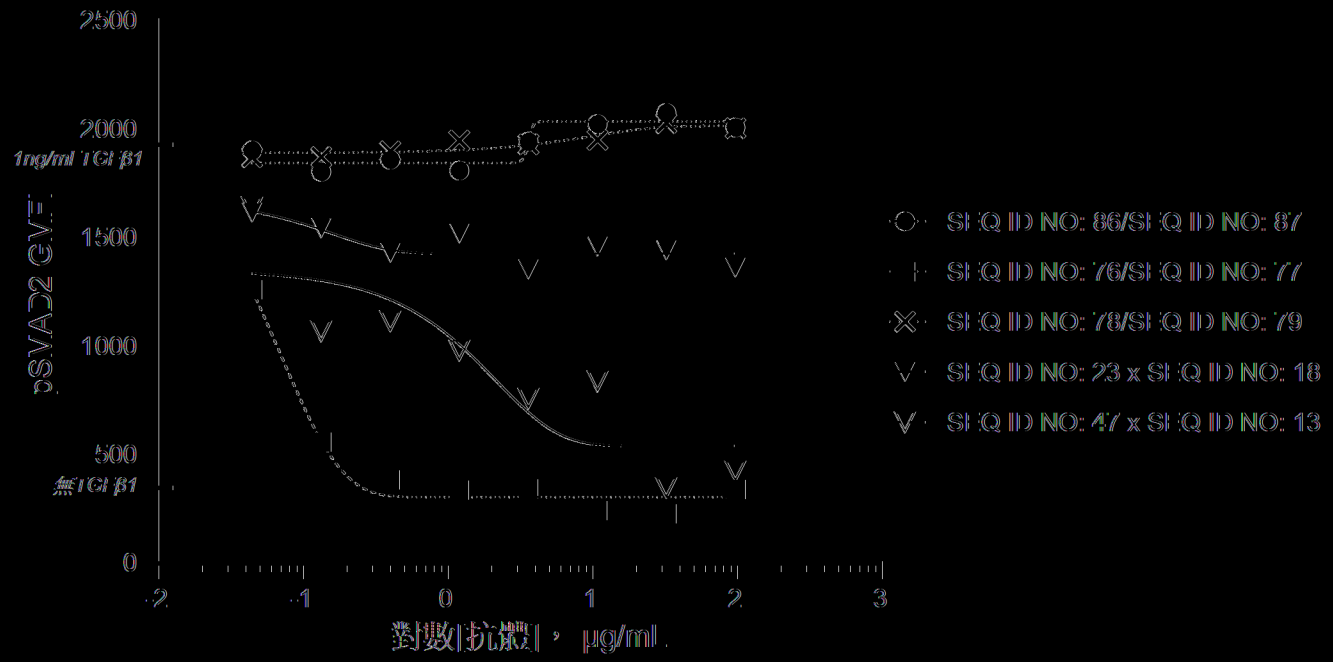

6000
4000
2000
0
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
pSMAD2 CVF
-2
-1
0
1
2
3
對數抗體，μg/ml
SEQ ID NO: 86/ SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/ SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/ SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

|(圖4)|

B

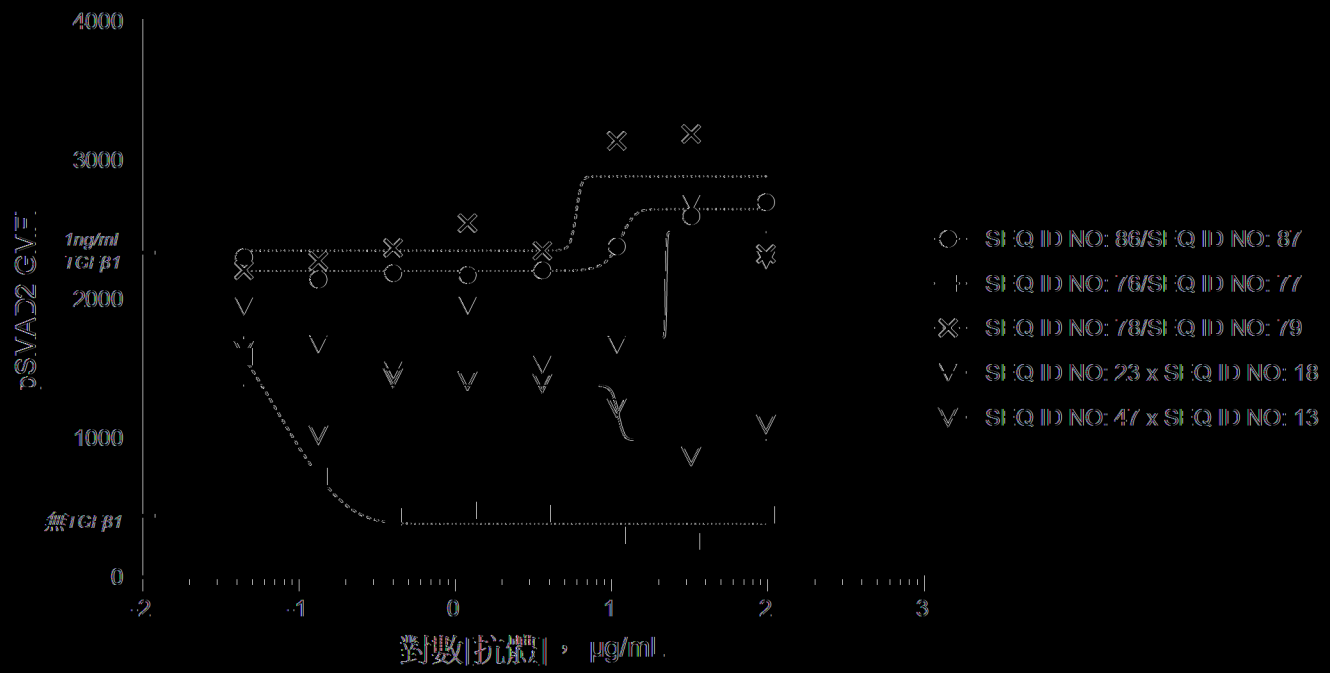

6000
4000
2000
0
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
pSMAD2 CVF
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

C

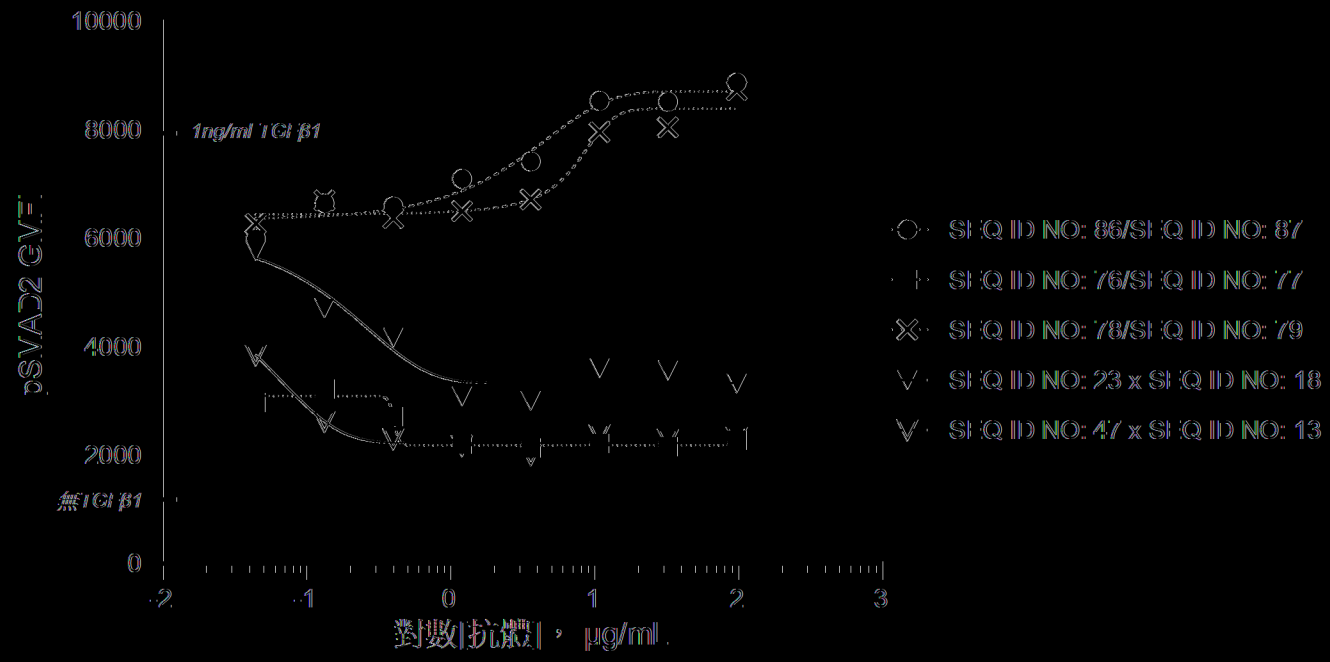

2500
2000
1500
1000
500
0
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
pSMAD2 CVF
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

[圖4] (續)

D


4000
3000
2000
1000
0
pSVAC2 CVF
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

E

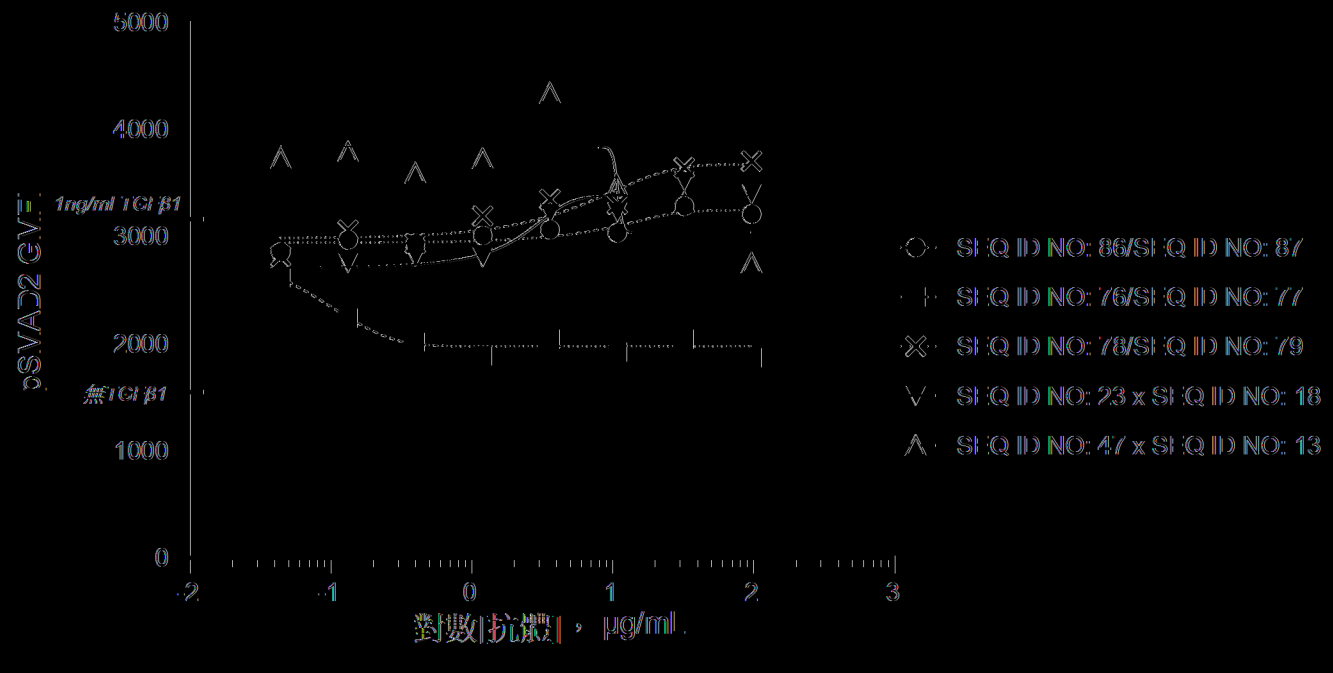

10000
8000
6000
4000
2000
0
pSVAC2 CVF
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

