



(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 202315888 A

(43) 公開日：中華民國 112 (2023) 年 04 月 16 日

- (21) 申請案號：111130548 (22) 申請日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 15 日
- (51) Int. Cl. : *C07K16/18 (2006.01)* *C07K16/28 (2006.01)*  
*A61K39/395 (2006.01)* *C12N15/13 (2006.01)*  
*C12N15/63 (2006.01)* *C12N15/64 (2006.01)*  
*A61P13/12 (2006.01)*
- (30) 優先權：2021/08/16 美國 63/233,343  
 2022/03/22 美國 63/322,273
- (71) 申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)  
 美國
- (72) 發明人：布雷爾 馬修 BREYER, MATTHEW D. (US)；岡薩雷斯維拉洛波斯 羅默  
 GONZALEZ VILLALOBOS, ROMER A. (US)；李 敬軍 LI, JINGJUN (US)；魯科  
 斯基 湯瑪士 RUTKOSKI, THOMAS J. (US)；斯萬森 羅納德 SWANSON,  
 RONALD V. (US)；鄭 剛 ZHENG, GANG (US)；鄭 松茂 ZHENG, SONGMAO  
 (US)；鄭錫榮 ZHENG, XIRONG (CN)
- (74) 代理人：陳彥希；何愛文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：12 共 323 頁

(54) 名稱

抗 VEGFR1 抗體及其用途

(57) 摘要

本文揭示結合血管內皮生長因子受體 1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1) 之抗體或其抗原結合片段、多核苷酸、載體、宿主細胞，以及使用其等之治療慢性腎病之方法。

Disclosed herein are antibodies or antigen binding fragments thereof that bind vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1), polynucleotides, vectors, host cells and methods of treating chronic kidney disease using the same.

指定代表圖：

DTGRPFVEMYSEIPEIIHMTREGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFFLDLILP  
 . . . . .  
 .A.S.I.H.D.KLV. . . . .I. . . . .  
 .A.S.I.H.TD.KLV. . . . .Q.I. . . . .V. . . . .F.A.T.  
 .ADK. . . . .T. . . . .VLY.H. . . . .N. . . . .Q.S.QV.  
 .SN. . . . .H.D.K. . . . .V.K.MI. . . . .A. . . . .I.RE. . . . .

huVEGFR1 D2-D3  
 cynVEGFR1 D2-D3  
 ratVEGFR1 D2-D3  
 mouVEGFR1 D2-D3  
 RabVEGFR1 D2-D3  
 ChiVEGFR1 D2-D3

DGKRIIWSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYLTHRQTNTI  
 . . . . .  
 .Q.A. . . . .R. . . . .A. . . . .A. . . . .Q.S. . . . .  
 .Q.T. . . . .R. . . . .A. . . . .N. . . . .Q. . . . .  
 .H.E.T.N.R.V.S. . . . .I.Y.S. . . . .QV.H.I.L. . . . .  
 .T. . . . .NMR.R.PE. . . . .RF. . . . .S.T.IG.K.S.K. . . . .E. . . . .

huVEGFR1 D2-D3  
 cynVEGFR1 D2-D3  
 ratVEGFR1 D2-D3  
 mouVEGFR1 D2-D3  
 RabVEGFR1 D2-D3  
 ChiVEGFR1 D2-D3

IDVQISTPRPVKLLRGTLLVINCCTATPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVR  
 . . . . .  
 .L.P.S.RF. . . . .Q. . . . .V.D. . . . .S.N.GKAT. . . . .I.  
 .L.RP.S.R.H.Q. . . . .E. . . . .S.N.GKAT. . . . .I.  
 .L.M.S. . . . .K.RA.N. . . . .GQTS. . . . .  
 .F.I.KL. . . . .L. . . . .K.DS.AI. . . . .VKAAW. . . . .T.G.AM.G.T

huVEGFR1 D2-D3  
 cynVEGFR1 D2-D3  
 ratVEGFR1 D2-D3  
 mouVEGFR1 D2-D3  
 RabVEGFR1 D2-D3  
 ChiVEGFR1 D2-D3

RRIDOSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSRGPSFKSVNTSVHIYDK  
 . . . . .  
 .Q. . . . .P.S.V.H. . . . .K.NNVESR. . . . .K.S.RTF. . . . .V.E.  
 .Q. . . . .R.H.N.V.H. . . . .K.NNVESR. . . . .K.S.Q.F. . . . .V.E.  
 .Q. . . . .SA.V.V. . . . .V.QV.R. . . . .Q.K. . . . .R.AS. . . . .V.  
 .Q. . . . .K.RE.V. . . . .I.V. . . . .VRDI. . . . .Q.A.H.K. . . . .N.L.T.IV. . . . .

huVEGFR1 D2-D3  
 cynVEGFR1 D2-D3  
 ratVEGFR1 D2-D3  
 mouVEGFR1 D2-D3  
 RabVEGFR1 D2-D3  
 ChiVEGFR1 D2-D3



1

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】抗VEGFR1抗體及其用途

【英文發明名稱】ANTI-VEGFR1 ANTIBODIES AND THEIR USES

【中文】

本文揭示結合血管內皮生長因子受體1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)之抗體或其抗原結合片段、多核苷酸、載體、宿主細胞，以及使用其等之治療慢性腎病之方法。

【英文】

Disclosed herein are antibodies or antigen binding fragments thereof that bind vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR1), polynucleotides, vectors, host cells and methods of treating chronic kidney disease using the same.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

## 【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗VEGFR1抗體及其用途

【英文發明名稱】 ANTI-VEGFR1 ANTIBODIES AND THEIR USES

【技術領域】

【0001】 相關申請案之交互參照

【0002】 本申請案主張於2021年8月16日申請之美國臨時申請案第63/233,343號、及2022年3月22日申請之美國臨時申請案第63/322,273號（發明名稱為「抗VEGFR1抗體及其用途(ANTI-VEGFR1 ANTIBODIES AND THEIR USES)」）之優先權，其各者之揭露全文以引用方式併入本文中。

電子提交序列表之參照

【0003】 本申請案含有序列表，其已經以XML檔案格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。該XML副本（建立於2022年7月22日）係命名為JBI6512WOPCT1\_SL.xml且檔案大小為181,681位元組。

【0004】 提供包含結合血管內皮生長因子受體1 (vascular endothelial growth factor receptor 1, VEGFR1)之抗原結合域或其片段之蛋白質、多核苷酸、載體、宿主細胞，以及使用其等之治療慢性腎病之方法。

【先前技術】

【0005】 慢性腎病(chronic kidney disease, CKD)係全球公共衛生問題，其隨著人口老化與糖尿病/肥胖流行持續擴大。CKD增加下列之風險：總(all-cause)死亡率及心血管死亡率，以及末期腎病（其需要進行透析或腎臟移植以

存活)。CKD第4至5期患者患有腎衰竭的風險最高(5年死亡率~40%)。糖尿病(38%)及高血壓(25%)係晚期及末期腎病之主要原因。糖尿病腎病(最常見的CKD)發生於~25%的第2型糖尿病患者(在診斷10年內)。儘管有標準照護腎素-血管緊縮素-醛固酮系統抑制劑(即血管緊縮素轉化酶抑制劑或血管緊縮素受體阻斷劑或最近引入的SGLT2抑制劑),大多數「處於風險中(at-risk)」患者或不良反應者仍進展至末期腎病。光是在美國,每年有超過100,000名患者進展至進行透析。70%的透析患者在5年內死亡。

**【0006】** 在晚期CKD患者中,藉由腎臟保護或功能恢復來預防或治療末期腎病的療法仍有非常高的醫療需要。

**【0007】** 在腎臟中,由腎絲球足細胞(podocyte)及腎小管上皮細胞製造的血管內皮生長因子A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA)基本上係用以維持腎絲球完整性、腎臟微細血管、及功能。在CKD患者中,患者腎臟活體組織切片的mRNA微陣列分析顯示VEGFA表現降低,且腎絲球及腎小管間質的VEGFA表現水平係與eGFR、蛋白尿、或血管稀疏相關(Bortoloso、Del Prete等人2004; Martini、Nair等人2014; Pan、Jiang等人2018)。在健康腎臟中,局部產生之VEGFA(透過VEGFR2傳訊)促進內皮細胞健康,保護腎絲球過濾障壁(glomerular filtration barrier)。在CKD中,VEGFA缺陷與經由其誘餌受體(decoy receptor) VEGFR1的螯合(sequestration)一起導致抑制VEGFR2傳訊。發展出抗VEGFR1阻斷抗體以阻斷VEGFA螯合,增加局部VEGFA可用性,並實現內皮保護、腎絲球過濾障壁的維持、及腎功能恢復。

## 【發明內容】

【0008】 本文提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其結合至 VEGFR1 之 SEQ ID NO: 173 內之表位並預防 VEGFA 結合至 VEGFR1。

【0009】 在一些實施例中，結合 VEGFR1 之抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列 FPLDTL (SEQ ID NO: 143) 或 EIGL (SEQ ID NO: 144) 的 VEGFR1 上之表位。在一些實施例中，結合 VEGFR1 之抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列 FPLDTL (SEQ ID NO: 143) 及 EIGL (SEQ ID NO: 144) 的 VEGFR1 上之表位。

【0010】 在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段結合人類、小鼠、大鼠及/或食蟹獼猴 VEGFR1。

【0011】 在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段結合人類 VEGFR1。在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段結合人類 VEGFR1 及選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少一種物種的 VEGFR1。在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段結合人類 VEGFR1 及選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少兩種物種的 VEGFR1。在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段結合人類、食蟹獼猴、小鼠、及大鼠 VEGFR1。

【0012】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類 VEGFR1、小鼠 VEGFR1、及食蟹獼猴 VEGFR1：如使用表面電漿共振(surface plasmon resonance, SPR)所判定之  $6 \times 10^{-8}$  M 或更小，具體的是  $1 \times 10^{-8}$  M 或更小，更具體的是  $5 \times 10^{-9}$  M 或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M 或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M 或更小、或  $1 \times 10^{-10}$  M 或更小的  $K^D$ 。

**【0013】** 在一些實施例中，本申請案之經單離抗體或其抗原結合片段包含：重鏈可變區(VH)，其具有包含SEQ ID NO: 31、33、34、36、38、或39之胺基酸序列之VH之重鏈互補決定區(heavy chain complementarity determining region, HCDR)；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含SEQ ID NO: 32、35、37、或40之胺基酸序列之VL之輕鏈互補決定區(light chain complementarity determining region, LCDR)。

**【0014】** 在某些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段包含：

- a. 具有SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- b. 具有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- c. 具有SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- d. 具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- e. 具有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；或
- f. 具有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之該VL之該等LCDR。

**【0015】** 本文提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含下列之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3：

分別為SEQ ID NO: 7、175、9、10、11、及12；

分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12；

分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18；

分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24；

分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30；

分別為SEQ ID NO: 71、176、73、74、75、及76；

分別為SEQ ID NO: 71、72、73、74、75、及76；

分別為SEQ ID NO: 77、78、79、80、81、及82；

分別為SEQ ID NO: 83、84、85、86、87、及88；

分別為SEQ ID NO: 89、90、91、92、93、及94；

分別為SEQ ID NO: 95、177、97、98、99、及100；

分別為SEQ ID NO: 95、96、97、98、99、及100；

分別為SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、及106；

分別為SEQ ID NO: 107、108、109、110、111、及112；

分別為SEQ ID NO: 113、114、115、116、117、及118；

分別為SEQ ID NO: 119、178、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID  
NO: 124；

分別為SEQ ID NO: 119、120、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID  
NO: 124；

分別為SEQ ID NO: 125、126、127、128、胺基酸序列FNF、及SEQ ID  
NO: 130；

分別為SEQ ID NO: 131、132、133、134、胺基酸序列YD、及SEQ ID NO:  
136；或

分別為SEQ ID NO: 137、138、139、140、胺基酸序列FNS、及SEQ ID NO: 142；

其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0016】** 亦揭示一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 31之VH及SEQ ID NO: 32之VL；

SEQ ID NO: 33之VH及SEQ ID NO: 32之VL；

SEQ ID NO: 34之VH及SEQ ID NO: 35之VL；

SEQ ID NO: 36之VH及SEQ ID NO: 37之VL；

SEQ ID NO: 38之VH及SEQ ID NO: 37之VL；或

SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL。

**【0017】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0018】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 31之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 32之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0019】** 揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 33之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少

99%、或100%) 同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 32之VL至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0020】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 34之VH至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 35之VL至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0021】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 36之VH至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 37之VL至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0022】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 38之VH至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 37之VL至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0023】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 51、52、53、54、55、56、57、58、59、及60。

**【0024】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 51或52的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一的胺基酸序列。

**【0025】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 53或52的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0026】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 54或55的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0027】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 56或57的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0028】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 58或57的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0029】** 本揭露亦提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 59或60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0030】** 在一些實施例中，本申請案之經單離抗體包含：

- a. HC包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列；
- b. HC包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列；
- c. HC包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列；

- d. HC包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列；
- e. HC包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列；或
- f. HC包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

**【0031】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO:7、175、9、10、11、12之HCDR1、HCDR2、

HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 31之VH及SEQ ID NO: 32之VL；及/或

SEQ ID NO: 51之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0032】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12之HCDR1、HCDR2、HCDR3、

LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 33之VH及SEQ ID NO: 32之VL；及/或

SEQ ID NO: 53之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0033】** 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、18之HCDR1、HCDR2、

HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 34之VH及SEQ ID NO: 35之VL；及/或

SEQ ID NO: 54之HC及SEQ ID NO: 55之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0034】 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 36之VH及SEQ ID NO: 37之VL；及/或

SEQ ID NO: 56之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0035】 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 38之VH及SEQ ID NO: 37之VL；及/或

SEQ ID NO: 58之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0036】 亦揭示一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、30之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL；及/或

SEQ ID NO: 59之HC及SEQ ID NO: 60之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0037】 在一些實施例中，該經單離抗體或其抗原結合片段係接合至半衰期延長部分。可任選地，半衰期延長部份係免疫球蛋白(Ig)、Ig之片段、Ig恆