[圖4] (續)

F

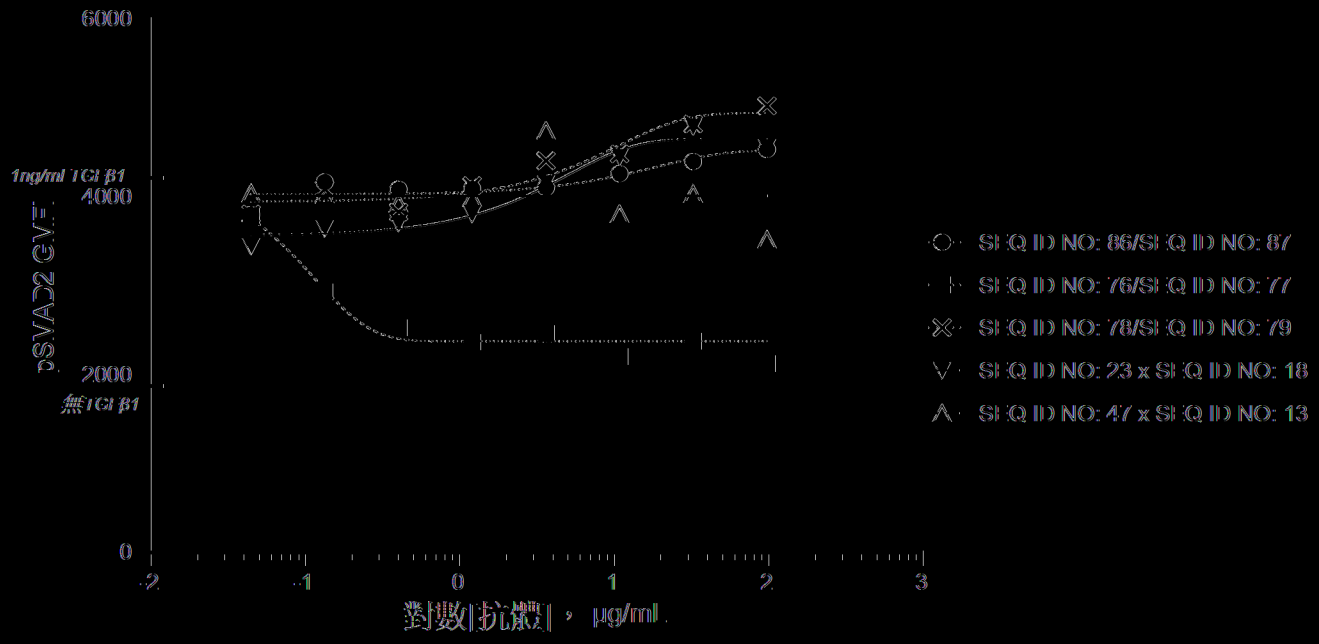

15000
10000
5000
0
pSVAD2 CV[-]
1ng/ml TGI β1
無TGI β1
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

G


5000
4000
3000
2000
1000
0
pSVAD2 CV[-]
1ng/ml TGI β1
無TGI β1
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

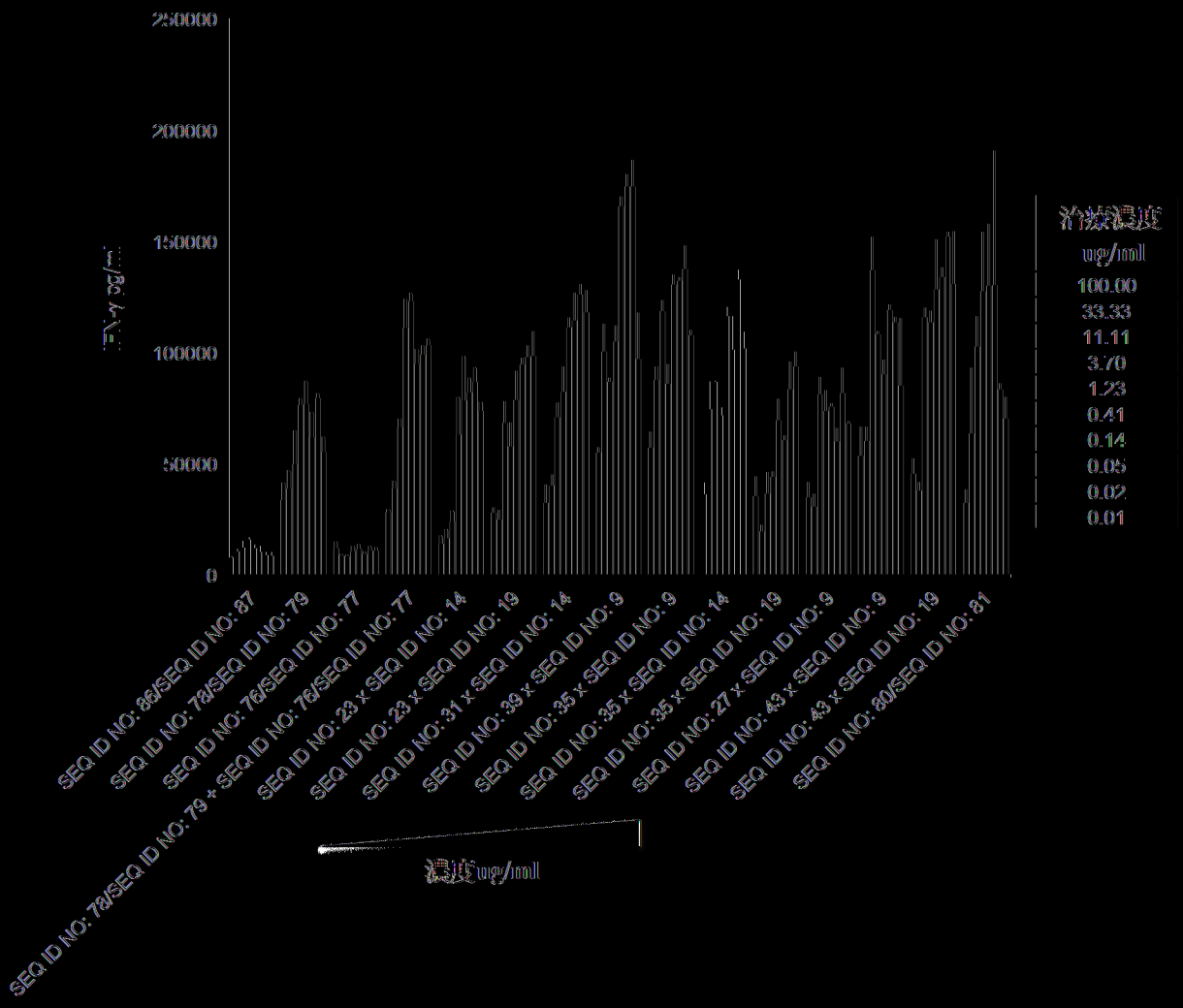
[圖4] (續)

H


6000
4000
2000
0
1ng/ml TGFβ1
無TGFβ1
-2
-1
0
1
2
3
對數[抗體]，μg/ml
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

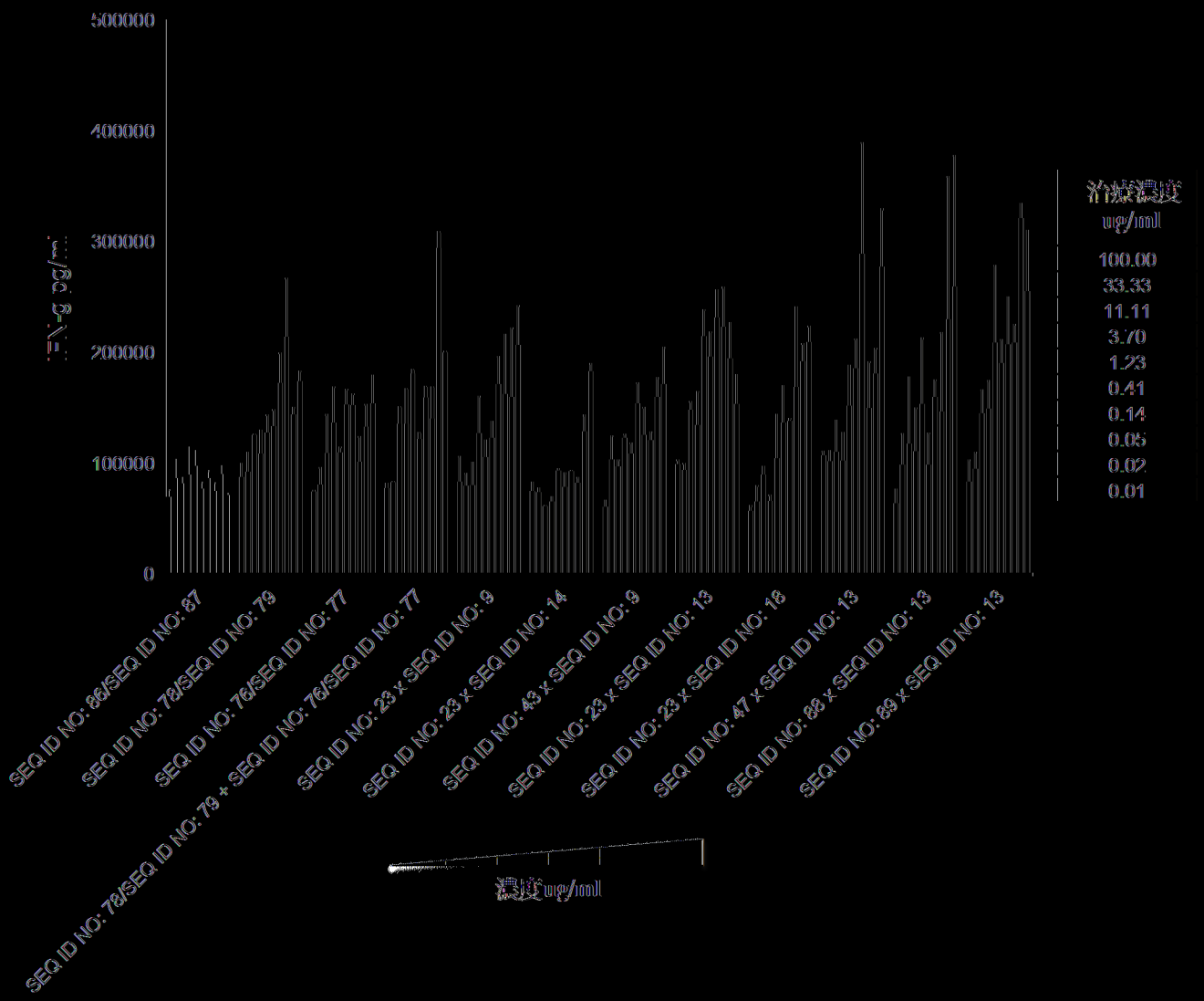
[圖4] (續)