定區、Ig恆定區之片段、Fc區、轉鐵蛋白、白蛋白、白蛋白結合域、或聚乙二醇。可任選地，Ig恆定區之片段包含Fc區。可任選地，結合VEGFR1之抗體或抗原結合片段係接合至Ig恆定區或Ig恆定區之片段的C端。

**【0038】** 可任選地，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4同型。可任選地，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG1同型。可任選地，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG4同型。可任選地，Ig恆定區或Ig恆定區之片段包含導致蛋白質與Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)之結合減少的至少一個突變。可任選地，導致蛋白質與Fc $\gamma$ R之結合減少的至少一個突變係選自由下列所組成之群組：

F234A/L235A、L234A/L235A、L234A/L235A/D265S、

V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S、F234A/L235A、

S228P/F234A/L235A、N297A、V234A/G237A、

K214T/E233P/L234V/L235A/G236-缺失/A327G/P331A/D365E/L358M、

H268Q/V309L/A330S/P331S、S267E/L328F、L234F/L235E/D265A、

L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S、

S228P/F234A/L235A/G237A/P238S、及S228P/F234A/L235A/G236-缺失

/G237A/P238S，其中殘基編號係根據EU索引。可任選地，導致蛋白質與Fc $\gamma$ R

之結合減少的突變係L234A\_L235A\_D265S。可任選地，Ig恆定區或Ig恆定區之

片段包含調節蛋白質之半衰期的至少一個突變。可任選地，調節蛋白質之半衰

期的至少一個突變係選自由下列所組成之群組：H435A、P257I/N434H、

D376V/N434H、M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、T308P/N434A、及

H435R，其中殘基編號係根據EU索引。

【0039】 本揭露亦提供一種免疫接合物，其包含接合至治療劑或顯像劑的該經單離抗體或其抗原結合片段。

【0040】 本揭露亦提供醫藥組成物，其包含結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段、及醫藥上可接受之載劑。

【0041】 本揭露亦提供多核苷酸，其編碼結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段。

【0042】 可任選地，編碼結合VEGFR1之該經單離抗體或其抗原結合片段的多核苷酸包含下列之多核苷酸序列：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、74、65、66、67、68、69、或70。

【0043】 可任選地，編碼結合VEGFR1之該經單離抗體或其抗原結合片段的多核苷酸包含與下列之多核苷酸序列至少80%（諸如至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的多核苷酸：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、64、65、66、67、68、69、或70。

【0044】 本揭露亦提供一種載體，其包含本揭露之多核苷酸。

【0045】 本揭露亦提供一種宿主細胞，其包含本揭露之多核苷酸或載體。

【0046】 本揭露亦提供一種宿主細胞，其表現該經單離抗體或其抗原結合片段且/或包含本揭露之多核苷酸或載體。

【0047】 本揭露亦提供一種預防有需要之對象中VEGFA與VEGFR1結合之方法，其包含向該對象投予有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經

單離多核苷酸或載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，從而預防VEGFA與該VEGFR1的該結合。

**【0048】** 本揭露亦提供一種治療並顯示對象之慢性腎病(CKD)進展之方法，其包含投予治療有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、或本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸或載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，持續足以治療該CKD的時間。可任選地，該對象患有晚期第4或5期慢性腎病。可任選地，該對象患有早期慢性腎病。

**【0049】** 本揭露亦提供一種套組，其包含本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸或載體、或本揭露之任何宿主細胞。

**【0050】** 本揭露亦提供一種治療有需要之對象之CKD之方法，其包含向該對象投予治療有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸或載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，持續足以減少該對象之蛋白尿的時間。

**【0051】** 本揭露亦提供一種減少有需要之對象之蛋白尿之方法，其包含向該對象投予治療有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸或載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，持續足以減少該對象之蛋白尿的時間。

**【圖式簡單說明】**

**【0052】** 前述發明內容以及下文實施方式在結合附圖閱讀時可更有利理解。應理解的是，本發明並不受限於圖式中所示確切實施例。

〔圖1〕顯示來自各種物種之VEGFR1（域2至3）之配體結合區的胺基酸序列比對。與人類序列同一的殘基係以圓點指示。非同一殘基係明確顯示。圖1依出現順序分別揭示SEQ ID NO 179至184。

〔圖2〕顯示發表性FACS結合數據，其表示VEGFR1抗體（VGFB54、VGFB71、VGFB78、及VGFB82）與人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1的物種交叉反應性，但保留針對VEGFR1相較於VEGFR2或VEGFR3的特異性。人類VEGR1、食蟹獼猴VEGFR1、鼠類VEGFR1、人類VEGFR2、及人類VEGFR3係過度表現於細胞表面上。使用過度表現指示VEGFR蛋白之細胞系，為平均螢光強度作圖。

〔圖3〕顯示在VGFB78 VH之位置105處，SHM白胺酸(L)相較於麩醯胺酸(Q)的相對頻率評估。

〔圖4A〕顯示針對VEGFR1 (VGFW1)的四種抗VEGFR1抗體（VGFB54、VGFB71、VGFB78、及VGFB82）之重鏈可變域互補位圖譜。圖4A依出現順序分別揭示SEQ ID NO: 31、34、36、及39。

〔圖4B〕顯示針對VEGFR1 (VGFW1)的四種抗VEGFR1抗體輕鏈（VGFB54、VGFB71、VGFB78、及VGFB82）之輕鏈可變域互補位圖譜。突出顯示的殘基代表HCDR及LCDR（基於IMTG劃分）。結合至VEGFR1時有自由能變化（-1.0 kcal/mol或更小）的殘基，係以中灰至深灰色之梯度色彩顯示（如色標所示）。結合至VEGFR1時未穩定之殘基係以淺灰色顯示。若殘基交換過快或過

慢以致無法觀察到結合時的微擾(perturbation)，則以灰色顯示。沒有色彩的殘基指示，HDX行為未受到監測，因為沒有肽涵蓋該等殘基，或者該等殘基係肽的前兩個殘基。圖4B依出現順序分別揭示SEQ ID NO 32、35、37、及40。

〔圖5〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予後，隨時間的血漿總及游離VGFB54濃度(ng/mL)。

〔圖6〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予後，隨時間的血漿總及游離VGFB78濃度(ng/mL)。

〔圖7〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予後，隨時間的血漿總及游離VGFB82濃度(ng/mL)。

〔圖8〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予後，隨時間的血漿總及游離VGFB80濃度(ng/mL)

〔圖9〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予VGFB54後，隨時間的總PIGF血漿濃度(pg/mL)。

〔圖10〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予VGFB78後，隨時間的總PIGF血漿濃度(pg/mL)。

〔圖11〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予VGFB82後，隨時間的總PIGF血漿濃度(pg/mL)。

〔圖12〕顯示食蟹獼猴經過單次IV/SC投予VGFB80後，隨時間的總PIGF血漿濃度(pg/mL)

## 【實施方式】

### 定義

**【0053】** 所揭示之經單離抗VEGFR1抗體、其抗原結合片段、多核苷酸、載體、細胞、組成物、套組、及方法藉由參考下面的詳細描述結合附圖（其形成本揭露的一部分）可以更容易地理解。應理解，所揭示之抗體抗原結合域、抗體片段、多核苷酸、載體、細胞、組成物、套組、及方法不限於本文中具體描述及/或顯示者，且本文中所使用之用語目的是僅僅以舉實例之方式描述具體實施例而不意欲限制所請求之抗體、抗原結合域、抗體片段、多核苷酸、載體、細胞、組成物、套組、及方法。

**【0054】** 除非另外特別說明，否則任何關於可能的機制或作用模式或改善原因之描述僅用以說明，且所揭示之抗體、抗原結合域、抗體片段、多核苷酸、載體、細胞、組成物、套組、及方法不受限於任何此類建議的機制或作用模式或改善原因之正確性或不正確性。

**【0055】** 在此全文中，該等描述係指抗體、其抗原結合片段、及使用該等抗原結合域之方法。當本揭露描述或請求與抗原結合域相關聯之特徵或實施例時，此類特徵或實施例同樣適用於使用該等抗原結合域之方法。同樣地，當本揭露描述或請求與使用抗原結合域之方法相關聯的特徵或實施例時，此類特徵或實施例同樣適用於抗原結合域。

**【0056】** 在本文中記載或建立數值範圍之情況下，該範圍包括其端點及該範圍內之所有個別整數及分數，且亦包括由該等端點及內部整數及分數之所有各種可能組合形成之較窄範圍之各者，以在所述範圍內形成較大值組之子組，其程度如同明確記載該等較窄範圍之各者。在數值範圍在本文中陳述為大於所述值之情況下，該範圍仍係有限的，且在其上端受限於可在如本文所述之本發明之上下文內操作之值。在數值範圍在本文中陳述為小於所述值之情況

下，該範圍在其下端仍受限於非零值。本發明之範疇並不意欲限於在定義範圍時所記載之特定值。所有範圍均被包括在內且為可組合的。

**【0057】** 當數值係以近似值表示時，藉由使用先行詞「約(about)」，將可明瞭特定數值形成另一實施例。提及一具體數值時包括至少該具體值，除非上下文另有明確說明。

**【0058】** 應當理解的是，為了清楚起見在本文中於不同實施例的內文中描述的本發明的某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。也就是說，除非明顯不相容或經具體排除，各個別實施例被視為可與任何其他（多個）實施例組合且該組合被認為是另一實施例。相反地，為了簡潔起見於單一實施例的內文中所述之本發明的各種特徵亦可單獨或以任何次組合來提供。最後，雖然實施例可經描述為一系列步驟的一部分或更通常結構之一部分，各該步驟亦可視為可與他者組合之獨立實施例。

**【0059】** 除非特別另外提及，否則任何有關可能機制或改善之作用模式或理由之描述係僅係用以說明，且所揭露之方法不受限於任何此建議機制或改善之作用模式或理由之正確性或不正確性。

**【0060】** 各種關於實施方式之態樣的用語係用於說明書與申請專利範圍的各個部分中。這些用語係以其在該項技術領域中之原始意義來使用，除非另有指示。其他經特別定義之用語的解讀係與本說明書中所提供之定義一致。

**【0061】** 於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非內文另有明確說明，否則單數形式的「一(a/an)」及「該(the)」皆包括複數指稱。因此，例如對於「一細胞(a cell)」之指稱包括兩或更多個細胞之組合與類似者。

**【0062】** 連接詞「包含(comprising)」、「基本上由...組成(consisting essentially of)」、及「由...組成(consisting of)」意欲意味著彼等在專利語言中一般公認的意義；亦即，(i)「包含(comprising)」與「包括(including)」、「含有(containing)」、或「其特徵在於(characterized by)」同義，係包括式或開放式，且不排除額外、未列舉之元件或方法步驟；(ii)「由...所組成」排除申請專利範圍中未指明之任何元件、步驟、或成分；且(iii)「基本上由...組成」將請求項的範疇限制在所指明的材料或步驟「及不實質影響（所請揭露的）（多個）基本及新穎特徵者」。以片語「包含」（或其均等詞）描述的實施例亦提供以「由...組成」及「基本上由...組成」所獨立描述之實施例。以片語「基本上由...組成」（或其均等詞）描述的實施例亦提供以「由...組成」所獨立描述之實施例。

**【0063】** 如本說明書及隨附申請專利範圍中所使用，片語「及其片段(and fragments thereof)」（當隨附於列表時）包括相關聯列表中之多或多個成員之片段。列表可包含馬庫西群組(Markush group)，以使得（作為一實例）片語「由肽A、B、及C、及其片段所組成之群組」指定或記載包括A、B、C、A之片段、B之片段、及/或C之片段的馬庫西群組。

**【0064】** 「經單離(isolated)」係指已自產出該分子的系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均質分子族群（諸如合成多核苷酸或多肽）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「單離」係指實質上不含其他細胞材料及/或化學物之分子，且涵蓋單離成更高純度之分子，諸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或100%純度。

【0065】 「多核苷酸(polynucleotide)」係指包含藉由糖-磷酸主鏈或其他等效共價化學共價連接之核苷酸鏈的合成分子。cDNA係多核苷酸的典型實例。

【0066】 「多肽(polypeptide)」或「蛋白質(protein)」係指包含至少二個以胜肽鍵連接之胺基酸殘基以形成多肽的分子。少於50個胺基酸的小型多肽可稱為「肽(peptide)」。

【0067】 如本文中所使用，「Tagg」係指蛋白質透過二聚合或低聚合開始聚集之溫度。聚集溫度偵測聚集的開始發生（蛋白質會顯示聚集傾向的溫度）。Tagg可藉由微差掃描熱量法(DSC)、微差掃描螢光測定法(DSF)，或藉由圓偏光二色性(CD)判定。此等技術可偵測蛋白質構形的小變化，因此偵測到聚集起始點。Tagg值可低或高於Tm。在Tagg低於Tm之情況下，蛋白質先二聚合且/或低聚合，接著之後在高於Tagg之溫度下開始展開(unfolding)。在Tagg高於Tm之情況下，蛋白質先開始展開，接著在高於Tm之溫度下聚集。兩者事件皆觀察到，其等取決於胺基酸組成及蛋白質構形。

【0068】 如本文中所使用，「Tm」或「中點溫度(mid-point temperature)」係熱展開曲線之溫度中點。其係指其中50%胺基酸序列呈其天然構形而其他50%係變性的溫度。熱展開曲線一般係隨溫度變動作圖。Tm係用於測量蛋白質穩定性。大致上，Tm愈高，其指示愈穩定的蛋白質。Tm可易於使用所屬技術領域中具有通常知識者熟知的方法來判定，該等方法係諸如圓偏光二色性光譜法、微差掃描熱量法、微差掃描螢光測定法（基於內在及外在染料兩者）、UV光譜法、FT-IR、及等溫熱量法(Isothermal Calorimetry, ITC)。

【0069】 「互補決定區(complementarity determining region)」(CDR)係結合抗原之抗體區。V<sub>H</sub>中有三個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3)，且V<sub>L</sub>中有三個CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3)。CDR可使用各種描繪定義，諸如Kabat (Wu et al.(1970) J Exp Med 132: 211-50；Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991)、Chothia (Chothia et al. (1987) J Mol Biol 196: 901-17)、IMGT (Lefranc et al. (2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77)、及AbM (Martin及Thornton J Bmol Biol 263: 800-15, 1996)。描述各種描繪與可變區編號之間之對應(參見，例如，Lefranc等人(2003) Dev Comp Immunol 27: 55-77；Honegger and Pluckthun (2001), J Mol Biol 309:657-70；國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, IMGT)資料庫；全球網站：[imgt.org](http://imgt.org))。可用程式(諸如UCL Business PLC之abYsis)可用於描繪CDR。本文中所使用之用語「CDR」、「HCDR1」、「HCDR2」、「HCDR3」、「LCDR1」、「LCDR2」、及「LCDR3」包括由上述Kabat、Chothia、IMGT、或AbM中的任何方法定義的CDR，除非在說明書中另有明確說明。編號系統(包括例如Kabat編號及IMGT獨特編號系統)之間的對應性對於所屬技術領域中具有通常知識者係熟知的(參見例如上述Kabat；上述Chothia；上述Martin；上述Lefranc et al.)。

表1.