A


250000
200000
150000
100000
50000
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
濃度 ug/ml
冷凝濃度
ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01

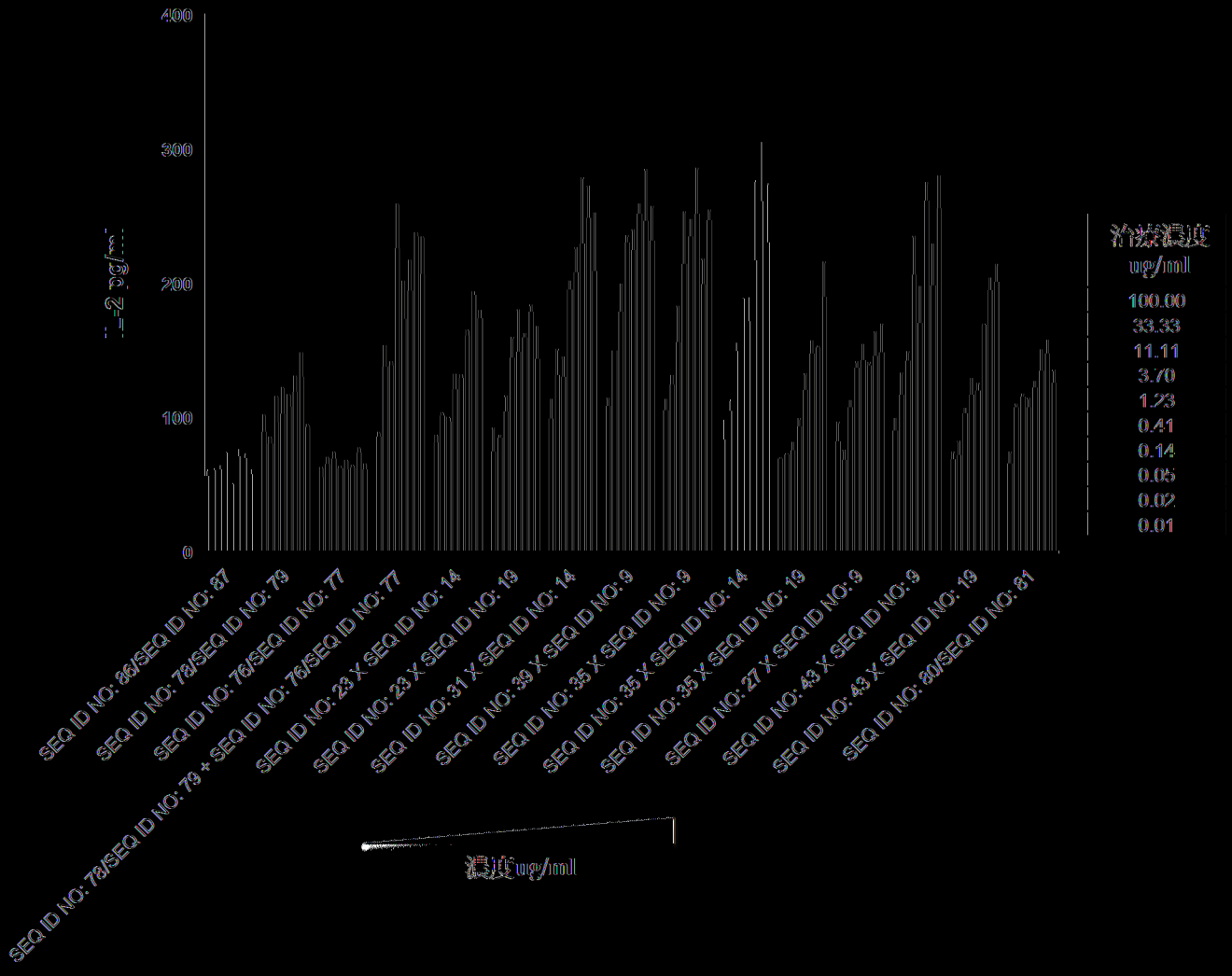
|(圖5)|

B


500000
400000
300000
200000
100000
0
RFU
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 16
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 88 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13
治療濃度 uφ/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01
濃度uφ/ml

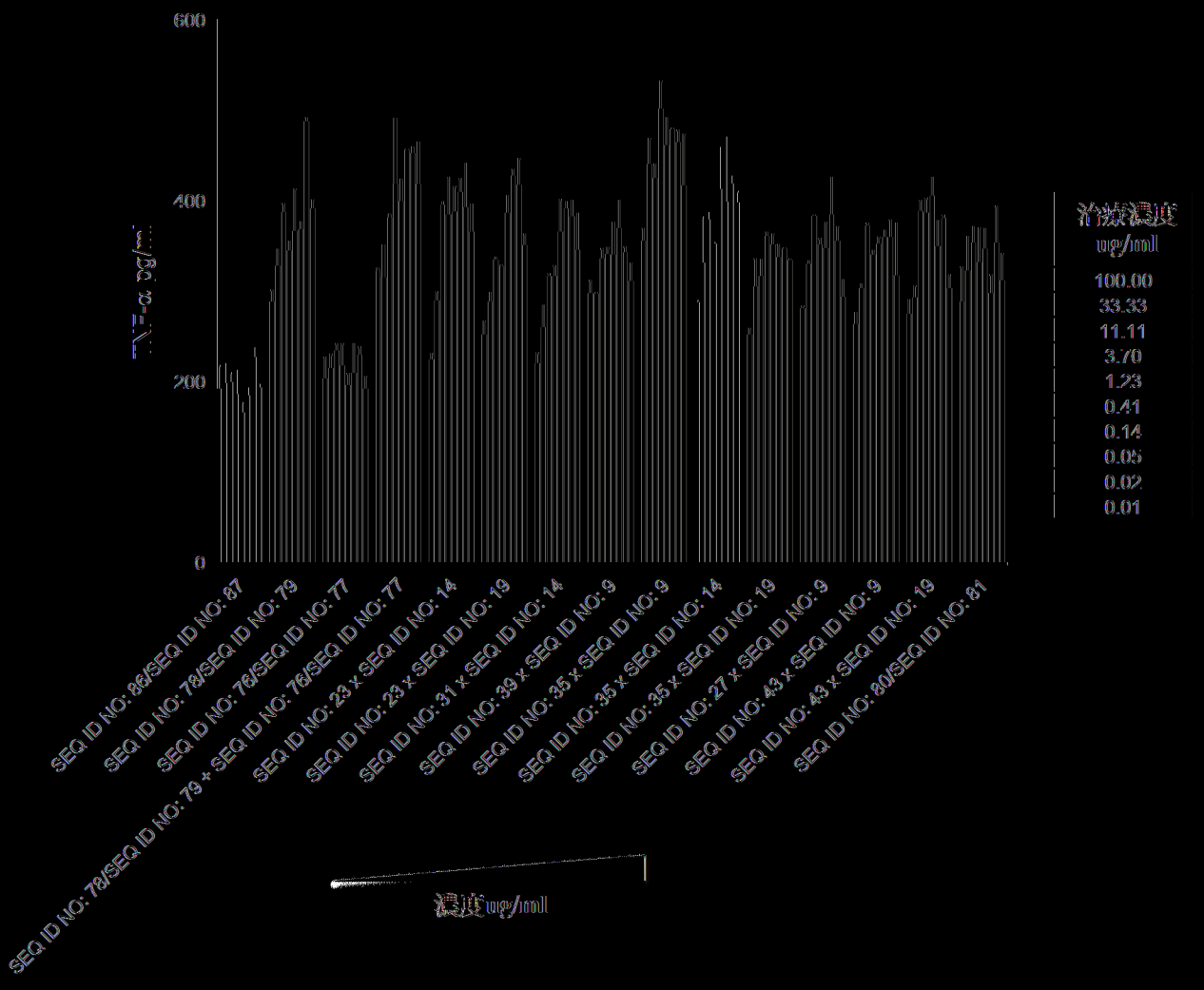
[圖5] (續)

C


400
300
200
100
0
螢光強度
化合物濃度
ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 67
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 73 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 X SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 X SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 X SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 39 X SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 X SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 X SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 X SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 27 X SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 X SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 X SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
濃度ug/ml

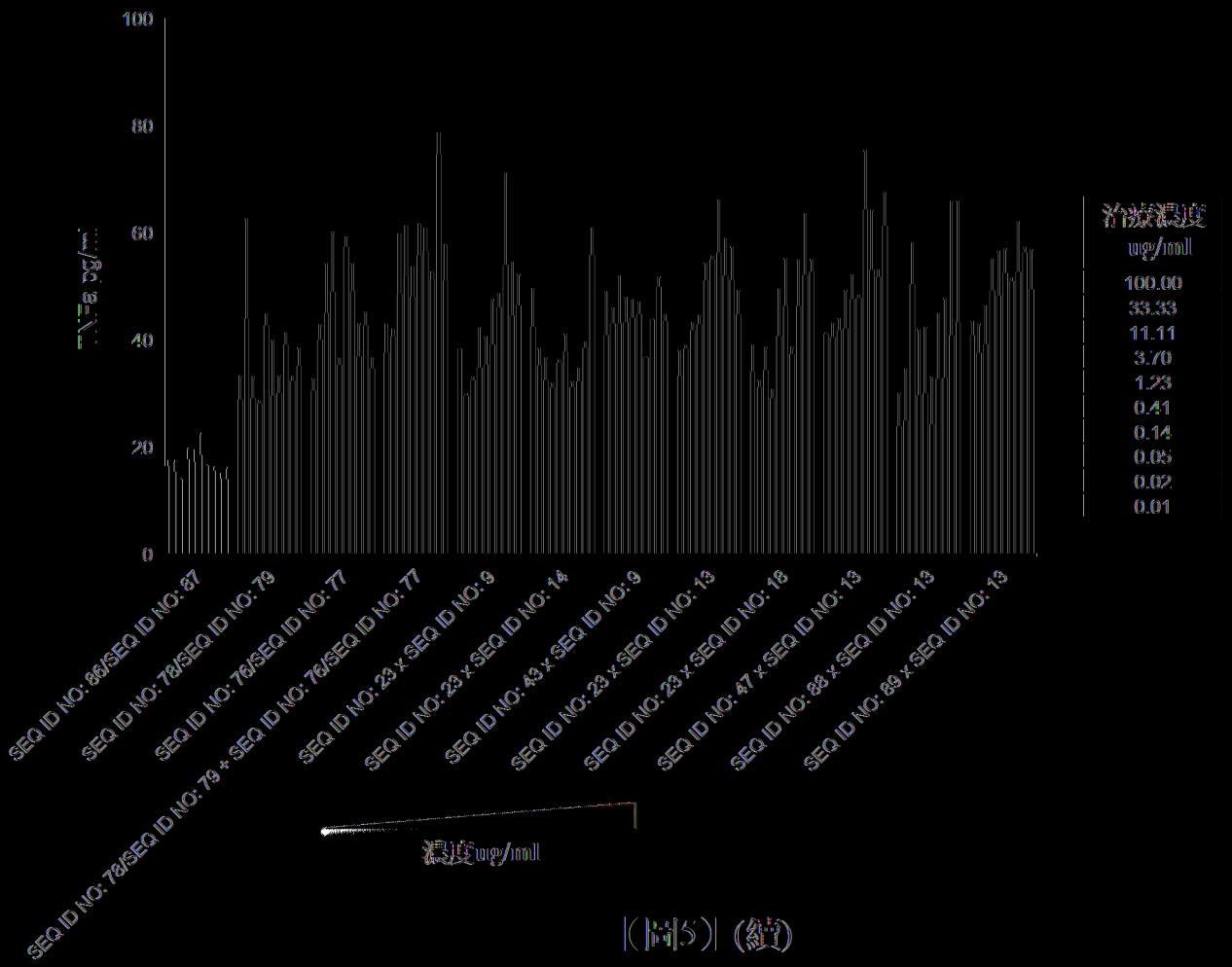
[(圖5)] (續)

D

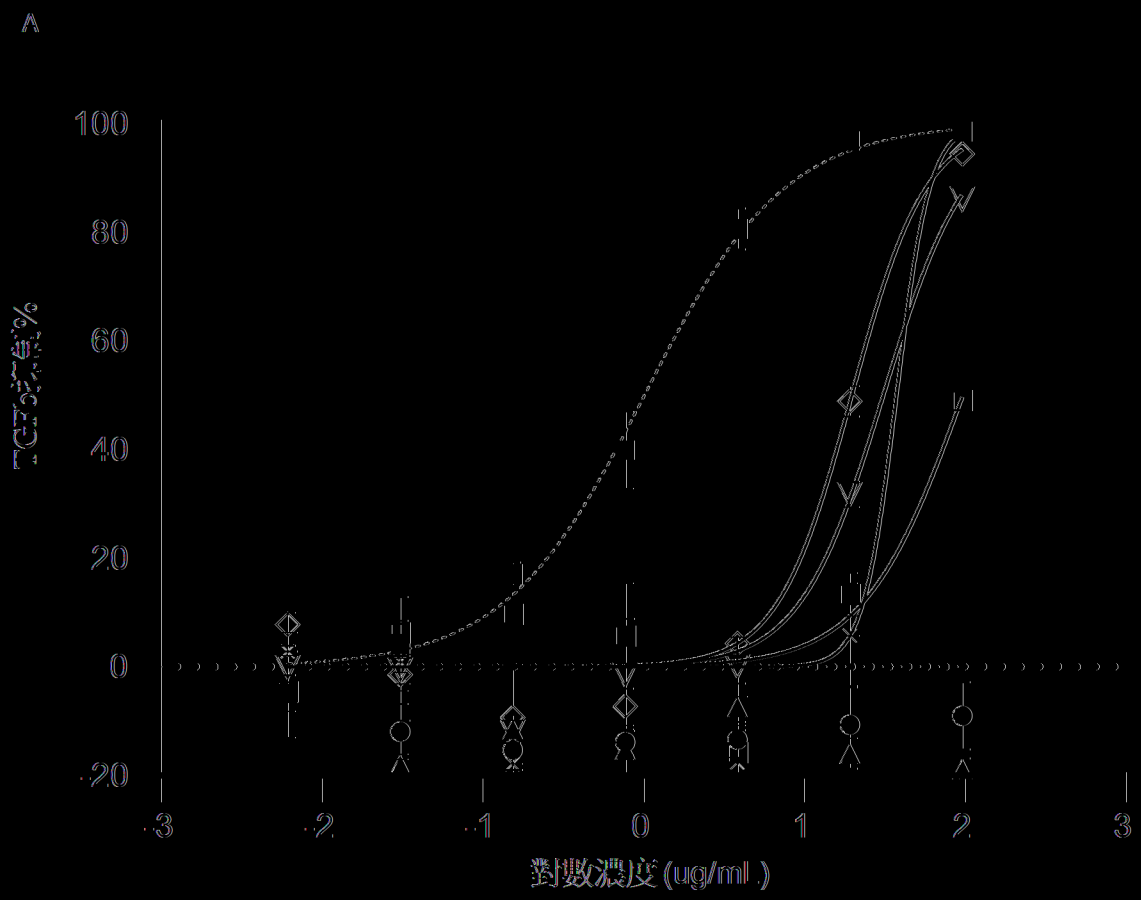

600
400
200
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 78 + SEQ ID NO: 79
濃度ug/ml
冷凍濃度
ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01

|(圖5)| (續)

E


100
80
60
40
20
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 86 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 89 x SEQ ID NO: 13
濃度ug/ml
抗体濃度
ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01

[(圖5)] (續)



SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9

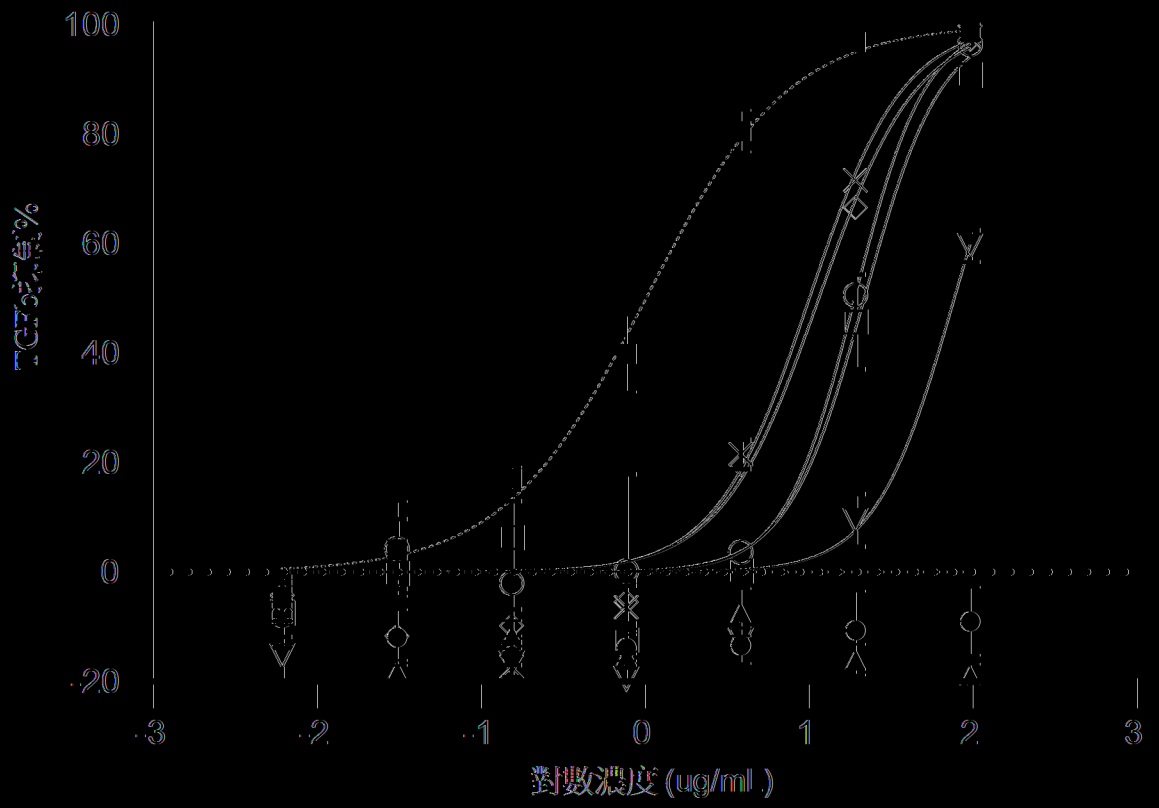
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

|(圖6)|

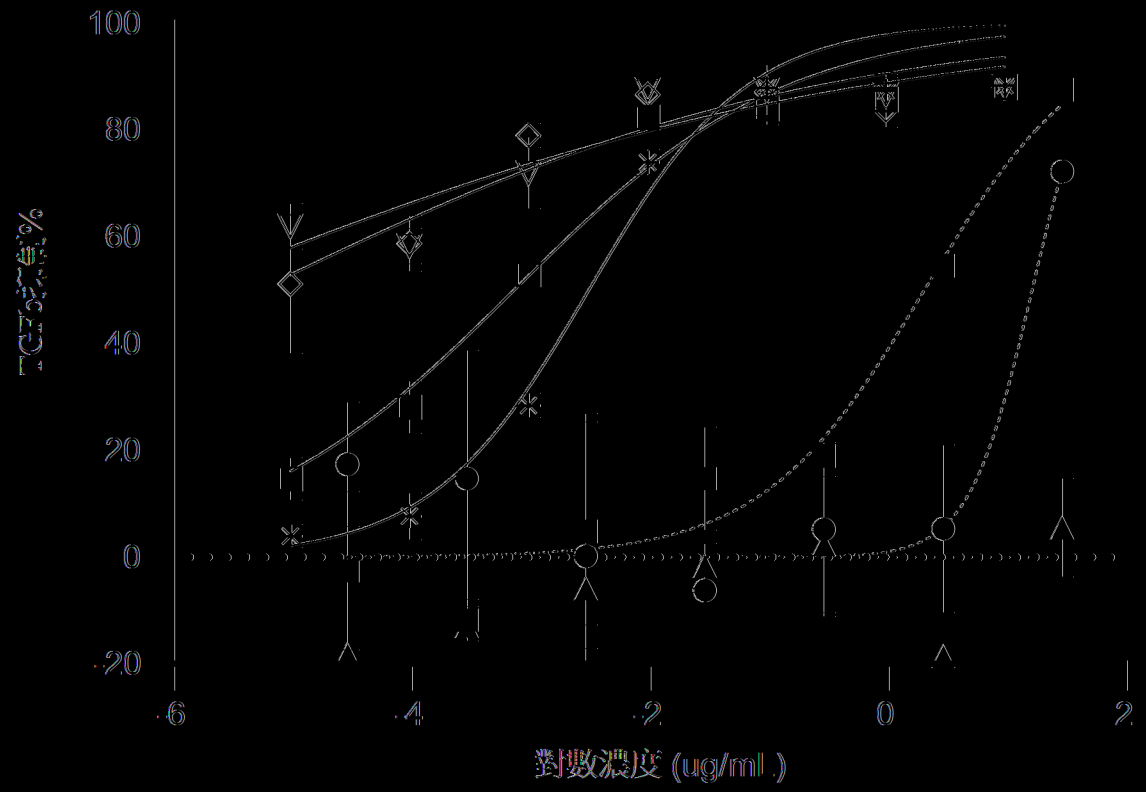
B



- SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
- SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
- SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
- SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
- SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
- SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
- SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