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia
V <sub>H</sub> CDR1	27-38	31-35	26-35	26-32
V <sub>H</sub> CDR2	56-65	50-65	50-58	53-55

V <sub>H</sub> CDR3	105-117	95-102	95-102	96-101
V <sub>L</sub> CDR1	27-38	24-34	24-34	26-32
V <sub>L</sub> CDR2	56-65	50-56	50-56	50-52
V <sub>L</sub> CDR3	105-117	89-97	89-97	91-96

**【0070】** 用語「可變區(variable region)」或「可變域(variable domain)」係指涉及抗體與抗原結合的重鏈或輕鏈域。重鏈或輕鏈（分別為V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>）之可變域包含四個架構區(FR)及三個互補決定區(CDR)。

**【0071】** 「對象(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬蟲動物等。用語「對象」與「患者(patient)」在本文中可互換使用。

**【0072】** 用語「套組(kit)」及「製品(article of manufacture)」係作為同義詞使用。

**【0073】** 所有在本說明中引用、包括但不限於專利及專利申請文件之發表文獻在此全部併入作為參照。

### 結合VEGFR1之抗體

**【0074】** 本揭露係關於經單離抗VEGFR1抗體及其抗原結合片段。用語「經單離抗體(isolated antibody)」、「其抗原結合片段(antigen binding fragment thereof)」、及「抗VEGFR1抗體(anti-VEGFR1 antibody)」、及類似物可互換使用，係指一種抗體，其結合VEGFR1且包含至少一個特異性結合VEGFR1之結合域。

**【0075】** 本揭露之抗體具有一或多種功能性質，包括但不限於結合至 VEGFR1 的高親和力、阻斷 VEGFA 與 VEGFR1 結合、以及治療慢性腎病 (CKD) 的能力。在一些實施例中，本發明係關於經單離抗體或其抗原結合片段，其特異性結合 VEGFR1。

**【0076】** 如本文中所使用，用語「抗體 (antibody)」係以廣義的方式意指並包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化 (humanized)、及嵌合單株抗體）、抗原結合片段、多特異性抗體（諸如雙特異性、三特異性、四特異性）、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗體、及任何其他包含具有所需特異性之抗原結合位點之免疫球蛋白分子之修飾構形。用語抗體包括全長抗體、全抗體、完整抗體、抗體片段、抗原結合片段、及抗原結合域。

**【0077】** 大致上，抗體是對特定抗原展現出結合特異性之蛋白質或肽鏈。抗體結構係熟知的。免疫球蛋白可分派為五大類別（即 IgA、IgD、IgE、IgG、及 IgM），視重鏈恆定域 (constant domain) 胺基酸序列而定。IgA 及 IgG 係進一步被細分為同型 IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。因此，本發明之抗體可以是五大類或對應子類中之任一者。較佳的是，本發明之抗體是 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4。脊椎動物物種的抗體輕鏈可分派為兩種截然不同類型（即  $\kappa$  及  $\lambda$ ）中之一者，視其等恆定域的胺基酸序列而定。因此，本發明之抗體可含有  $\kappa$  或  $\lambda$  輕鏈恆定域。根據一些實施例，本發明之抗體包括來自大鼠或人類抗體之重鏈及/或輕鏈恆定區。除了重鏈及輕鏈恆定域之外，抗體含有抗原結合區，其係由輕鏈可變區及重鏈可變區構成，該輕鏈可變區及重鏈可變區各含有三個結構域（即互補決定區 1 至 3；CDR1、CDR2、及 CDR3）。輕鏈可變區域

替代地稱為LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且重鏈可變區域替代地稱為HCDR1、HCDR2、及HCDR3。

【0078】 如本文中使用的，用語「經單離抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體（例如，特異性結合至VEGFR1之經單離抗體實質上不含不結合至VEGFR1之抗體）。此外，經單離抗體實質上不含其他細胞材料和/或化學物。「經單離抗體(isolated antibody)」包含經單離成更高純度的抗體，例如為80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%純度的抗體。

【0079】 如本文中所使用的，用語「單株抗體(monoclonal antibody)」係指自實質上均質抗體族群獲得的抗體，亦即包含該族群之個別抗體係相同（除了可少量存在的可能自然存在之突變）。本發明之單株抗體可藉由融合瘤方法、嗜菌體展示技術、單淋巴球基因選殖技術、或藉由重組DNA方法來製造。例如，單株抗體可藉由融合瘤生產，該融合瘤包括獲自基因轉殖非人類動物（諸如基因轉殖小鼠或大鼠）的B細胞，該B細胞具有包含人類重鏈轉殖基因及輕鏈轉殖基因的基因體。

【0080】 如本文中所使用的，「VEGFR1」或「VEGFR-1」係指一種稱為血管內皮生長因子受體1之已知蛋白質。VEGFR1係由FLT1基因編碼。除非有指明，否則如本文中所使用的，VEGFR1係指人類VEGFR1。人類VEGFR1之胺基酸序列係自Uniprot（登錄號P17948）取得。全長人類VEGFR1之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 170。VEGFR1之序列由下列所組成：胞外配體結合域（胺基酸殘基27-758），其包含七個免疫球蛋白(Ig)樣模體（域D1至域D7：D1殘基

32-123；D2殘基151-214；D3殘基230-327；D4殘基335-421；D5殘基428-553；D6殘基556-654；D7殘基661-747）；單個跨膜域；及胞質域，其包含由激酶插入物分開的激酶域（胺基酸殘基827-1158）、及羧基端。人類VEGFR1 D2域之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 171。人類VEGFR1 D3域之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 172。人類VEGFR1 D2-D3域之胺基酸序列係顯示於SEQ ID NO: 173。VEGFR1係經產生以同時作為膜受體及可溶蛋白。可溶VEGFR1作用為VEGFA活性的負調節劑，其係藉由結合此因子並預防其與其膜受體的交互作用。

**SEQ ID NO: 170**，人類VEGFR1（Uniprot登錄號P17948）

MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGQTQHIMQAGQTLHLQ  
 CRGEAAHKWSLPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGF  
 YSCKYLA VPTS KKKETESA IYIFISDTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCR  
 VTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH  
 LYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWS  
 YPDEKNKRASVRRRIDQSN SHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSF  
 KSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAGKRSYRLSMKVKA FPSPEVVWL  
 KDGLPATEKSARYLTRGYSLIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFKNLTLIV  
 NVK PQIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQPTIKWFWHPCNHNHSE  
 ARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRM AIIIEGKNKMASTLVVADSRIS  
 GIYICIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMPTEGEDLKL SCTV NKFL  
 YRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLQDSGTYA  
 CRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLS DHTVAISSSTTL DCHANGVP

EPQITWFKNNHKKIQQEPGILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVES  
 SAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLTLFIRKMKRSSSEIKTDYLS  
 IIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLKSLGRGAFGKVVQASAFG  
 IKKSPTCRTVAVKMLKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLGACTK  
 QGGPLMVIVEYCKYGNLSNYLKSKRDLFFLNKDAALHMEPKKEKMEPGLEQ  
 GKKPRLDSVTSSSEFASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYSFQ  
 VARGMEFLSSRKCIHRDLAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKG  
 DTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPGVQMDEDF  
 CSRLREGMRMRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQAN  
 VQQDGKDYIPINAILTGNSGFTYSTPAFSEDFFKESISAPKFNSGSSDDVRYVN  
 AFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPMLKRFTWTDSKPKA  
 SLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKIAC  
 CSPPPDYNSVVLYSTPPI

**SEQ ID NO: 171** (Ig樣D2域)

GRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT  
 CEATVNGH

**SEQ ID NO: 172** (Ig樣D3域)

IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRR  
 IDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVH

**SEQ ID NO: 173** (Ig樣D2-D3)

GRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLT  
 CEATVNGHIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKN  
 KRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTS  
 VH

**【0081】** 「特異性結合(specifically binds/secific binding/specifically binding)」或「結合(bind)」係指蛋白質分子以比對其他抗原更大之親和力結合至抗原或抗原內之表位。一般而言，蛋白質分子係以下列平衡解離常數( $K_D$ )結合至抗原或抗原內之表位：約 $1 \times 10^{-7}$  M或更小，例如約 $5 \times 10^{-8}$  M或更小、約 $1 \times 10^{-8}$  M或更小、約 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、約 $1 \times 10^{-10}$  M或更小、約 $1 \times 10^{-11}$  M或更小、或約 $1 \times 10^{-12}$  M或更小，一般以小於其結合至非特異性抗原（例如BSA、酪蛋白）之 $K_D$ 至少一百倍的 $K_D$ 結合。用語「 $K_D$ 」係指解離常數，此常數獲自 $K_d$ 與 $K_a$ 之比率（即 $K_d/K_a$ ），並以莫耳濃度(M)表示。抗體之 $K_D$ 值可使用本揭露所屬技術領域中之方法判定。例如，抗體之 $K_D$ 可藉由使用表面電漿共振(SPR)（諸如使用生物感測器系統例如Biacore®系統）、或使用生物層干涉技術（諸如Octet RED96系統）判定。抗體之 $K_D$ 值愈小，抗體與目標抗原結合之親和力愈高。

**【0082】** 如本文中所使用，「結合至VEGFR1 (binds to VEGFR1)」或「特異性結合至VEGFR1 (specifically binds to VEGFR1)」的抗體係指以 $1 \times 10^{-7}$  M或更小、較佳地 $1 \times 10^{-8}$  M或更小、更佳地 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小之 $K_D$ 結合至VEGFR1（較佳的是人類VEGFR1）的抗體。

【0083】 在一些實施例中，「結合至VEGFR1」或「特異性結合至VEGFR1」之抗體或其抗原結合片段係指以 $1 \times 10^{-7}$  M或更小的 $K_D$ 結合至VEGFR1之抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段以下列之 $K_D$ 結合至特異性結合至人類VEGFR1：較佳的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更佳的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小。

【0084】 本揭露之抗VEGFR1抗體包括全抗體、抗體片段（特異性結合至VEGFR1）、及其抗原結合片段（特異性結合至VEGFR1）。

【0085】 在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體包括全抗體或全長抗體、Fv片段、單鏈scFv片段(scFv)、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、或單鏈抗體。在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體係全抗體或全長抗體。

【0086】 在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體係特異性結合至VEGFR1之抗體片段或抗原結合域。

【0087】 用語「全長抗體(full length antibody)」、「全抗體(whole antibody)」、及「完整抗體(intact antibody)」在本文中可互換使用以指具有類似於天然抗體之結構的抗體。「完整抗體(intact antibody)」包含藉由雙硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)以及其多聚體（例如IgM）。各重鏈包含重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區（包含域CH1、鉸鏈、CH2、及CH3）。每條輕鏈包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。VH區及VL區可進一步細分成散佈於架構區(FR)中的多個高度變異區，其被稱為互補決定區(CDR)。各VH及VL係由三個CDR及四個FR區段構成，按照下列順序從胺基至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及FR4。免疫球蛋白可被分為下列五大

類：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，視重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列而定。IgA及IgG係進一步被細分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可被分為兩種明確不同類型（即kappa ( $\kappa$ )及lambda ( $\lambda$ )) 中之一者，其視其恆定域的胺基酸序列而定。

**【0088】** 如本文中所使用，用語「抗體片段(Antibody fragment)」及「抗原結合片段(antigen binding fragment)」係指完整抗體以外之分子。抗原結合片段可係合成、可酶促獲得、或基因工程改造之多肽，其包括結合抗原之免疫球蛋白之部分，諸如VH、VL、VH及VL、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fd及Fv片段、雙硫鍵穩定化Fv片段(dsFv)、(dsFv)<sub>2</sub>、雙特異性dsFv (dsFv-dsFv')、雙硫鍵穩定化雙鏈抗體(diabody) (ds雙鏈抗體)、單鏈抗體分子(scFv)、單域抗體(single domain antibody, sdab) scFv二聚體（二價雙鏈抗體）、自包含一或多個CDR之抗體之一部分形成之多特異性抗體、駱駝化單域抗體、奈米抗體(nanobody)、域抗體、由一個VH域或一個VL域所組成之域抗體(domain antibody, dAb)、鯊魚可變IgNAR域、駱駝化VH域、VHH域、由模擬抗體之CDR的胺基酸殘基所組成之最小辨識單位(minimal recognition unit)（諸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2、及/或HCDR3、及LCDR1、LCDR2、及/或LCDR3）、結合抗原之替代支架、二價域抗體、多特異性蛋白（包含抗原結合片段或結合至抗原之任何其他抗體片段，但不包含完整抗體結構）。

**【0089】** 「dAb」或「dAb片段(dAb fragment)」係指由VH域構成之抗體片段(Ward et al., Nature 341:544 546 (1989))。

**【0090】** 「Fab」或「Fab片段(Fab fragment)」係指由VH、CH1、VL、及CL域構成之抗體片段。

【0091】 「F(ab')<sub>2</sub>」或「F(ab')<sub>2</sub>片段(F(ab')<sub>2</sub> fragment)」係指含有由鉸鏈區中之雙硫鍵連接的二個Fab片段之抗體片段。