[圖6] (續)

C



SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19

SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9

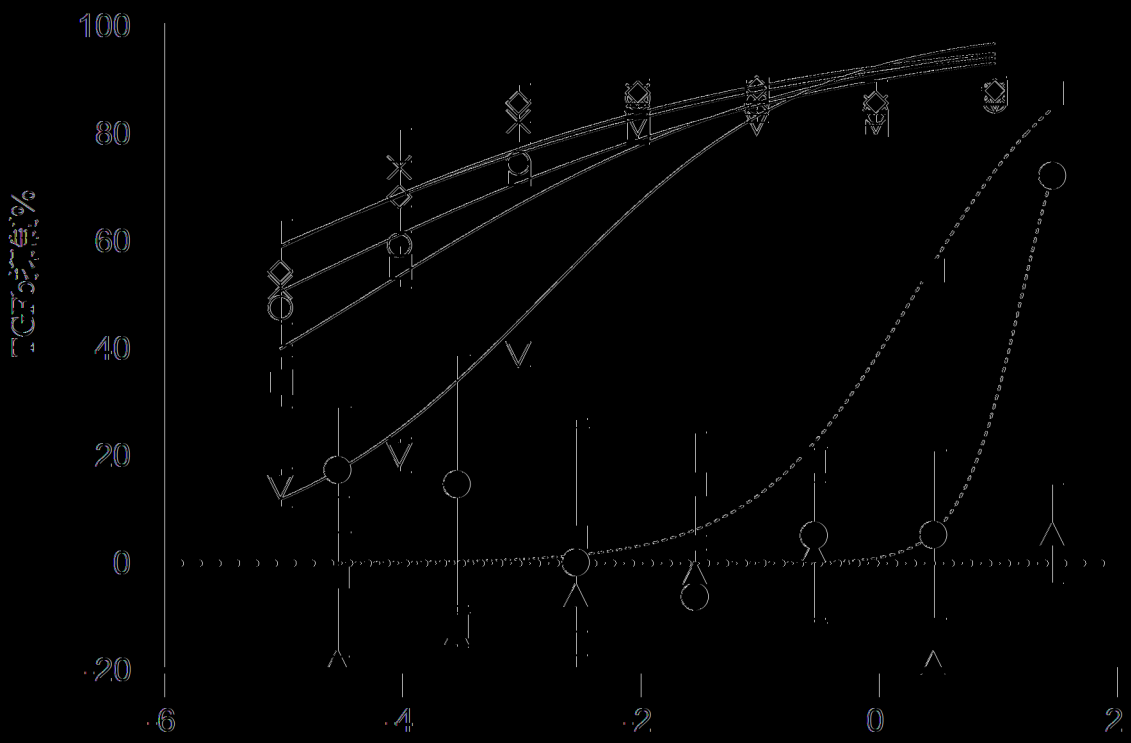
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

【圖6】(續)

D



SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14

SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19

SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9

SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19

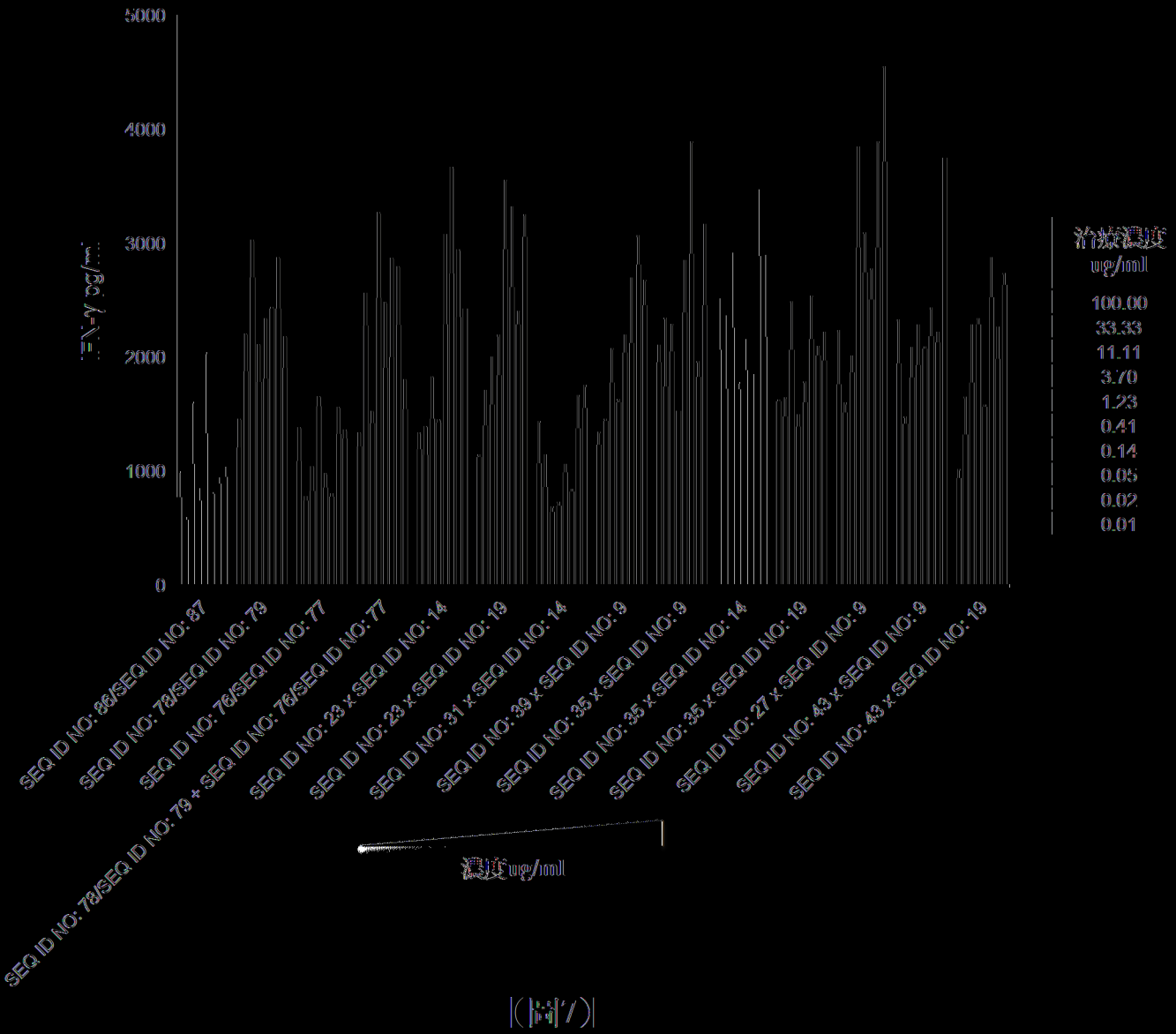
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

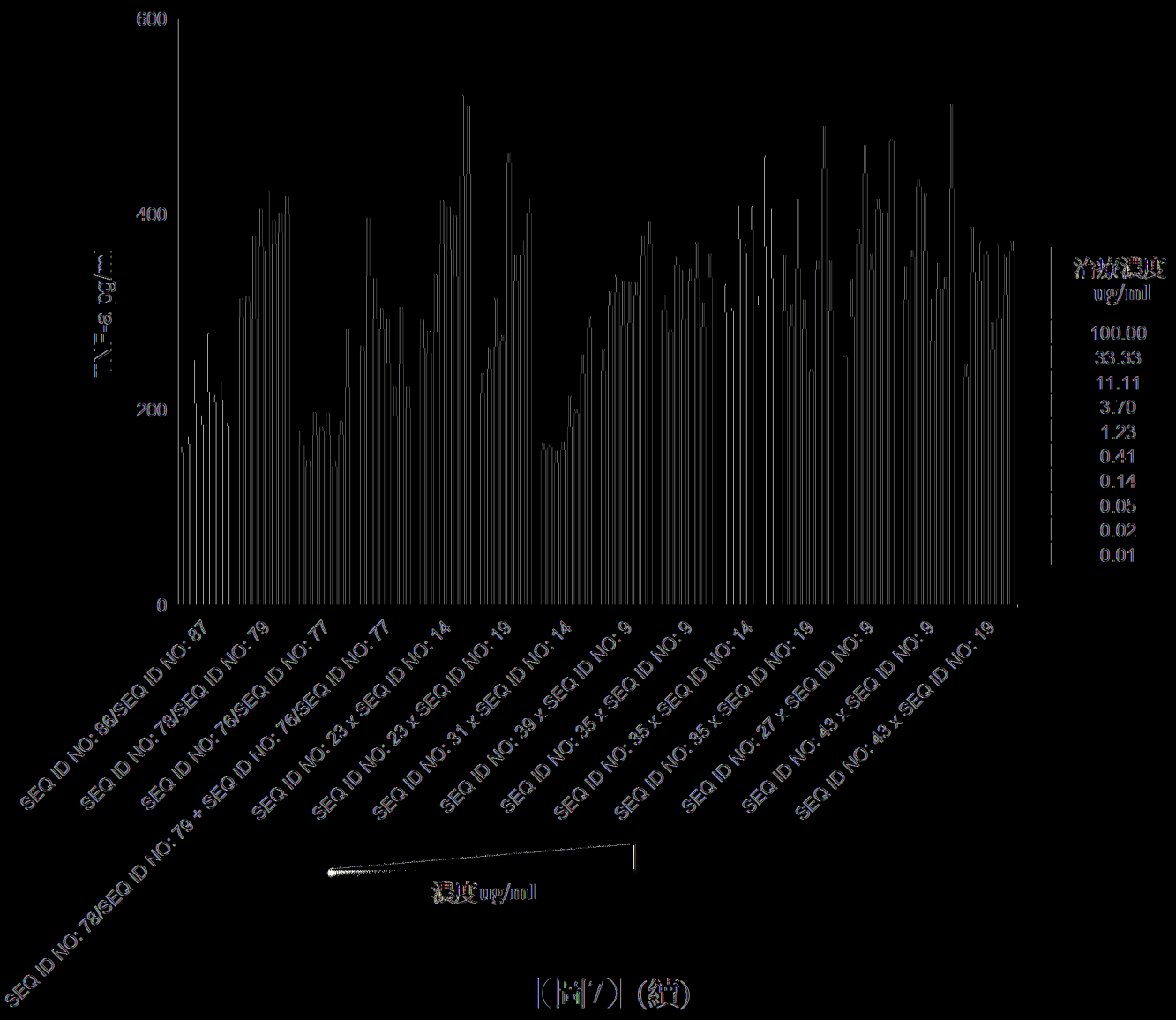
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