【0092】 「Fd」或「Fd片段(Fd fragment)」係指由VH及CH1域構成之抗體片段。

【0093】 「Fv」或「Fv片段(Fv fragment)」係指由來自抗體之單臂的VH及VL域構成之抗體片段。Fv片段缺乏Fab (CH1及CL) 區之恆定區。Fv片段中之VH及VL係藉由非共價交互作用而保持在一起。

【0094】 抗原結合片段 (諸如VH及VL) 可經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中VH/VL域可進行分子內或分子間配對，以形成單價抗原結合域，諸如單鏈Fv (scFv)或雙鏈抗體。在重組表現系統中，連接子係肽連接子並可包括任何天然存在的胺基酸。可被包括至連接子中之例示性胺基酸係Gly、Ser、Pro、Thr、Glu、Lys、Arg、Ile、Leu、His、及The。連接子應具有適當之長度，以將VH及VL以使彼等相對於彼此形成正確構形之方式連接，使得彼等保留所欲活性，諸如與VEGFR1結合。連接子可係約5至50個胺基酸長。

【0095】 「單鏈Fv (single chain Fv)」或「scFv」係融合蛋白，其包含至少一個包含輕鏈可變區(VL)之抗體片段及至少一個包含重鏈可變區(VH)之抗體片段，其中VL及VH係經由多肽連接子而鄰接地連接，且能夠經表現為單鏈多肽。scFv可具有呈任一順序之VL及VH可變區，例如就多肽之N端及C端而言，scFv可包含VL-連接子-VH或可包含VH-連接子-VL。

【0096】 二價單鏈可變片段(divalent or bivalent single chain variable fragment) (di-scFv, bi-scFv)可經由連接兩個scFv來工程改造。「(scFv)<sub>2</sub>」或「串

聯scFv (tandem scFv)」或「bis-scFv」片段係指一種融合蛋白，其包含兩個輕鏈可變區(VL)及兩個重鏈可變區(VH)，其中兩個VL區及兩個VH區係經由多肽連接子而鄰接地連接，且能夠經表現為單鏈多肽。由肽連接子融合之兩個VL及兩個VH區形成二價分子VL<sub>A</sub>-連接子-VH<sub>A</sub>-連接子-VL<sub>B</sub>-連接子-VH<sub>B</sub>以形成兩個結合部位，能夠同時結合兩個不同抗原或表位。(scFv)<sub>2</sub>可表現為單鏈多肽。

【0097】 本文中所識別的結合VEGFR1之VH及VL域中的任一者可經工程改造為呈VH-連接子-VL或VL-連接子-VH定向之scFv格式。本文中所識別的任何VH及VL域亦可用以產生sc(Fv)<sub>2</sub>結構，諸如VH-連接子-VL-連接子-VL-連接子-VH、VH-連接子-VL-連接子-VH-連接子-VL、VH-連接子-VH-連接子-VL-連接子-VL、VL-連接子-VH-連接子-VH-連接子-VL、VL-連接子-VH-連接子-VL-連接子-VH、或VL-連接子-VL-連接子-VH-連接子-VH。

【0098】 「雙鏈抗體(diabody)」係由兩個鏈形成之二價二聚體，各者含有VH及VL域。鏈內之兩個域藉由連接子分開，該連接子過短以致無法促進鏈內二聚合，導致兩個鏈以頭對尾配置聚合。連接子可係五聚體甘胺酸豐富型連接子(G4S)。

【0099】 「VHH」係指僅由重鏈之抗原結合域構成的單域抗體或奈米抗體。VHH單域抗體缺乏習知Fab區之輕鏈及重鏈之CH1域。在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體包括Fv片段、單鏈scFv片段(scFv)、(scFv)<sub>2</sub>、Fab、F(ab)<sub>2</sub>、雙鏈抗體、VHH、dAb、Fd、Fv、或其他單鏈抗體。

【0100】 本揭露之抗VEGFR1抗體包括特異性結合至VEGFR1之嵌合、人源化、或完整人類抗體。

**【0101】** 「人類抗體(human antibody)」係指經最佳化以在投予至人類對象時具有最小免疫反應之抗體。人類抗體之可變區係衍生自人類免疫球蛋白序列。若人類抗體含有恆定區或恆定區的一部分，則該恆定區亦衍生自人類免疫球蛋白序列。如果該人類抗體的可變區係得自使用人類生殖系免疫球蛋白或重排(rearranged)免疫球蛋白基因的系統，則人類抗體包含「衍生自(derived from)」人源序列的重及輕鏈可變區。此類例示性系統係經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫、及基因轉殖非人類動物（諸如帶有人類免疫球蛋白基因座的小鼠或大鼠）。當相較於人類中表現之免疫球蛋白時，「人類抗體」一般含有胺基酸差異，此係由於用於獲得人類抗體及人類免疫球蛋白基因座之系統之間的差異、引入體細胞突變、或向架構或CDR或兩者中刻意引入取代。

**【0102】** 一般而言，「人類抗體」在胺基酸序列上與由人類生殖系免疫球蛋白或重排免疫球蛋白基因所編碼的胺基酸序列具有至少約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性。在一些情況下，「人類抗體」可能含有自人類架構序列分析導出的共有架構序列，例如Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86中所述，或併入經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫的合成HCDR3，例如Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96及國際專利公開號WO2009/085462中。至少一種CDR係衍生自非人類物種的抗體不包括在「人類抗體」的定義中。

**【0103】** 在其基因體中帶有人體免疫球蛋白(Ig)基因位點之基因轉殖動物（諸如，小鼠、大鼠、或雞）可用於產生結合VEGFR1之抗原結合片段，且係描述於例如美國專利第6,150,584號、國際專利公開號WO1999/45962、國際專

利公開號WO2002/066630、WO2002/43478、WO2002/043478、及WO1990/04036中。可將此動物中之內源性免疫球蛋白基因座破壞或刪除，且可使用同源或非同源重組、使用轉染色體(transchromosome)、或使用袖珍基因(minigene)將至少一個完整或部分人類免疫球蛋白基因座插入動物基因組中。可請諸如Regeneron (World Wide Web: regeneron.com)、Harbour Antibodies (World Wide Web: harbourantibodies.com)、Open Monoclonal Technology, Inc. (OMT) (World Wide Web: omtinc.net)、KyMab (World Wide Web: kymab.com)、Trianni (World Wide Web: trianni.com)、及Ablexis (World Wide Web: ablexis.com)等公司提供針對所選抗原的人類抗體。

**【0104】** 可將藉由將非人類動物免疫產生的結合VEGRF1之抗體或其抗原結合片段人源化。例示性人源化技術（包括人類受體架構選擇）包括CDR移植（美國專利第5,225,539號）、SDR移植（美國專利第6,818,749號）、表面重塑(Resurfacing) (Padlan, (1991) *Mol Immunol* 28:489-499)、特異性決定殘基表面重塑(Specificity Determining Residues Resurfacing)（美國專利公開號2010/0261620）、人類架構適應（美國專利第8,748,356號）、或超人源化（美國專利第7,709,226號）。在此等方法中，親本抗體之CDR或CDR殘基子集被轉移至人類架構上，該人類架構可基於彼等與親本架構的整體同源性、基於CDR長度的相似性、或正則結構(canonical structure)同一性、或其組合來選擇。

**【0105】** 可將人源化抗體結合域進一步最佳化以改善其對所欲抗原之選擇性或親和力，此係由諸如在國際專利公開案WO1090/007861及WO1992/22653中所述之技術藉由併入經修改之架構支撐殘基以保存結合親和力（回復突變

(backmutation) )，或藉由在例如任何CDR引入變異以改善抗原結合域之親和力。

**【0106】** 在一些實施例中，本揭露提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含下列之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、175、9、10、11、及12；
- b. 分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12；
- c. 分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18；
- d. 分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24；
- e. 分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30；
- f. 分別為SEQ ID NO: 71、176、73、74、75、及76；
- g. 分別為SEQ ID NO: 71、72、73、74、75、及76；
- h. 分別為SEQ ID NO: 77、78、79、90、81、及82；
- i. 分別為SEQ ID NO: 83、84、85、86、87、及88；
- j. 分別為SEQ ID NO: 89、90、91、92、93、及94；
- k. 分別為SEQ ID NO: 95、177、97、98、99、及100；
- l. 分別為SEQ ID NO: 95、96、97、98、99、及100；
- m. 分別為SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、及106；
- n. 分別為SEQ ID NO: 107、108、109、110、111、及112；
- o. 分別為SEQ ID NO: 113、114、115、116、117、及118；
- p. 分別為SEQ ID NO: 119、178、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID NO: 124；

- q. 分別為SEQ ID NO: 119、120、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID NO: 124；
- r. 分別為SEQ ID NO: 125、126、127、128、胺基酸序列FNF、及SEQ ID NO: 130；
- s. 分別為SEQ ID NO: 131、132、133、134、胺基酸序列YD、及SEQ ID NO: 136；或
- t. 分別為SEQ ID NO: 137、138、139、140、胺基酸序列FNS、及SEQ ID NO: 142。

**【0107】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 7、175、9、10、11、及12之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0108】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0109】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0110】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0111】 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0112】 在一些實施例中，本揭露提供一種結合VEGFR1之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR1、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0113】 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：SEQ ID NO: 31之重鏈可變區(VH)之重鏈互補決定區(HCDR) 1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO:32之輕鏈可變區(VL)之輕鏈互補決定區(LCDR) 1、LCDR2、及LCDR3；或SEQ ID NO: 33之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 32之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；或SEQ ID NO: 34之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 35之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；或SEQ ID NO: 36之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 37之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；或SEQ ID NO: 38之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 37之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；或SEQ ID NO: 39之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 40之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3。在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH之HCDR1、HCDR2、及HCDR3及SEQ ID NO: 40之VL之LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0114】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. SEQ ID NO: 31之VH及SEQ ID NO: 32之VL；
- b. SEQ ID NO: 33之VH及SEQ ID NO: 32之VL；
- c. SEQ ID NO: 34之VH及SEQ ID NO: 35之VL；
- d. SEQ ID NO: 36之VH及SEQ ID NO: 37之VL；
- e. SEQ ID NO: 38之VH及SEQ ID NO: 37之VL；
- f. SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL；或

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0115】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:31之VH及SEQ ID NO:32之VL。

**【0116】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:33之VH及SEQ ID NO:32之VL。

**【0117】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:34之VH及SEQ ID NO:35之VL。

**【0118】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:36之VH及SEQ ID NO:37之VL。

**【0119】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:38之VH及SEQ ID NO:37之VL。

**【0120】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO:39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0121】** 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 51、52、53、54、55、56、57、58、59、及60。

【0122】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列。

【0123】 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列。

【0124】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列。

【0125】 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列。

【0126】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列。

【0127】 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列。

【0128】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列。

【0129】 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列。

【0130】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列。

【0131】 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

【0132】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. HC包含SEQ ID NO: 51之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列；
- b. HC包含SEQ ID NO: 53之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 52之胺基酸序列；
- c. HC包含SEQ ID NO: 54之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 55之胺基酸序列；
- d. HC包含SEQ ID NO: 56之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列；
- e. HC包含SEQ ID NO: 58之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 57之胺基酸序列；或
- f. HC包含SEQ ID NO: 59之胺基酸序列且LC包含SEQ ID NO: 60之胺基酸序列。

**【0133】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO:7、175、9、10、11、12之HCDR1、HCDR2、

HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 31之VH及SEQ ID NO: 32之VL；及/或

SEQ ID NO: 51之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0134】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、12之HCDR1、HCDR2、HCDR3、  
LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 33之VH及SEQ ID NO: 32之VL；及/或

SEQ ID NO: 53之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0135】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、18之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 34之VH及SEQ ID NO: 35之VL；及/或

SEQ ID NO: 54之HC及SEQ ID NO: 55之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0136】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 36之VH及SEQ ID NO: 37之VL；及/或

SEQ ID NO: 56之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0137】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、24之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 38之VH及SEQ ID NO: 37之VL；及/或

SEQ ID NO: 58之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0138】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、30之HCDR1、HCDR2、  
HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL；及/或

SEQ ID NO: 59之HC及SEQ ID NO: 60之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0139】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 31之VH、SEQ ID NO: 32之VL、

SEQ ID NO: 51之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0140】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 33之VH、SEQ ID NO: 32之VL、

SEQ ID NO: 53之HC及SEQ ID NO: 52之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0141】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 34之VH、SEQ ID NO: 35之VL、

SEQ ID NO: 54之HC及SEQ ID NO: 55之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0142】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 36之VH、SEQ ID NO: 37之VL、

SEQ ID NO: 56之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0143】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 38之VH、SEQ ID NO: 37之VL、

SEQ ID NO: 58之HC及SEQ ID NO: 57之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0144】** 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 39之VH、SEQ ID NO: 40之VL、

SEQ ID NO: 59之HC及SEQ ID NO: 60之LC；

且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

【0145】 在一些實施例中，經單離抗體或其經單離抗原結合片段係全長抗體。在一些實施例中，經單離抗體或其經單離抗原結合域係抗體片段或抗原結合片段

### 具有保守性取代之同源抗體及其抗原結合片段

【0146】 該抗體或其抗原結合片段之衍生物、同源抗原結合域、功能上等效物、或變體亦係本揭露之物。本揭露之抗體亦包括結合VEGFR1之所揭示之抗體或其抗原結合片段之同源抗體、同源抗原結合域、功能上等效物、或變體，其包括胺基酸序列與本揭露之抗體之可變域或高度可變域之胺基酸序列實質上相同之多肽、或具有保守性取代之多肽。本揭露之同源抗體及抗原結合域、功能上等效物或變體與結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段之序列具有充分同源性，而在功能上類似於未經修飾抗VEGFR1抗體，以保留與VEGFR1的結合或保留未經修飾抗體的至少一種活性。

【0147】 用語「抗體衍生物(antibody derivative)」、「同源抗原結合域(homologous antigen binding domain)」、「功能上等效物(functional equivalent)」、或「變體(variant)」係指包含下列之抗體：一或多個突變、取代、缺失、及/或添加一或多個胺基酸殘基。此類添加、取代、或缺失可位於分子中之任何位置處。在數個胺基酸已有添加、取代、或缺失的情況下，可考慮任何組合之添加、取代、或缺失（只要所得抗體至少仍具有本發明抗體的有利性質）。