圖6 (續)

A

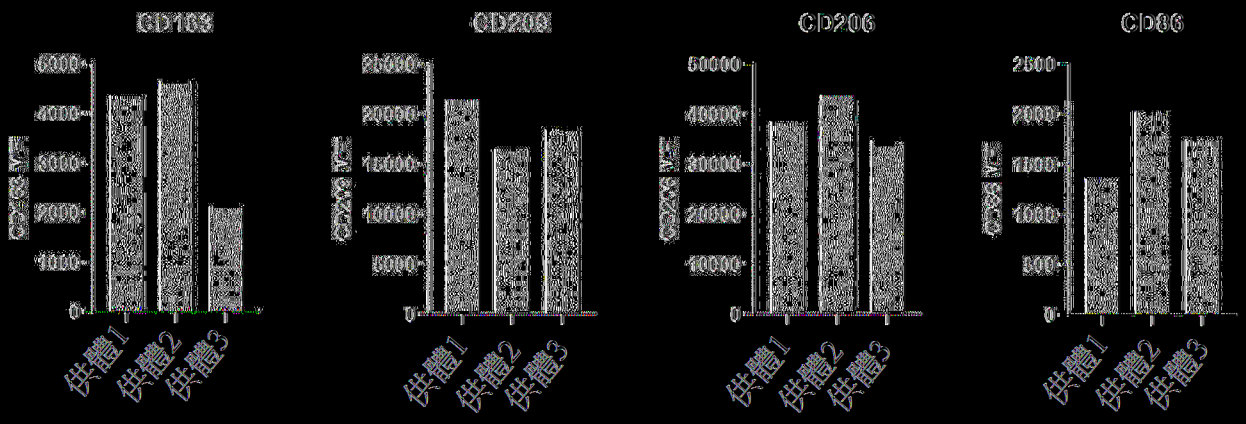

5000
4000
3000
2000
1000
0
治療濃度 ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
濃度ug/ml

B

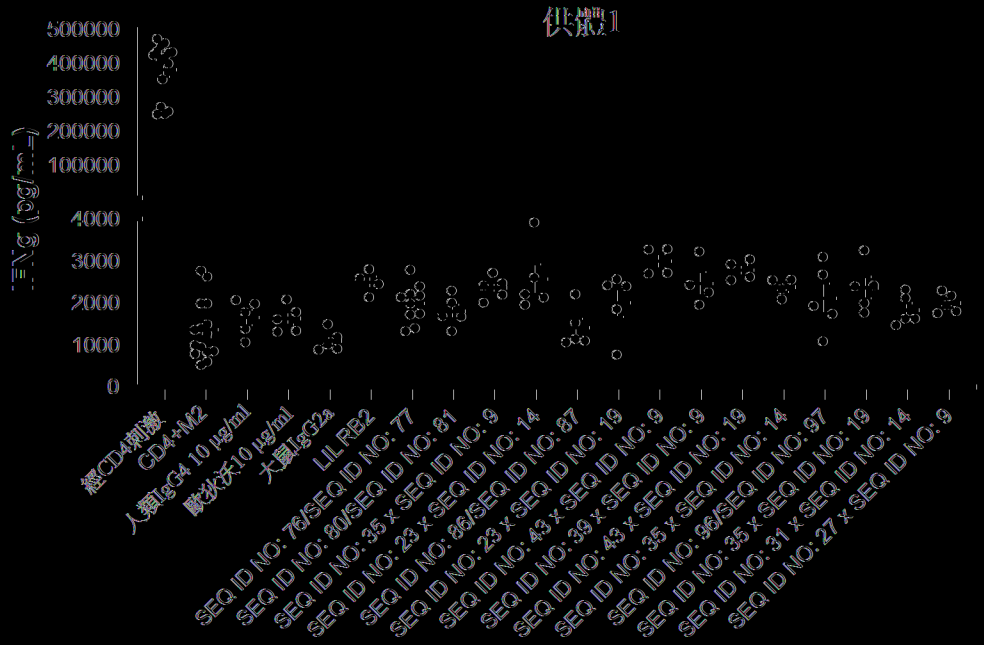

600
400
200
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
濃度 ug/ml
100.00
33.33
11.11
3.70
1.23
0.41
0.14
0.05
0.02
0.01

(續)

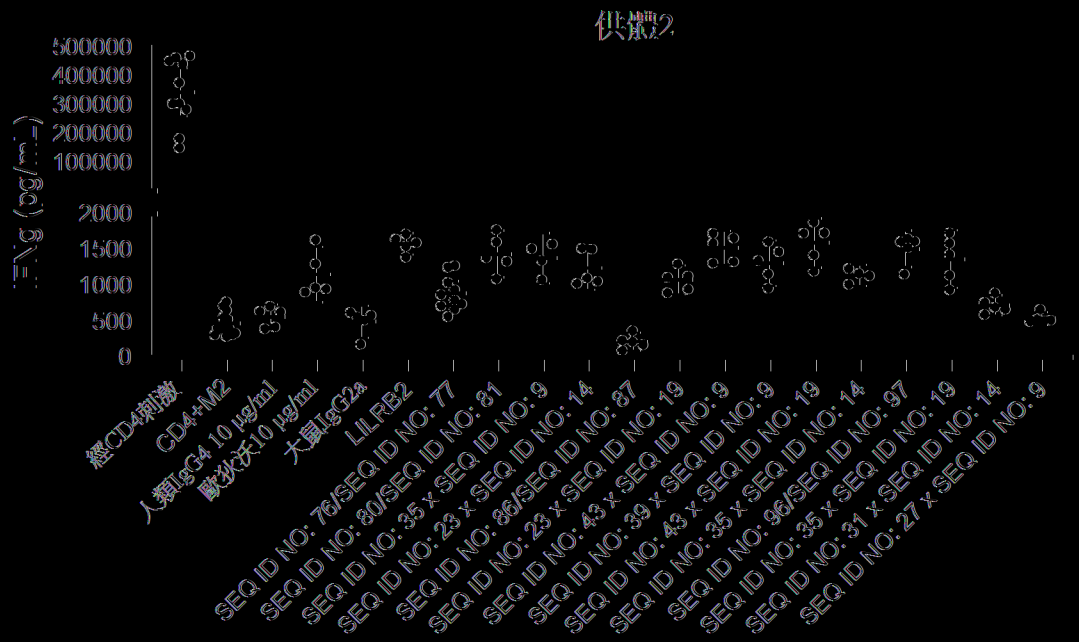
A

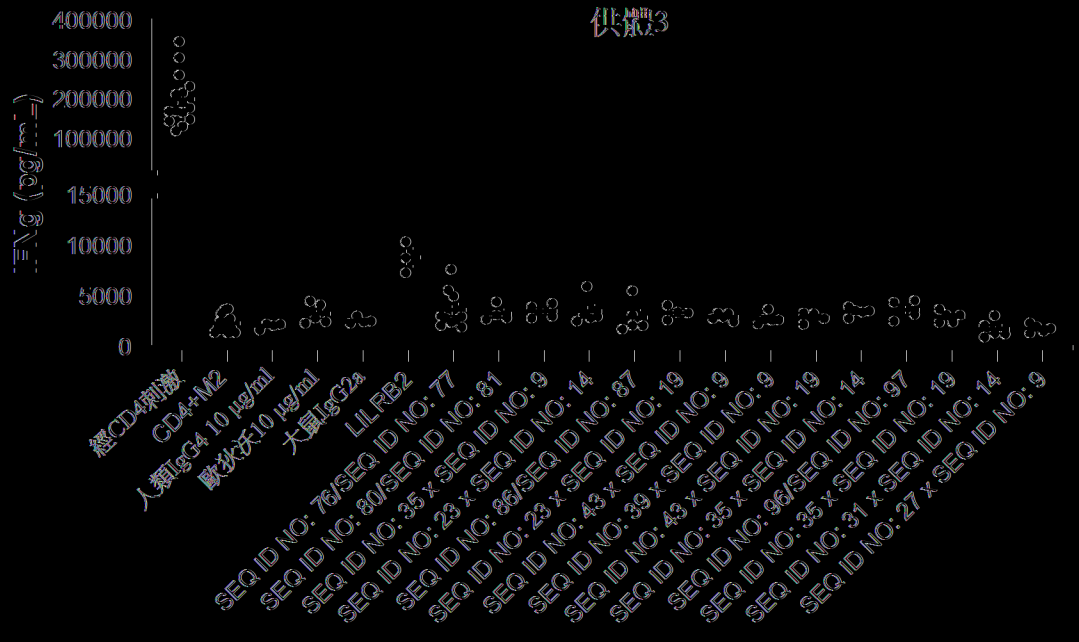

CD163
CD209
CD206
CD86
供體1
供體2
供體3

B


供體1
IFN-γ (pg/mL)
經CD4刺激
CD4+M2
人類IgG4 10 μg/ml
鼠抗CD10 μg/ml
大鼠IgG2a
LLRB2
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 96/SEQ ID NO: 97
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9