【0148】 本揭露之序列可包含與上述序列具有至少80%同一性或同源性的胺基酸序列。在一些實施例中，與本揭露之結合VEGFR1之抗原結合域的序

列同一性可係約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%。結合至VEGFR1之抗原結合域之變體在結合VEGFR1之抗原結合域中包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、或29個胺基酸取代，其係在本揭露之範疇內只要當相較於親本抗原結合域時該等變體保留或具有改善之功能性質。結合VEGFR1之抗原結合域之功能上等效物或變體包括一或多個胺基酸殘基之一或多處缺失及/或添加。此類添加、取代、或缺失可位於分子中之任何位置處。在數個胺基酸已有添加、取代、或缺失的情況下，可考慮任何組合之添加、取代、或缺失（只要所得抗體至少仍具有本發明抗體之有利性質）。

**【0149】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:31之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:32之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0150】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:33之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:32之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0151】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:34之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:35之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0152】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:36之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:37之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0153】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:38之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:37之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0154】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH、及與SEQ ID NO:40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0155】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0156】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0157】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:39之VH及與SEQ ID NO:40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的VL。

**【0158】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少95%同一的VH及與SEQ ID NO:40之VL至少95%同一的VL。

**【0159】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少95%同一的VH及與SEQ ID NO:40之VL至少99%同一的VL。

**【0160】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少99%同一的VH及與SEQ ID NO:40之VL至少99%同一的VL。

**【0161】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:39之VH至少99%同一的VH及與SEQ ID NO:40之VL至少95%同一的VL。

**【0162】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0163】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該

抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0164】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 40之VL，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0165】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 39之VH；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0166】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少95%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0167】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少95%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0168】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少99%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0169】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少99%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0170】** 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列，且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。。

**【0171】** 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1。

**【0172】** 在一些實施例中，本申請案之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈(HC)，其具有與SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 58、或SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列；及輕鏈

(LC)，其具有與SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 57、或SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列。

**【0173】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0174】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的HC及SEQ ID NO:60之LC。

**【0175】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含SEQ ID NO:59之HC及與SEQ ID NO:60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的LC。

**【0176】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:59之HC至少95%同一的HC及與SEQ ID NO:60之LC至少95%同一的LC。

**【0177】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:59之HC至少95%同一的HC及與SEQ ID NO:60之LC至少99%同一的LC。

**【0178】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:59之HC至少99%同一的HC及與SEQ ID NO:60之LC至少99%同一的LC。

**【0179】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO:59之HC至少99%同一的HC及與SEQ ID NO:60之LC至少95%同一的LC。

**【0180】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0181】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 60之LC，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0182】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：SEQ ID NO: 59之HC；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

**【0183】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同

一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0184】 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0185】 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0186】 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3。

【0187】 本揭露亦提供一種經單離抗體，其包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

【0188】 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少

99%) 同一；及SEQ ID NO: 60之LC，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0189】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：SEQ ID NO: 59之HC；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0190】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0191】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0192】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0193】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

**【0194】** 在二或更多個核酸或多肽序列（例如，抗VEGFR1抗體及編碼其之多核苷酸）之上下文中，用語「同一(identical)」或「同一性(identity)」百分比係指當進行比較及比對以達最大對應性時，如使用下列序列比較演算法之一者或藉由目視檢查測量，二或更多個序列或子序列係相同的、或具有指定百分比的相同胺基酸殘基或核苷酸。就參考多肽而言的胺基酸序列同一性百分比(%)係定義為與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的給定序列中之胺基酸殘基百分比。兩個序列間之同一性百分比(%)係該等序列所共有之相同位置數目的函數（即同一性% = 相同位置數目/總位置數目x 100），並且將需要引入以最佳比對這兩個序列之缺口(gap)數目及各缺口長度納入考慮。兩個胺基酸序列之間的同一性百分比，可使用所屬技術領域中之知識內的各種演算法來判定（使用公開可得軟體，諸如BLAS、BLAST-2、ALIGN）。Megalix (DNASTAR)或GAP程式（用於GCG軟體套件）。

**【0195】** 例如當二個肽只有保守性取代之差異時，多肽一般係實質上與第二多肽同一。本揭露之抗體亦包括已藉由直接突變改善結合特徵、功能或物理性質者。在一些實施例中，結合VEGFR1之變體抗原結合域在任何CDR區中包含一或二個保守性取代，同時保留結合VEGFR1之親本抗原結合片段的所欲功能性質。

**【0196】** 「保守性修飾(conservative modification)」係指不會顯著影響或改變含有胺基酸修飾之抗體之結合特性的胺基酸修飾。保守性修飾包括胺基酸取代、添加、及缺失。保守胺基酸取代為胺基酸被具有相似側鏈之胺基酸殘基置換的取代。具有相似側鏈之胺基酸殘基的家族已有明確界定，且包括具有以下者之胺基酸：酸性側鏈（如天冬胺酸、麩胺酸）、鹼性側鏈（如離胺酸、精

胺酸、組胺酸)、非極性側鏈(如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸)、不帶電極性側鏈(如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、色胺酸)、芳族側鏈(如苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸、酪胺酸)、脂族側鏈(如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸)、醯胺(如天冬醯胺酸、麩醯胺酸)、 $\beta$ 分支側鏈(如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)、及含硫側鏈(半胱胺酸、甲硫胺酸)。此外,多肽中的任何天然殘基亦可經丙胺酸取代,如先前已針對丙胺酸掃描式突變誘發(alanine scanning mutagenesis)所描述者(MacLennan *et al.*, (1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55--67; Sasaki *et al.*, (1988) *Adv Biophys* 35:1-24)。本發明之抗體的胺基酸取代可藉由已知方法進行,例如藉由PCR誘變(美國專利第4,683,195號)。替代地,可產生變體庫,例如使用隨機(NNK)或非隨機密碼子(例如DVK密碼子),其編碼11種胺基酸(Ala、Cys、Asp、Glu、Gly、Lys、Asn、Arg、Ser、Tyr、Trp)。所得變體可使用本文所述之檢定來測試其特性。

## 物種交叉反應性

**【0197】** 在一些實施例中,抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合人類、小鼠、大鼠、及食蟹獼猴VEGFR1。在一些實施例中,本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段係能夠結合人類、小鼠、大鼠、及食蟹獼猴VEGFR1之物種交叉反應性抗體,其具有類似親和力(提供顯著值於本文所揭示之抗VEGFR1抗體)。

**【0198】** 在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類及小鼠VEGFR1。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類及大鼠VEGFR1。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、及大鼠VEGFR1。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、及食蟹獼猴VEGFR1。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類、大鼠、及食蟹獼猴VEGFR1。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段結合至人類VEGFR1。

**【0199】** 一種用以定量抗體之物種交叉性程度的方式係以其對一種物種之抗原相較於另一種物種之抗原的親和力之倍數差異，例如對人類VEGFR1之於小鼠VEGFR1、之於大鼠VEGFR1、或之於食蟹獼猴VEGFR1的親和力之倍數差異。可將親和力以 $K_D$ 定量，其係指抗體抗原反應的平衡解離常數，如SPR所判定（如本文別處所述）。一種物種交叉反應性抗VEGFR1抗體結合人類與小鼠VEGFR1、人類與大鼠VEGFR1、或人類與食蟹獼猴VEGFR1的親和力可具有下列之倍數差異：500倍或更少、250倍或更少、100倍或更少、50倍或更低、25倍或更少、10倍或更少、或5倍或更少。用另一種方式說，結合人類VEGFR1之 $K_D$ 可在與小鼠、大鼠或食蟹獼猴VEGFR1結合之 $K_D$ 的500倍、250倍、100倍、50倍、25倍、10倍、或5倍內。在一些實施例中，結合人類VEGFR1之抗體可結合至小鼠、大鼠、或食蟹獼猴，其親和力不弱於500倍（弱於對人類的親和力），例如其親和力不比對人類VEGFR1之親和力弱500倍、250倍、100倍、50倍、25倍、10倍、或5倍。在一些實施例中，結合人類VEGFR1之抗體可結合至小鼠、大鼠、或食蟹獼猴VEGFR1，其親和力不強於500倍（強於對人類的親和力），例如其親和力不比對人類VEGFR1之親和力強500倍、250倍、100倍、

50倍、25倍、10倍、或5倍。若結合兩種不同物種之抗原的 $K_D$ 符合臨限值（例如，若結合人類VEGFR1之 $K_D$ 與結合小鼠、大鼠、或食蟹獼猴VEGFR1的 $K_D$ 係10 nM或更小、5 nM或更小、1 nM或更小），則抗體亦可視為具交叉反應性。 $K_D$ 可係10 nM或更小、5 nM或更小、2 nM或更小、或1 nM或更小。 $K_D$ 可係0.9 nM或更小、0.8 nM或更小、0.7 nM或更小、0.6 nM或更小、0.5 nM或更小、0.4 nM或更小、0.3 nM或更小、0.2 nM或更小、或0.1 nM或更小、0.01 nM或更小、0.001 nM或更小。

**【0200】** 結合人類VEGFR1與小鼠、大鼠、或食蟹獼猴VEGFR1的替代交叉反應性指標係抗體阻斷配體與VEGFR1結合（VEGFA結合或PIGF結合）的能力。一種物種交叉反應性抗VEGFR1抗體可具有阻斷對人類VEGFR1之VEGFA結合或PIGF結合之 $IC_{50}$ ，其係在阻斷對小鼠、大鼠、或食蟹獼猴之VEGFA結合或PIGF結合之 $IC_{50}$ 的25倍、20倍、15倍、10倍、或5倍之內。作為另一種替代者，交叉物種反應性抗體可具有下列之能力：調節動物中循環或組織VEGFA或循環或組織PIGF水平，例如結合人類VEGFR1之抗體可調節小鼠、大鼠、及/或食蟹獼猴中循環或組織VEGFA或PIGF水平。

**【0201】** 交叉物種反應性抗體能夠進行跨數種物種的轉譯研究，而可協助在所建立的臨床前疾病模式中展示功效與藥效動力學性質，研發期中不需要替代抗體。較早期所報告之抗VEGFR1抗體具人類或小鼠特異性，並顯示交叉物種反應性不良。

**【0202】** 產生具物種交叉反應性的單株抗體，且該等單株抗體結合在人類與其他物種之間為保守的表位，其具有挑戰性。本揭露之交叉物種反應性抗VEGFR1抗體係透過獨特免疫方法產生，該方法包含：(1)選擇人類及小鼠兩者

VEGFR1抗原，其包含VEGFR1 D2及D3域；(2)選擇雞，即種系發生學(phylogenetically)遙遠免疫物種；(3)在人類VEGFR1 D2-D3與小鼠VEGFR1 D2-D3之間交替的免疫追加；及(4)仔細監測並選擇顯示對人類及小鼠兩者VEGFR1的反應性之血清效價。

**【0203】** 在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體能夠結合至人類VEGFR1 (Uniprot登錄號P17948) 之胺基酸殘基130至331之序列內表位。在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體辨識並結合至SEQ ID NO: 173內之表位。在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體辨識並結合至SEQ ID NO: 4內之表位。

**【0204】** 在一些實施例中，抗VEGFR1抗體結合至SEQ ID NO: 143 (FPLDTL)及SEQ ID NO: 144 (EIGL)所提出之VEGFR1上表位。在一些實施例中，抗VEGFR1抗體結合至SEQ ID NO: 144所提出之VEGFR1上表位。

**【0205】** 在一些實施例中，經單離抗體或其抗原結合片段特異性結合至人類VEGFR1並能夠特異性結合至選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少一種非人類物種的VEGFR1。在某些實施例中，本申請案之經單離抗體或其抗原結合片段係以下列特異性結合至人類VEGFR1、小鼠VEGFR1、及食蟹獼猴VEGFR1：如使用表面電漿共振(SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

**【0206】** 「表位(epitope)」係指與抗體特異性結合的抗原部分。表位一般由分子部分（諸如胺基酸或多醣側鏈）之化學活性（諸如極性、非極性或疏水性）表面分群(grouping)所組成，並且可具有特定三維結構特徵以及特定電荷

特徵。表位可包含形成構形空間單元之鄰接(contiguous)及/或不鄰接(discontiguous)胺基酸。關於不鄰接表位，來自抗原線性序列之相異部分的胺基酸會透過蛋白質分子的摺疊而在3維空間中緊密靠近。

**【0207】** 「互補位(paratope)」係指與抗原特異性結合的抗體部分。互補位本質上可係線性的，或可係不連續的，其係藉由抗體的非連續胺基酸之間的空間關係而不是線性系胺基酸形成。「輕鏈互補位(light chain paratope)」及「重鏈互補位(heavy chain paratope)」，或者「輕鏈互補位胺基酸殘基(light chain paratope amino acid residue)」及「重鏈互補位胺基酸殘基(heavy chain paratope amino acid residue)」係分別指與抗原接觸的抗體輕鏈殘基及重鏈殘基，或者大致上，「抗體互補位殘基(antibody paratope residue)」係指與抗原接觸的抗體胺基酸。

**【0208】** 抗體結合之hVEGFR1內之殘基的判定，可藉由所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何技術來判定。在一些實施例中，抗體結合之hVEGFR1內之殘基係藉由H/D交換檢定來判定。在H/D交換檢定中，將重組表現之hVEGFR1在抗體存在或不存在下於氘化水中培養預定時間，導致在可交換的氫原子處（未受抗體保護）摻入氘，隨後以蛋白酶消化蛋白質並使用LC-MS分析肽片段。H/D交換檢定可使用已知規程執行。在一些實施例中，H/D交換混合物係藉由添加淬熄緩衝劑（例如，8 M尿素、1M TCEP，pH 3.0）淬熄，之後在室溫下使其通過經平衡固定化之胃蛋白酶/FPXIII管柱（例如，600  $\mu$ L/min）。然後，將胃蛋白酶片段裝載至逆相捕捉管柱(trap column)（例如，在600  $\mu$ L/min下）上並使其去鹽（例如，以600  $\mu$ L進行1 min）、分離（例如，在C18管柱上），並藉由質譜法（例如，使用LTQ™ Orbitrap Fusion Lumos質譜

儀(Thermo Fisher Scientific)及275°C之毛細溫度，解析度150,000，及質量範圍(m/z) 300-1,800) 分析。

### 阻斷VEGFA與VEGFR1結合之抗體

【0209】 在一些實施例中，本揭露之抗VEGFR1抗體能夠辨識並結合至VEGFR1之D2-D3域中之表位，且預防血管內皮生長因子A (VEGFA)的結合。

【0210】 在腎臟中，由腎絲球足細胞(podocyte)及腎小管上皮細胞製造的VEGFA基本上係用以維持腎絲球完整性、腎臟微細血管、及功能。在條件型或誘導型VEGFA剔除(KO)小鼠中觀察到的重度表現型，有顯示VEGFA在腎臟發展、結構及功能上的關鍵角色。在慢性腎病(CKD)患者中，患者腎臟活體組織切片的mRNA微陣列分析顯示VEGFA表現降低，且腎絲球及腎小管間質的VEGFA表現水平係與eGFR、蛋白尿、或血管稀疏相關 (Bortoloso、Del Prete等人2004；Martini、Nair等人2014；Pan、Jiang等人2018)。VEGFA透過兩種內皮限制受體作用：1)主要傳訊受體VEGFR2；及2)誘餌受體VEGFR1，其以高了10倍的結合親和力自VEGFR2螯合VEGFA，但具有微弱或無法偵測到的酪胺酸激酶活性(TK)。本揭露之抗VEGFR1旨在藉由阻斷誘餌受體VEGFR1的VEGFA螯合，來恢復腎臟中降低的VEGFA水平與VEGFA活性。本揭露之抗VEGFR1抗體將阻斷VEGFA螯合並增加局部VEGFA可用性，繼而實現內皮保護、腎絲球過濾障壁(GFB)的維持、及腎功能恢復。

### 接合與Fc工程改造

**【0211】** 除了上文所述之修飾外，本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段以及其功能上等效物可接合至其他抗體、蛋白質、抗原結合片段、或替代支架。

**【0212】** 本揭露之抗VEGFR1抗體、其抗原結合片段、及功能上等效物可接合至半衰期延長部分。例示性半衰期延長部份係白蛋白、白蛋白變體、結合白蛋白之蛋白質及/或域、轉鐵蛋白及其片段及類似物、免疫球蛋白(Ig)或其片段(諸如Fc區)。前述半衰期延長部份之胺基酸序列係已知的。可接合至本揭露之抗VEGFR1抗體、其抗原結合片段、及功能上等效物的額外半衰期延長部分包括聚乙二醇(PEG)分子(諸如PEG5000或PEG20,000)、不同鏈長之脂肪酸及脂肪酸酯(例如月桂酸酯、肉豆蔻酸酯、硬脂酸酯、花生酸酯(arachidate)、二十二酸酯、油酸酯、花生四烯酸酯(arachidonate)、辛二酸(octanedioic acid)、十四烷二酸(tetradecanedioic acid)、十八烷二酸(octadecanedioic acid)、二十二烷二酸(docosanedioic acid)、及類似者)、聚離胺酸、辛烷、或具有所欲性質之碳水化合物(葡聚糖、纖維素、寡醣、或多醣)。此等部分可與本揭露之抗體或抗原結合片段直接融合，且可藉由標準選殖及表現技術產生。替代地，可使用熟知的化學偶合方法，將該等部分附接至重組產生的本揭露之抗體或抗原結合片段。

**【0213】** 例如，聚乙二醇基(pegyl)部分可藉由下列方式接合至結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段：將半胱胺酸殘基併入結合VEGFR1之抗體或抗原結合片段的C端或者將半胱胺酸工程改造至背向VEGFR1結合位點的殘基位置並使用熟知方法將聚乙二醇基附接至該半胱胺酸。

**【0214】** 在一些實施例中，半衰期延長部份係白蛋白。

- 【0215】 在一些實施例中，半衰期延長部份係白蛋白結合域。
- 【0216】 在一些實施例中，半衰期延長部份係轉鐵蛋白。
- 【0217】 在一些實施例中，半衰期延長部份係聚乙二醇。
- 【0218】 在一些實施例中，接合進一步包括但不限於與可偵測受體分子的接合。
- 【0219】 在一些實施例中，半衰期延長部分係Ig恆定區或Ig恆定區之片段。
- 【0220】 在一些實施例中，半衰期延長部分係Ig。
- 【0221】 在一些實施例中，半衰期延長部分係Ig之片段。
- 【0222】 在一些實施例中，半衰期延長部份係Ig恆定區。
- 【0223】 在一些實施例中，半衰期延長部份係Ig恆定區之片段。
- 【0224】 在一些實施例中，半衰期延長部份係Fc區。
- 【0225】 Ig恆定區或Ig恆定區之片段（諸如存在於本揭露之抗體或其抗原結合片段中的Fc區）可係任何同種異型(allotype)或同型(isotype)（即IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA、及IgE）。
- 【0226】 在一些實施例中，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG1同型。
- 【0227】 在一些實施例中，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG2同型。
- 【0228】 在一些實施例中，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG3同型。
- 【0229】 在一些實施例中，Ig恆定區或Ig恆定區之片段係IgG4同型。
- 【0230】 預期同種異型對於Ig恆定區之性質沒有影響，諸如結合或Fc介導之效應功能。治療性蛋白質（包含Ig恆定區或其片段）之免疫原性係與輸注反應之風險增加及治療反應之持續時間減少相關聯(Baert *et al.*, (2003) *N Engl J*

*Med* 348:602-08)。治療性蛋白質（包含Ig恆定區或其片段）在宿主中誘導免疫反應的程度可部分地由該Ig恆定區之同種異型決定(Stickler *et al.*, (2011) *Genes and Immunity* 12:213-21)。Ig恆定區同種異型係與抗體恆定區序列中之特定位置處的胺基酸序列變異相關。

**【0231】** 本揭露之抗體或其抗原結合片段及其功能上等效物可接合至Ig恆定區或Ig恆定區之片段，以調節抗體或抗原結合片段效應功能，諸如ADCC、ADCP及/或ADCP及/或藥物動力學性質。這可藉由將（多個）突變引入Fc中來達成，該（等）突變調節突變Fc與活化性FcγR（FcγRI、FcγRIIa、FcγRIII）、抑制性FcγRIIb、及/或FcRn之結合。

**【0232】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係接合至：Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其在該Ig恆定區或該Ig恆定區之該片段中包含至少一個突變。

**【0233】** 在一些實施例中，至少一個突變係在Fc區中。

**【0234】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係接合至Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其在Fc區中包含至少一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、或十五個突變。

**【0235】** 新生兒Fc受體(neonatal Fc receptor, FcRn)在IgG的細胞運輸與血清半衰期中扮演中心角色。在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係接合至：Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其在Fc區中包含至少一個突變，其調節該抗體或抗原結合片段與FcRn的結合，並調節該抗體或抗原結合片段的半衰期。

**【0236】** 在一個實施例中，Ig恆定區或Ig恆定區之片段包含調節經單離抗體或其抗原結合片段之半衰期的至少一個突變。

**【0237】** 可經突變以調節半衰期（例如，與FcRn之結合）之Fc位置包括位置250、252、253、254、256、257、307、376、380、428、434、及435。可單獨或組合進行之例示性突變為突變T250Q、M252Y、I253A、S254T、T256E、P257I、T307A、D376V、E380A、M428L、H433K、N434S、N434A、N434H、N434F、H435A、及H435R。可進行以增加半衰期的例示性單個或組合突變係突變M428L/N434S、M252Y/S254T/T256E、T250Q/M428L、N434A、及T307A/E380A/N434A。在一些實施例中，調節本揭露之抗體或其抗原結合片段以及其功能上等效物之半衰期的至少一個突變係選自由下列所組成之群組：H435A、P257I/N434H、D376V/N434H、M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、T308P/N434A、及H435R，其中殘基編號係根據EU索引。

**【0238】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係接合至：Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其包含M252Y/S254T/T256E突變。

**【0239】** 在一些實施例中，本揭露之抗體或抗原結合片段以及其功能上等效物係接合至：Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其在Fc區中包含至少一個突變，其減少蛋白質與活化性Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)之結合及/或降低Fc效應功能（諸如C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)或吞噬作用(ADCP)）。

**【0240】** 可經突變以減少蛋白質與活化性Fc $\gamma$ R之結合且因而降低效應功能之Fc位置包括位置214、233、234、235、236、237、238、265、267、268、270、295、297、309、327、328、329、330、331、及365。可單獨或組合進行

之例示性突變為IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中之突變K214T、E233P、L234V、L234A、G236缺失、V234A、F234A、L235A、G237A、P238A、P238S、D265A、S267E、H268A、H268Q、Q268A、N297A、A327Q、P329A、D270A、Q295A、V309L、A327S、L328F、A330S、及P331S。導致具有降低之ADCC之蛋白質的例示性組合突變為下列突變：IgG1上之L234A/L235A、IgG1上之L234A/L235A/D265S、IgG2上之V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S、IgG4上之F234A/L235A、IgG4上之S228P/F234A/L235A、所有Ig同型上之N297A、IgG2上之V234A/G237A、IgG1上之K214T/E233P/L234V/L235A/G236缺失/A327G/P331A/D365E/L358M、IgG2上之H268Q/V309L/A330S/P331S、IgG1上之S267E/L328F、IgG1上之L234F/L235E/D265A、IgG1上之L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S、IgG4上之S228P/F234A/L235A/G237A/P238S、及IgG4上之S228P/F234A/L235A/G236缺失/G237A/P238S。亦可使用混成的IgG2/4 Fc域，諸如具有來自IgG2的殘基117至260及來自IgG4的殘基261至447的Fc。

**【0241】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係接合至IgG1重鏈恆定區或IgG1重鏈恆定區之片段。在一些實施例中，IgG1重鏈恆定區包含導致抗體與FcγR之結合減少的至少一個突變。在一些實施例中，導致抗體與FcγR之結合減少的至少一個突變係選自由下列所組成之群組：

F234A/L235A、L234A/L235A、L234A/L235A/D265S、V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S、F234A/L235A、S228P/F234A/L235A、N297A、V234A/G237A、K214T/E233P/L234V/L235A/G236-缺失

/A327G/P331A/D365E/L358M、H268Q/V309L/A330S/P331S、S267E/L328F、L234F/L235E/D265A、L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S、S228P/F234A/L235A/G237A/P238S、及S228P/F234A/L235A/G236-缺失/G237A/P238S，其中殘基編號係根據EU索引。在一些實施例中，第一Ig恆定區或第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。在一些實施例中，Fc $\gamma$ R係Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA、Fc $\gamma$ RIIB、或Fc $\gamma$ RIII、或其任何組合。

**【0242】** 在一些實施例中，本揭露之抗體或抗原結合片段以及其功能上等效物係接合至：Ig恆定區或Ig恆定區之片段，其在Fc區中包含至少一個突變，其增強蛋白質與Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)之結合及/或增強Fc效應功能（諸如C1q結合、補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)及/或吞噬作用(ADCP)）。

**【0243】** 可經突變以增加蛋白質與活化性Fc $\gamma$ R之結合及/或增強Fc效應功能之Fc位置包括位置236、239、243、256、290、292、298、300、305、312、326、330、332、333、334、345、360、339、378、396、或430（殘基編號根據EU索引）。可單獨或組合進行的例示性突變係G236A、S239D、F243L、T256A、K290A、R292P、S298A、Y300L、V305L、K326A、A330K、I332E、E333A、K334A、A339T、及P396L。導致具有增加的ADCC或ADCP之蛋白質的例示性組合突變係S239D/I332E、S298A/E333A/K334A、F243L/R292P/Y300L、F243L/R292P/Y300L/P396L、F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L、及G236A/S239D/I332E。

【0244】 可經突變以增強CDC之Fc位置包括位置267、268、324、326、333、345、及430。可單獨或組合進行的例示性突變係S267E、F1268F、S324T、K326A、K326W、E333A、E345K、E345Q、E345R、E345Y、E430S、E430F、及E430T。導致具有增加的CDC之蛋白質的例示性組合突變係K326A/E333A、K326W/E333A、H268F/S324T、S267E/H268F、S267E/S324T、及S267E/H268F/S324T。

【0245】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

【0246】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

【0247】 在一些實施例中，結合至VEGFR1之抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少

80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0248】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0249】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 40之VL，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1

(例如IgG1 $\lambda$ )，可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0250】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 39之VH；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0251】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少95%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0252】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少95%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0253】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少99%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0254】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：VH，其係與SEQ ID NO: 39之VH至少99%同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 40之VL至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、

及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0255】** 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列，且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0256】** 在一些實施例中，本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含與SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；且其中該抗體或其抗原結合片段結合VEGFR1，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0257】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：  
HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：  
L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0258】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 60之LC，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：  
L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0259】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 59之HC；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：  
L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0260】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0261】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0262】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0263】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0264】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0265】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 60之LC，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1

(例如IgG1 $\lambda$ )，可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0266】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 59之HC；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0267】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0268】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0269】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0270】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、

及LCDR3，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：  
L234A\_L235A\_D265S。

**【0271】** 本揭露亦提供一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：  
L234A\_L235A\_D265S。

**【0272】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一；及SEQ ID NO: 60之LC，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：

L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0273】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 59之HC；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：

L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0274】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ ），可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0275】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少95%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如

IgG1 $\lambda$ )，可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0276】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少99%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ )，可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

**【0277】** 在一些實施例中，結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段包含：HC，其係與SEQ ID NO: 59之HC至少99%同一；及LC，其係與SEQ ID NO: 60之LC至少95%同一，其中該抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL，且其中該抗體或抗原結合片段係IgG1（例如IgG1 $\lambda$ )，可任選地其中第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及/或第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S，諸如其中該第一Ig恆定區或該第一Ig恆定區之片段及第二Ig恆定區或該第二Ig恆定區之片段包含下列突變：L234A\_L235A\_D265S。

## 多核苷酸

【0278】 亦提供編碼本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段以及其功能上等效物之多核苷酸。本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼本揭露之任何抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段。