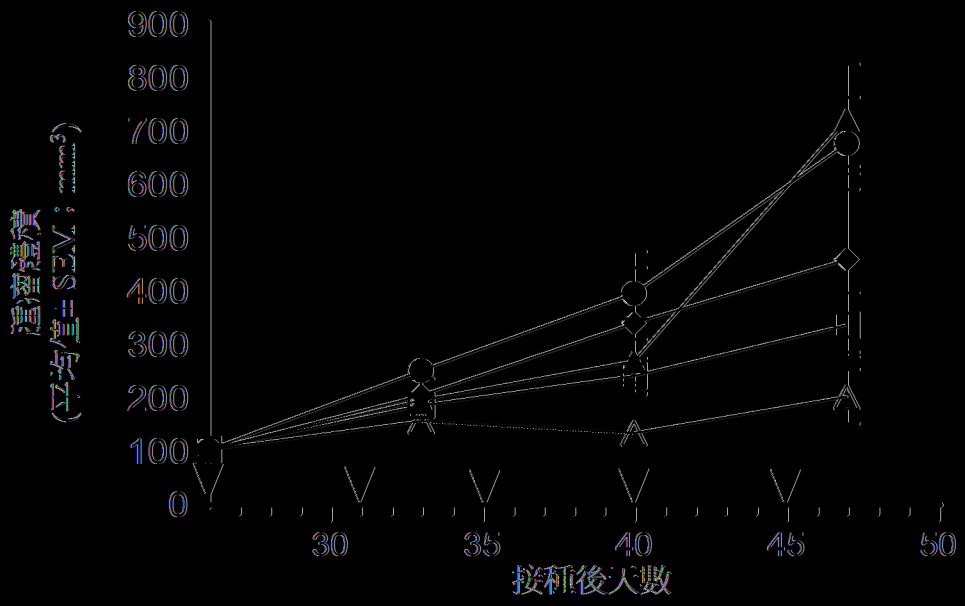
|(圖8)|


供體2
500000
400000
300000
200000
100000
2000
1500
1000
500
0
經CD4刺激
CD4+M2
人類IgG4 10 μg/ml
馬狄沃10 μg/ml
大鼠IgG2a
LILRB2
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 96/SEQ ID NO: 97
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9


供體3
400000
300000
200000
100000
15000
10000
5000
0
經CD4刺激
CD4+M2
人類IgG4 10 μg/ml
馬狄沃10 μg/ml
大鼠IgG2a
LILRB2
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 96/SEQ ID NO: 97
SEQ ID NO: 35 x SEQ ID NO: 19
SEQ ID NO: 31 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9

[圖8]（續）

A



** ∨動物經給藥天數

○：SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

□：SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

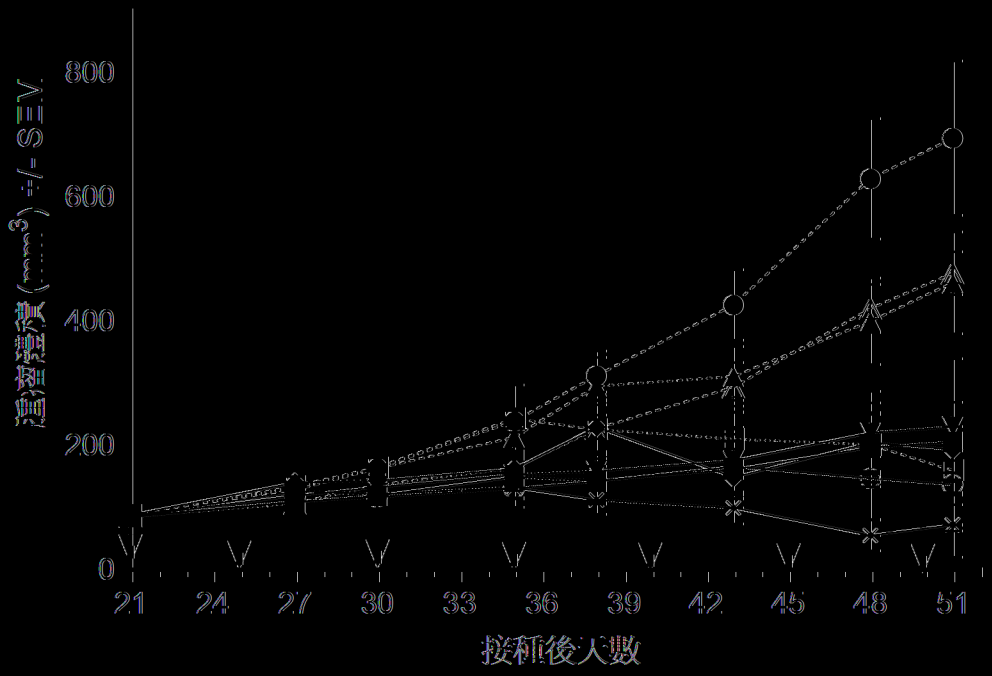
△：SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

▲：SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
+ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

◇：SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81

|（圖9）|

B



○ SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87

+ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

△ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79

▲ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77

○ SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9 (1)

| SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9(10)

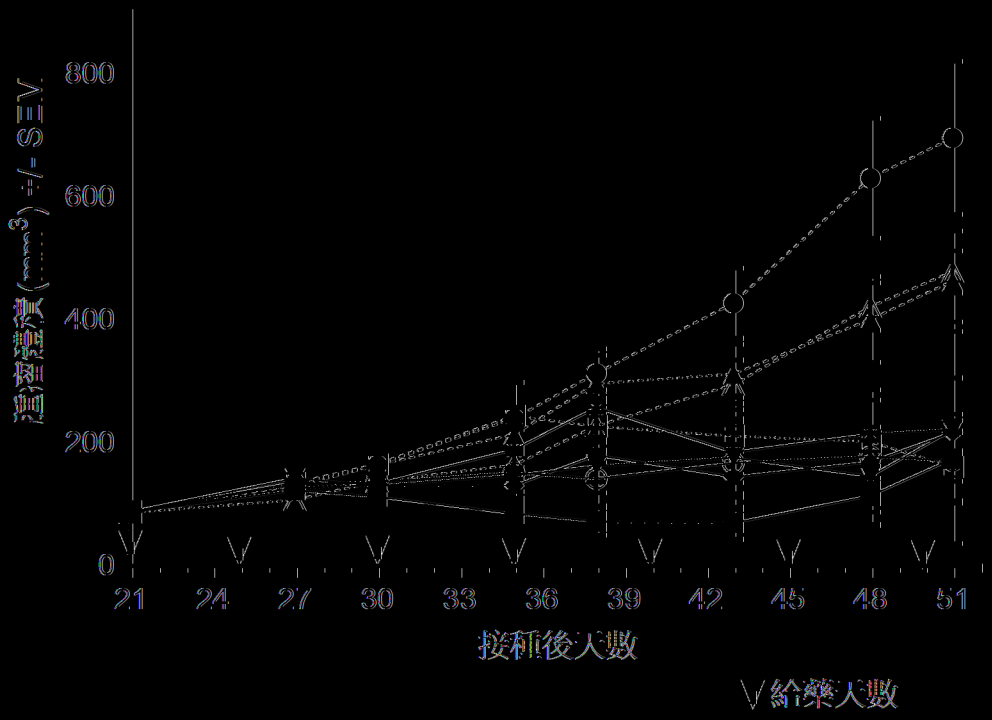
▽ SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19 (1)

✳ SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19 (10)

◇ SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9 (10)

|(圖9)| (續)

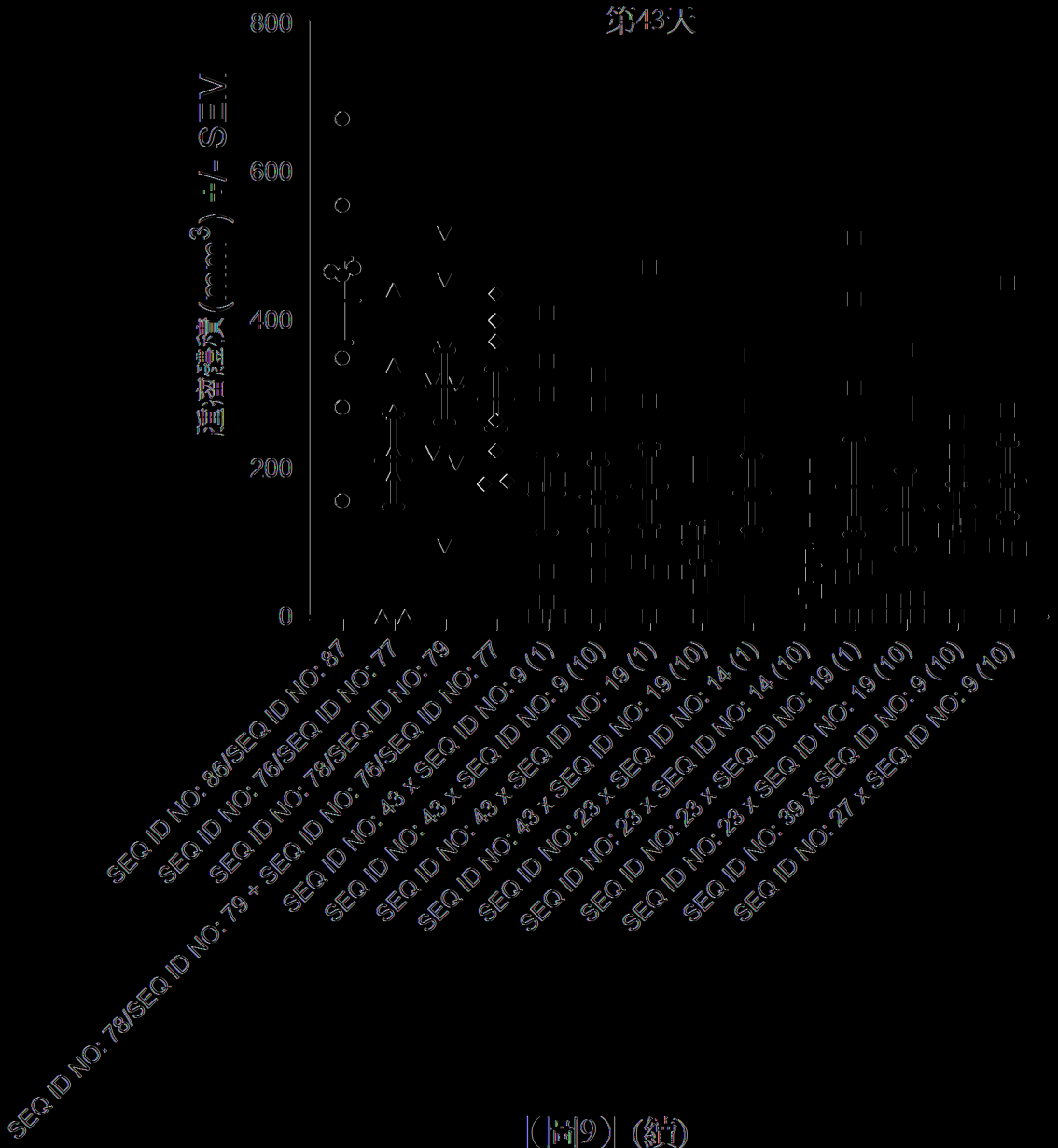
B錠



○ SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
＋ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
△ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
△ SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 ＋ SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
○ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14 (1)
＋ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14 (10)
∨ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19 (1)
◇ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19 (10)
※ SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9 (10)

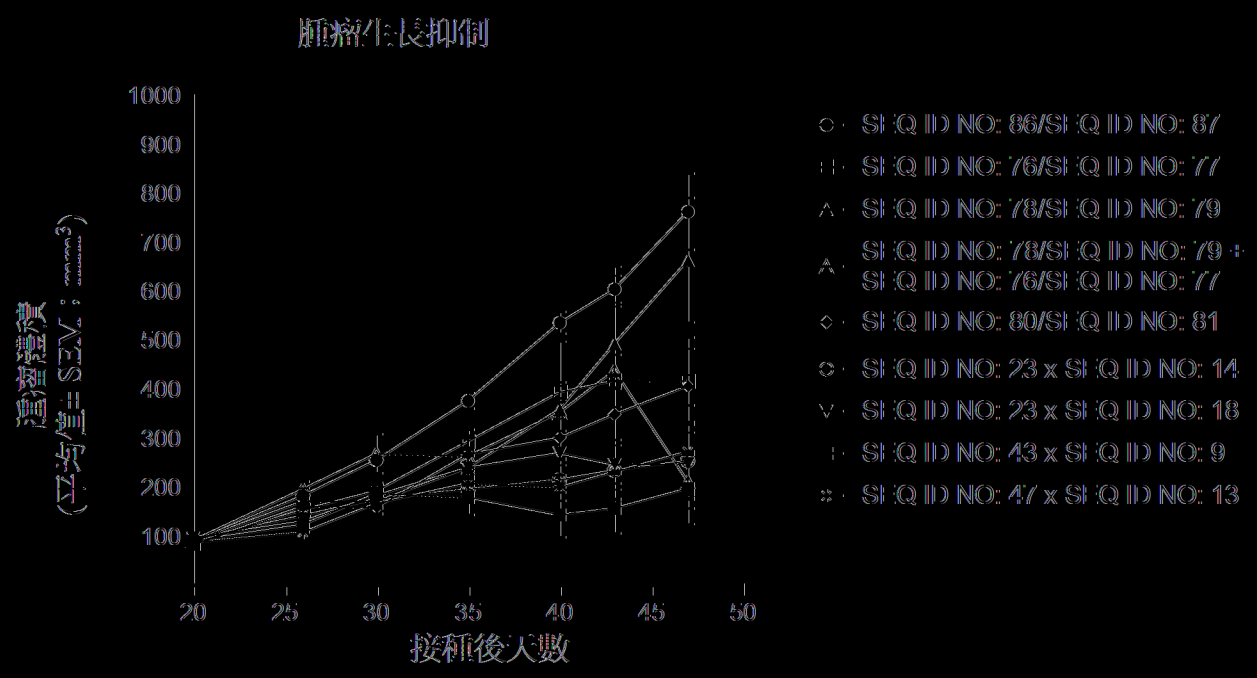
図9 (続)

C


第43天
800
600
400
200
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9 (1)
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9 (10)
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19 (1)
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 19 (10)
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14 (1)
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14 (10)
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19 (1)
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 19 (10)
SEQ ID NO: 39 x SEQ ID NO: 9 (10)
SEQ ID NO: 27 x SEQ ID NO: 9 (10)

|(圖9)| (續)

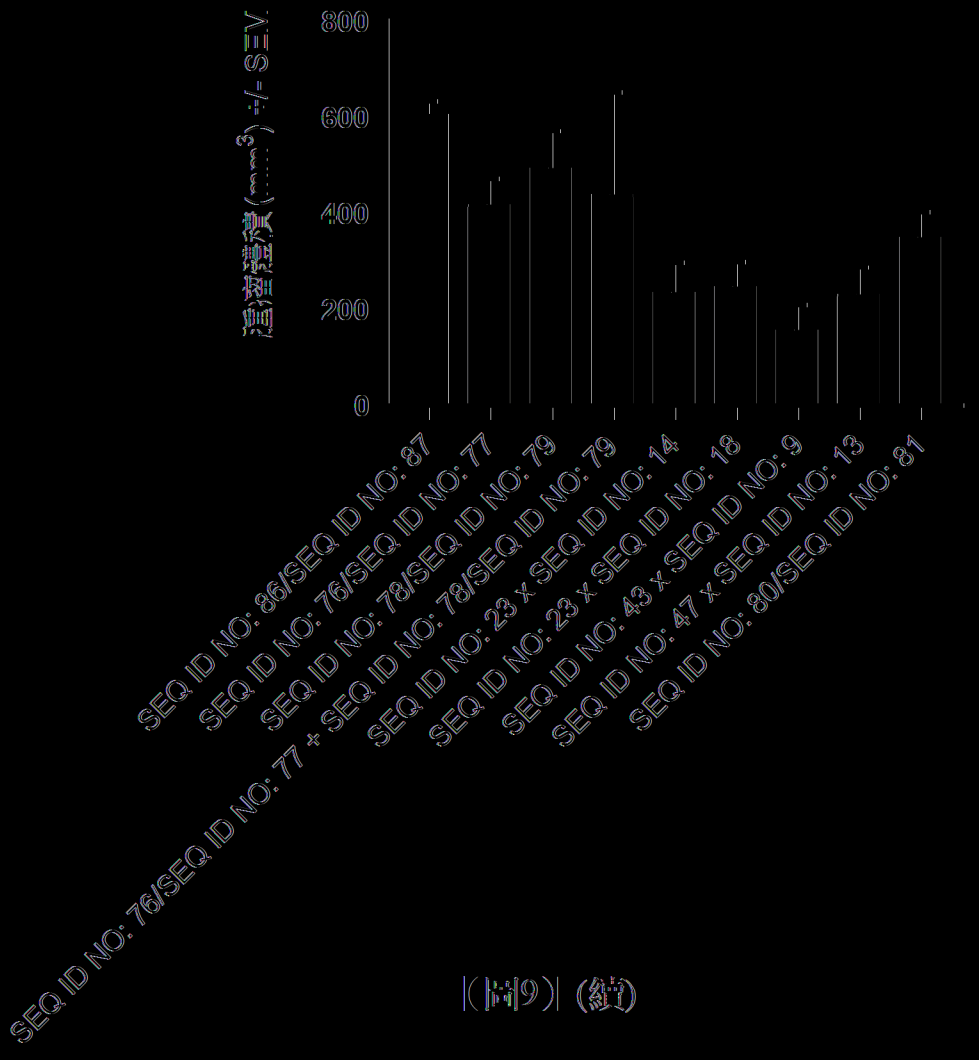
D


腫瘤生長抑制
腫瘤體積 (立方公分 = SEV：mm3)
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
20
25
30
35
40
45
50
接種後天數
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79 + SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

[圖9] (續)

圖

第43大


AUC-H（μM·hr）
800
600
400
200
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77 + SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13
SEQ ID NO: 80/SEQ ID NO: 81

[圖9]（續）

F

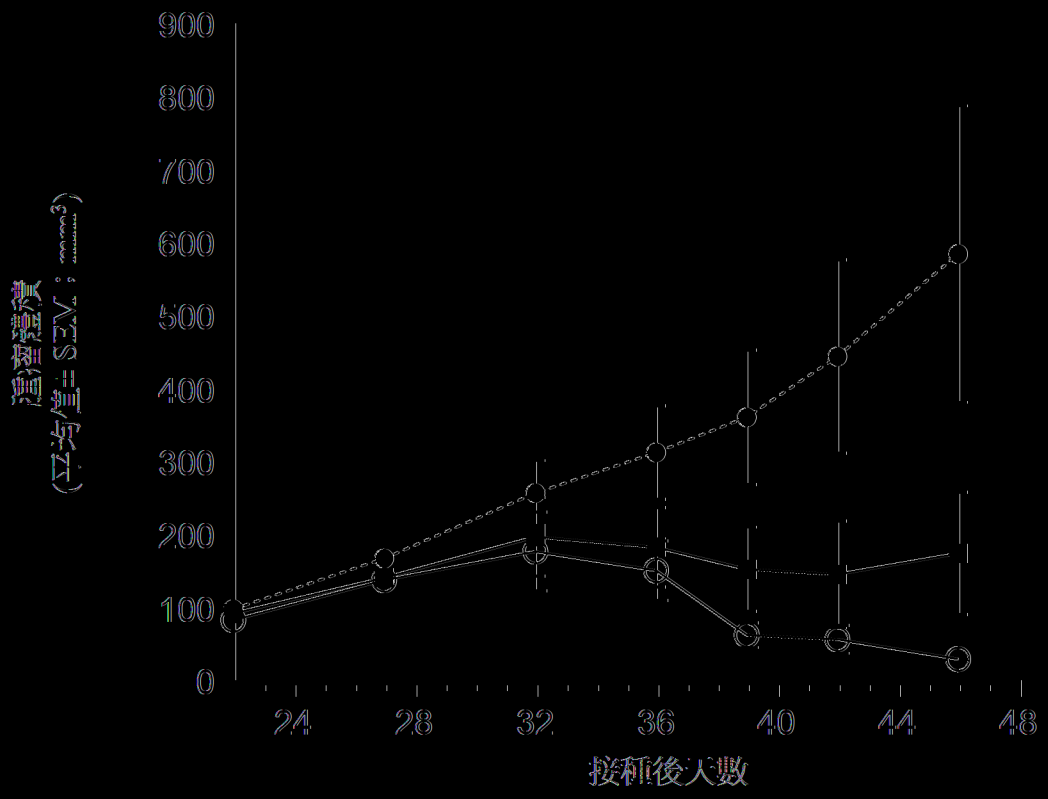
CD3+ T細胞上之凝集素樣受體TCR2 (gMFI)
15000
14000
13000
12000
11000
10000
9000
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77 + SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

CD3+ T細胞上之凝集素樣受體F2 (gMFI)
30000
25000
20000
15000
10000
5000
0
SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87
SEQ ID NO: 76/SEQ ID NO: 77+SEQ ID NO: 78/SEQ ID NO: 79
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 14
SEQ ID NO: 43 x SEQ ID NO: 9
SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18
SEQ ID NO: 47 x SEQ ID NO: 13

圖9 (續)


hrSP1p-f
pD2529-EF M250565 | 7548bp
Kanamycin ORF
pA_Globin-Hs
P_PGKMm
pA_SH-EF
hrSP1p-f
Kozak

|(圖10)|



○ SEQ ID NO: 86/SEQ ID NO: 87 (10mg/kg)

● SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18 (1mg/kg)

○ SEQ ID NO: 23 x SEQ ID NO: 18 (10mg/kg)

【図11】