【0279】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 31之VH。

【0280】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 33之VH。

【0281】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 34之VH。

【0282】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 36之VH。

【0283】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 38之VH。

【0284】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 39之VH。

【0285】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 32之VL。

【0286】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 35之VL。

【0287】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼SEQ ID NO: 37之VL。

【0288】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 40之VL。

【0289】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 51之VL。

【0290】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 53之VL。

【0291】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 54之VL。

【0292】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 56之VL。

【0293】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 58之VL。

【0294】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 59之VL。

【0295】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 52之VL。

【0296】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 55之VL。

【0297】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 57之VL。

【0298】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其編碼 SEQ ID NO: 60之VL。

【0299】 在一些實施例中，本揭露提供經單離多核苷酸序列，其編碼 SEQ ID NO: 59及60之多肽序列。

【0300】 在一些實施例中，本揭露提供下列之經單離多核苷酸：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、64、65、66、67、68、69、或70。

【0301】 在一些實施例中，本揭露提供一種經單離多核苷酸，其包含與下列之多核苷酸序列至少80%（諸如至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的多核苷酸：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、64、65、66、67、68、69、或70。

【0302】 本揭露之編碼抗VEGFR1抗體或抗原結合片段之多核苷酸包括具有符合下列條件之核酸序列的多核苷酸：與本揭露之多核苷酸之核酸續序列實質上相同。「實質上相同(substantially the same)」核酸序列在本文中係定義為當兩個序列進行比對時，與另一個核酸序列具有至少80%同一性的序列。若第一核酸編碼之多肽與第二核酸編碼之多肽具有免疫交叉反應性，則兩個核酸序列係實質上同一。二個核酸序列係實質上同一的另一個指示在於二個分子在嚴謹條件下彼此雜交。

【0303】 經修飾核苷酸可用來產生本揭露之多核苷酸。例示性經修飾核苷酸係5-氟尿嘧啶、5-溴尿嘧啶、5-氯尿嘧啶、5-碘尿嘧啶、次黃嘌呤、黃嘌呤、4-乙醯基胞嘧啶、5-(羧基羥基甲基)尿嘧啶、羧基甲基胺基甲基-2-硫尿苷、5-羧基甲基胺基甲基尿嘧啶、二氫尿嘧啶、N<sup>6</sup>-取代腺嘌呤、7-甲基鳥嘌呤、5-甲基胺基甲基尿嘧啶、5-甲氧基胺基甲基-2-硫尿嘧啶、β-D-甘露糖基Q核苷(beta-D-mannosylqueosine)、5"-甲氧基羧基甲基尿嘧啶、5-甲氧基尿嘧啶、

2-甲基硫-N<sup>6</sup>-異戊烯基腺嘌呤、尿嘧啶-5-氧化乙酸(v)、懷丁氧苷(wybutoxosine)、偽尿嘧啶、Q核苷、β-D-半乳糖基Q核苷(beta-D-galactosylqueosine)、肌苷(inosine)、N<sup>6</sup>-異戊烯基腺嘌呤、1-甲基鳥嘌呤、1-甲基肌苷、2,2-二甲基鳥嘌呤、2-甲基腺嘌呤、2-甲基鳥嘌呤、3-甲基胞嘧啶、5-甲基胞嘧啶、2-硫胞嘧啶、5-甲基-2-硫尿嘧啶、2-硫尿嘧啶、4-硫尿嘧啶、5-甲基尿嘧啶、尿嘧啶-5-氧化乙酸甲基酯、3-(3-胺基-3-N-2-羧基丙基)尿嘧啶、及2,6-二胺基嘌呤。

### 包含編碼抗VEGFR1抗體之多核苷酸的載體

**【0304】** 亦提供載體，其包含編碼本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段的DNA。可使用所揭示之載體，例如來產生任何上文所揭示之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段。編碼本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段之多核苷酸可使用標準分子生物學方法併入載體中。

**【0305】** 在一些實施例中，本揭露提供一種表現載體，其包含本發明之多核苷酸。此類載體可係質體載體、病毒載體、用於桿狀病毒表現之載體、基於轉位子(transposon)之載體、或者任何其他適用於以任何手段將本發明之合成多核苷酸引入至給定生物或遺傳背景中的載體。本揭露之載體可係表現載體，其用於原核及真核系統中有效率的、本揭露之VEGFR1抗體多肽合成及VEGFR1抗體多肽表現，該等原核及真核系統包括但不限於酵母菌及哺乳動物細胞培養物。

**【0306】** 可使用的例示性載體係細菌的：pBs、phagescript、PsiX174、pBluescript SK、pBs KS、pNH8a、pNH16a、pNH18a、pNH46a (Stratagene, La

Jolla, Calif., USA) ; pTrc99A、pKK223-3、pKK233-3、pDR540、及pRIT5 (Pharmacia, Uppsala, Sweden)。真核的：pWLneo、pSV2cat、pOG44、PXR1、pSG (Stratagene) pSVK3、pBPV、pMSG及pSVL (Pharmacia)、pEE6.4 (Lonza)及pEE12.4 (Lonza)。額外載體包括pUC系列(Fermentas Life Sciences, Glen Burnie, Md.)、pBluescript系列(Stratagene, LaJolla, Calif.)、pET系列(Novagen, Madison, Wis.)、pGEX系列(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden)、及pEX系列(Clontech, Palo Alto, Calif.)。可使用噬菌體載體，諸如λGT10、λGT11、λEMBL4、及λNM1149、λZapII (Stratagene)。例示性植物表現載體包括pBI01、pBI01.2、pBI121、pBI101.3、及pBIN19 (Clontech)。例示性動物表現載體包括pEUK-C1、pMAM、及pMAMneo (Clontech)。表現載體可係病毒載體，例如反轉錄病毒載體，例如γ反轉錄病毒載體。

**【0307】** 本揭露之載體可含有啟動子及增強子序列。編碼本揭露之VEGFR1結合蛋白質的多核苷酸可與（多個）表現載體中之控制序列可操作地連接，以確保VEGFR1結合蛋白質的表現。此類調節元件可包括轉錄啟動子、編碼合適mRNA核糖體結合部位之序列、及控制轉錄及轉譯之終止的序列。表現載體亦可包括一或多種非轉錄元件，諸如複製起源、連接至待表現基因之合適啟動子及增強子、其他5'或3'側翼(flanking)非轉錄序列、5'或3'非轉譯序列（諸如必要的核糖體結合位點）、多腺核苷酸化位點、剪切供體及受體位點、或轉錄終止序列。亦可併入賦予在宿主中複製之能力的複製起源。

**【0308】** 本揭露之載體亦可含有一或多個內部核糖體進入位點(IRES)。將IRES序列納入融合載體中可有利於增強一些蛋白質之表現。在一些實施例中，載體系統將包括一或多個多腺核苷酸化位點（例如SV40），其可在任何前

述核酸序列之上游或下游。載體組分可相鄰地連接，或者以提供用於表現基因產物之最佳間隔的方式來排列（即藉由在ORF之間引入「間隔子(spacer)」核苷酸），或者以其他方式放置。調節元件（諸如IRES模體）亦可經排列以提供用於表現之最佳間隔。

**【0309】** 本揭露之載體可係環狀或線形的。可將其等製備為在原核或真核宿主細胞中含有複製系統功能。複製系統可衍生自例如ColE1、SV40、2 $\mu$ 質體、 $\lambda$ 、牛乳頭狀瘤病毒、及類似者。

**【0310】** 重組表現載體可經設計以用於暫時表現、或用於穩定表現、或用於兩者。同樣，重組表現載體可經製造以用於持續性表現(constitutive expression)或誘導性表現(inducible expression)。

**【0311】** 載體亦可包含選擇標記，其在所屬技術領域中係熟知的。選擇標記包括正向及負向選擇標記。標記基因包括殺生物劑抗性（例如對抗生素、重金屬等具有抗性）、在營養缺陷型宿主(auxotrophic host)有互補作用以提供原養型(prototrophy)、及類似者。例示性標記基因包括抗生素抗性基因（例如新黴素抗性基因、潮黴素抗性基因、康黴素(kanamycin)抗性基因、四環素抗性基因、青黴素抗性基因、組胺醇抗性基因、組胺醇x抗性基因）、麩醯胺酸合成酶基因、HSV-TK、用於更昔洛威(ganciclovir)選擇之HSV-TK衍生物、或用於6-甲基嘌呤選擇之細菌嘌呤核苷磷酸化酶基因(Gadi et al., *7 Gene Ther.* 1738-1743 (2000))。編碼選擇標記或選殖位點之核酸序列可在編碼所關注多肽或選殖位點之核酸序列的上游或下游。

## 宿主細胞

【0312】 本揭露亦提供一種宿主細胞，其包含本揭露之任何載體。「宿主細胞(host cell)」係指經引入載體的細胞。應理解，用語宿主細胞不只意欲指特定對象細胞，亦意欲指此細胞之後裔，且亦意欲指自該特定對象細胞產生之穩定細胞系。由於某些修飾可能會因為突變或環境影響而發生於後代中，使得後裔可能與親本細胞不同，但仍包括於如本文中所使用之用語「宿主細胞」的範疇內。此類宿主細胞可為真核細胞、原核細胞、植物細胞或古菌(archeal)細胞。大腸桿菌(*Escherichia coli*)、桿菌(諸如枯草桿菌(*Bacillus subtilis*)、及其他腸桿菌(*enterobacteriaceae*)(諸如沙門桿菌(*Salmonella*)、鋸桿菌(*Serratia*)))、及各式假單胞菌(*Pseudomonas*)菌種皆為原核宿主細胞之實例。其他微生物(諸如酵母菌)對於表現亦為有用者。釀母菌屬(*Saccharomyces*)(例如釀酒酵母菌(*S. cerevisiae*))及畢赤酵母菌屬(*Pichia*)皆為合適酵母菌宿主細胞之實例。例示性真核細胞可係哺乳動物、昆蟲、鳥類、或其他動物來源。哺乳動物真核細胞包括永生化細胞系(*immortalized cell line*)，諸如融合瘤或骨髓瘤細胞系，諸如SP2/0 (American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, Va., CRL-1581)、NS0 (European Collection of Cell Cultures (ECACC), Salisbury, Wiltshire, UK, ECACC No. 85110503)、FO (ATCC CRL-1646)、及Ag653 (ATCC CRL-1580)鼠類細胞系。例示性人類骨髓瘤細胞系為U266 (ATTC CRL-TIB-196)。其他有用之細胞系包括衍生自中國倉鼠卵巢(*Chinese Hamster Ovary, CHO*)細胞者，諸如CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)或DG44。

**【0313】** 本揭露提供重組宿主細胞，其含有本揭露之任何表現載體。可使用編碼任何VEGFR1結合蛋白或其片段之核酸來進行合適哺乳動物宿主細胞的轉形。宿主細胞轉化、培養、抗體表現、及純化係使用熟知方法進行。

**【0314】** 可基於下列來選擇細胞系：所關注之VEGFR1抗體的高表現水平、及來自宿主細胞蛋白質的最少污染。可供作為用於表現之宿主細胞之哺乳動物細胞系係所屬技術領域中所熟知的，且包括但不限於來自中國倉鼠卵巢(Chinese Hamster Ovary, CHO)細胞，諸如CHO-K1SV (Lonza Biologics, Walkersville, MD)、CHO-K1 (ATCC CRL-61)、或CHO DG44、小倉鼠腎臟(Baby Hamster Kidney, BHK)細胞。可使用此等細胞系，藉由下列來產生本揭露之任何抗VEGFR1抗體或抗體片段：在適用於抗體表現的條件下培養細胞、及自宿主細胞或環繞該宿主細胞之培養基純化抗體。

**【0315】** 本揭露亦提供一種產生本揭露之產生抗VEGFR1結合蛋白之方法，其包含：在使該抗VEGFR1結合蛋白表現之條件下培養本揭露之宿主細胞、及回收由宿主細胞產生之抗VEGFR1抗體結合蛋白，以上使用所屬技術領域中所熟知之方法。主題蛋白質可為實質上純，例如至少約80%至85%純、至少約85%至90%純、至少約90%至95%純、或至少約98%至99%純、或更純，例如除主題蛋白質外不含污染物（諸如細胞碎屑、巨分子等）。

**【0316】** 在一些實施例中，本揭露提供一種宿主細胞，其表現本揭露之任何經單離抗體或其抗原結合片段。

**【0317】** 在一些實施例中，本揭露提供一種宿主細胞，其包含本揭露之載體。

## 醫藥組成物

【0318】 亦提供任何所揭示之抗體用於製備用於治療慢性腎病之藥劑之用途。

【0319】 亦提供任何所揭示之抗體用於製備用於治療慢性腎病之醫藥組成物之用途。

【0320】 亦提供醫藥組成物，其包含本揭露之抗體或其抗原結合片段、及醫藥上可接受之載劑。

【0321】 關於治療用途，可將本揭露之抗VEGFR1抗體及其抗原結合片段製備為醫藥組成物，其在醫藥上可接受的載劑中含有有效量的抗體作為活性成分。

【0322】 「載劑(carrier)」係指與本發明之抗體一起投予的稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此等媒劑可為液體如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。舉例而言，可使用0.4%鹽水及0.3%甘胺酸。這些溶液係無菌且通常不含顆粒物質。彼等可藉由習用、習知的滅菌技術（如過濾）來滅菌。該等組成物可含有如用以接近生理條件所需之醫藥上可接受的輔助物質，諸如pH調整及緩衝劑、穩定、增稠、潤滑及著色劑等。在此類醫藥配方中本發明之抗體之濃度可能會有所不同，從以重量計小於約0.5%，通常達以重量計至少約1%至多達以重量計15或20%，且可主要根據所需劑量、流體體積、黏度等，依據所選擇之投予模式來選擇。合適的媒劑及配方（包含其他的人類蛋白質，例如人類血清白蛋白）例如係描述於例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition,

Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092中，請特別參見pp. 958-989。

【0323】 醫藥上可接受之載劑可包括緩衝劑、賦形劑、穩定劑、或防腐劑。醫藥上可接受之載劑的實例係生理上相容的溶劑、分散介質、覆膜 (coating)、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑、及類似者，諸如鹽、緩衝劑、抗氧化劑、醣、水性或非水性載劑、防腐劑、潤濕劑、界面活性劑、或乳化劑、或其組合。醫藥組成物中醫藥上可接受之載劑的量可基於載劑之活性及配方之所欲特性（諸如穩定性及/或最小氧化）來實驗判定。

【0324】 醫藥組成物可包含緩衝劑，諸如乙酸、檸檬酸、甲酸、琥珀酸、磷酸、碳酸、蘋果酸、天冬胺酸、組胺酸、硼酸、Tris緩衝劑、HEPPSO、HEPES、中性緩衝鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、及類似者；碳水化合物，諸如葡萄糖、甘露糖、蔗糖、或葡聚糖、甘露醇；蛋白質；多肽或胺基酸，諸如甘胺酸；抗氧化劑；螯合劑，諸如EDTA或麩胱甘肽；佐劑（例如，氫氧化鋁）；抗細菌劑及抗真菌劑；及防腐劑。

【0325】 本揭露之醫藥組成物可經調配以用於經腸或非腸外投予之各種手段。在一個實施例中，組成物可經調配以用於輸注或靜脈內投予。本文中所揭示之醫藥組成物可例如以無菌液體製劑提供，例如等滲水溶液、乳化液、懸浮液、分散液、黏性組成物，其可經緩衝至所欲的pH。適合用於口服投予之配方可包括液體溶液、膠囊、囊劑(sachet)、錠劑、口含錠(lozenge)、及口含錠(troche)、於適當液體中之粉末液體懸浮液、及乳化液。

【0326】 如本文中關於醫藥組成物所使用，用語「醫藥上可接受 (pharmaceutically acceptable)」意指經美國聯邦或州政府的管理機關批准，或列在美國藥典(U.S. Pharmacopeia)或其他公認的藥典中以用於動物及/或人類。

## 治療方法及用途

【0327】 亦提供任何所揭示之抗體、其抗原結合片段、或醫藥組成物用於治療慢性腎病之用途。

【0328】 疾病或病症（諸如慢性腎病）之「治療 (treat/treating/treatment)」係指達成下列中之一或多者：減少病症之嚴重性及/或持續時間、延遲病症之進展、減慢病症之進展、抑制所治療病症特有之症狀的惡化、限制或預防病症於先前已患有該病症之對象中再發、或限制或預防症狀於先前已有該病症症狀之對象中再發。如本文中所使用，用語「延遲.....之進展(delaying the progression of)」及「減慢.....之進展(slowing the progression of)」應包括(a)延遲或減慢疾病、病況、或病症之一或多種症狀或併發症之發展；(b)延遲或減慢疾病、病況、或病症之一或多種新的/額外症狀或併發症之發展；及/或(c)延遲或減慢疾病、病況、或病症進展成該疾病、病況、或病症之較晚期或更嚴重的形式。

【0329】 「對象(subject)」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物 (nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物。如本文中所使用的用語「哺乳動物(mammal)」，其涵蓋任何哺乳動物。哺乳動物之實例包括但不限於非人類靈長類動物、牛、馬、羊、豬、貓、狗、小鼠、大鼠、

兔、天竺鼠、猴、人類等。用語「對象(subject)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用。在一些實施例中，對象或患者係人類。

**【0330】** 本申請案之經單離抗體或其抗原片段可預防有需要之對象中 VEGFA 與 VEGFR1 結合之方法。因此，本申請案之另一通常態樣係關於一種預防有需要之對象中 VEGFA 與 VEGFR1 結合之方法，其包含向對象投予有效量的本申請案之經單離抗體或其抗原片段、免疫接合物、醫藥組成物、經單離多核苷酸、載體、或宿主細胞，從而預防 VEGFA 與該 VEGFR1 的該結合。對象可需要治療 VEGFA 與 VEGFR1 結合相關的疾病、病症、或醫療病況。

**【0331】** 在一些實施例中，對象需要治療慢性腎病(CKD)，需要減少蛋白尿，患有晚期第4或5期慢性腎病，或患有CKD連同蛋白尿、白蛋白尿、或糖尿病。

**【0332】** 在一些實施例中，一種預防有需要之對象中 VEGFA 與 VEGFR1 結合之方法，其包含向該對象投予有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸、本揭露之任何載體、或本揭露之任何宿主細胞，從而預防 VEGFA 與該 VEGFR1 的結合。

**【0333】** 亦提供藉由下列來治療醫療病況之方法：投予治療有效量的抗 VEGFR1 抗體或其抗原結合片段至有需要之對象。在一些實施例中，醫療病況係慢性腎病。「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指有效達成所欲治療成果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可有所不同，視諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重之因子而定。

【0334】 在一些實施例中，醫療病況係慢性腎病。在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向該對象投予治療有效量的所揭示之醫藥組成物。

【0335】 「慢性腎病(chronic kidney disease)」意在包括所有類型的慢性腎病(CKD)，其屬於任何病因或導因於與慢性腎病相關聯之任何類型的病況，並產生與慢性腎病相關聯之所有類型的症狀。CKD包括原發性腎絲球病（包括但不限於腎病變及局部區段性腎絲球硬化）、續發性腎絲球病（包括但不限於狼瘡性腎炎）、血栓性微血管病、腎小管間質病、缺血性腎病變、糖尿病腎病變、多囊性腎病、高血壓腎病變、局部區段腎絲球硬化、腎病症候群、及阻塞性尿路病變（包括但不限於逆流腎病變(reflux nephropathy)）。

【0336】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之糖尿病腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之任何抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段或本揭露之任何所揭示之醫藥組成物。

【0337】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該慢性腎病係糖尿病腎病變。

【0338】 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該慢性腎病係糖尿病腎病變。

【0339】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體，其中該慢性腎病係局部區段腎絲球硬化。

**【0340】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體，其中該慢性腎病係局部區段腎絲球硬化。

**【0341】** 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該慢性腎病係高血壓腎病變。

**【0342】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該慢性腎病係高血壓腎病變。

**【0343】** 在一些實施例中，對象患有慢性腎病(CKD)。慢性腎病已分為五期腎病。腎病期別係基於腎臟能夠過濾出來自血液之廢物及額外流體的速率來分類。估計腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)數目係基於血液中之肌酸及廢物水平，且已用於分類五期腎病（從第1期非常輕微傷害至第5期腎衰竭）。

**【0344】** 在一些實施例中，治療有需要之對象之慢性腎病(CKD)之方法包含投予治療有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸、本揭露之任何載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，持續足以治療該CKD的時間。

**【0345】** 在一些實施例中，本揭露提供一種VEGFR1抗體，其用於減少腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)損失。

【0346】 在一些實施例中，本揭露提供一種減少腎絲球過濾率(GFR)損失之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段。

【0347】 在一些實施例中，對象患有晚期第3、4或5期慢性腎病，其中eGFR（估計腎絲球過濾率）低於60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。在一些實施例中，對象患有晚期第4或5期慢性腎病，其中所測量之eGFR係等於或低於30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。在一些實施例中，對象患有第3期慢性腎病，其中所測量之eGFR係介於30與60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>之間。在一些實施例中，對象患有第3b期慢性腎病，其中所測量之eGFR係介於30與45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>之間。在一些實施例中，對象患有晚期第4或5期慢性腎病，且未進行透析。在一些實施例中，對象患有晚期第4或5期慢性腎病，且進行透析。

【0348】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有第4或5期慢性腎病，其中所測量之eGFR係等於或低於30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。

【0349】 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有第4或5期慢性腎病，其中所測量之eGFR係等於或低於30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>。

【0350】 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗

原結合片段，其中該對象患有第3期慢性腎病，其中所測量之eGFR係介於30與60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>之間。

**【0351】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有第3期慢性腎病，其中所測量之eGFR係介於30與60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>之間。

**【0352】** 在一些實施例中，對象患有慢性腎病連同蛋白尿。在一些實施例中，對象患有慢性腎病連同白蛋白尿。在一些實施例中，對象患有慢性腎病連同糖尿病。

**【0353】** 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同蛋白尿。

**【0354】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同蛋白尿。

**【0355】** 在一些實施例中，本揭露提供一種減少有需要之對象之蛋白尿之方法，其包含投予治療有效量的本揭露之任何經單離抗體或其抗原片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸、本揭露之任何載體、或本揭露之任何宿主細胞至該對象，持續足以減少對象之蛋白尿的時間。

**【0356】** 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同白蛋白尿。

**【0357】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同白蛋白尿。

**【0358】** 在一些實施例中，本揭露提供一種治療對象之慢性腎病之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同糖尿病。

**【0359】** 在一些實施例中，本揭露提供一種延遲對象之慢性腎病進展或減慢該進展之方法，其包含向有需要之對象投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段，其中該對象患有慢性腎病連同糖尿病。

**【0360】** 「蛋白尿(proteinuria)」係指尿液中存在增加量的蛋白質。蛋白尿可反映歸因於下列之血漿蛋白質異常損失：a)增加對大分子量蛋白質的腎絲球通透性（白蛋白尿或腎絲球蛋白尿）；b)通常過濾的低分子量蛋白質的腎小管再吸收不完全（腎小管蛋白尿）；或c)增加血漿的低分子量蛋白質濃度（過度產生蛋白尿，諸如免疫球蛋白輕鏈）。蛋白尿亦可反映衍生自腎臟（歸因於腎小管傷害的腎小管細胞成分）及下尿路之蛋白質的異常損失。

**【0361】** 「白蛋白尿(albuminuria)」係一種尿液中存在白蛋白之病況。在健康的個體中，白蛋白藉由腎臟濾過。當腎臟無法適當地過濾來自尿液的大分子（諸如白蛋白）時，白蛋白排泄於尿液中且一般係腎臟傷害之徵象。白蛋白尿係CKD患者中常見但不一致的病況。其係腎絲球病（包括糖尿病腎絲球硬

化)的最早期標記，其中其通常在eGFR降低前出現。其係高血壓腎硬化之標記，但可能不會出現，直到eGFR降低之後。

**【0362】** 糖尿病腎病變係糖尿病之微血管併發症之一，且其特徵在於持續的白蛋白尿及腎功能漸進性衰退。

**【0363】** 在一些實施例中，本揭露提供一種減少慢性腎病患者之蛋白尿之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段。

**【0364】** 在一些實施例中，本揭露提供一種減少有需要之患者之蛋白尿之方法，其包含向該患者投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段。在一些實施例中，蛋白尿係由慢性腎病引起。在其他實施例中，蛋白尿係由糖尿病腎病變引起。

**【0365】** 在一些實施例中，本揭露提供一種減少慢性腎病患者之白蛋白尿之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量的本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段。

**【0366】** 亦提供偵測樣本中之VEGFR1之方法，其包含獲得該樣本、使該樣本與本揭露之抗VEGFR1抗體或其抗原結合片段接觸、及偵測該樣本中之結合VEGFR1。

**【0367】** 在一些實施例中，樣本可衍生自尿液、血液、血清、血漿、唾液、腹水、循環細胞、滑液、循環細胞、非為組織相關聯之細胞（即游離細胞）、組織（例如手術切除之組織、活體組織切片（包括細針穿刺））、組織標本(histological preparation)、及類似者。可使用已知方法偵測VEGFR1。例示性方法包括使用螢光或化學發光標示或放射性標示直接標示抗體，或將易於偵

測的部份（諸如生物素、酶、或表位標籤）附接至本發明之抗體。例示性標示及部分係鈾、 $^{111}\text{In}$ -DOTA、 $^{111}\text{In}$ -二乙烯三胺五乙酸(DTPA)、辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶及 $\beta$ -半乳糖苷酶、多組胺酸（HIS標籤）、吡啶染料、花青染料、螢光酮染料、喹啉染料、啡啶染料、玫瑰紅染料、及Alexafluor®染料。

**【0368】** 本揭露之抗體及其抗原結合片段可用於各種檢定，以偵測樣本中之VEGFR1。例示性檢定係西方墨點分析、放射免疫檢定、表面電漿共振、免疫沉澱法、平衡透析、免疫擴散法、電致化學發光(ECL)免疫檢定、免疫組織化學法、螢光活化細胞分選(FACS)或ELISA檢定。

## 套組

**【0369】** 本文描述套組，其包含本揭露之抗體或抗原結合片段或其功能上等效物。

**【0370】** 本揭露提供一種套組，其包含結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段。

**【0371】** 套組可用於治療用途及用作為診斷套組。

**【0372】** 套組可用以偵測樣本中VEGFR1之存在。

**【0373】** 在一些實施例中，套組包含本揭露之抗VEGFR1抗體或抗原結合片段及用於偵測VEGFR1結合蛋白之試劑。套組可包括一或多個其他元件，包括：使用說明；其他試劑，例如標示、治療劑、或用於將抗體與標示或治療劑或放射防護組合物螯合（或以其他方式偶合）的試劑；用於製備投予用抗體的裝置或其他材料；醫藥上可接受之載劑；及用於投予至對象的裝置或其他材料。

【0374】 在一些實施例中，套組包含在容器中的結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段及套組的使用說明。

【0375】 在一些實施例中，本揭露包含一種套組，其包含本揭露之任何經單離抗體或抗原結合片段、本揭露之任何免疫接合物、本揭露之任何醫藥組成物、本揭露之任何經單離多核苷酸、本揭露之任何載體、或本揭露之任何宿主細胞。

【0376】 在一些實施例中，套組中結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段係經標示。

【0377】 在一些實施例中，套組包含：結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段，其包含：

SEQ ID NO: 31之VH及SEQ ID NO: 32之VL；

SEQ ID NO: 33之VH及SEQ ID NO: 32之VL；

SEQ ID NO: 34之VH及SEQ ID NO: 35之VL；

SEQ ID NO: 36之VH及SEQ ID NO: 37之VL；

SEQ ID NO: 38之VH及SEQ ID NO: 37之VL；或

SEQ ID NO: 39之VH及SEQ ID NO: 40之VL。

【0378】 在一些實施例中，套組包含：結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO:39之VH及SEQ ID NO:40之VL。

【0379】 在一些實施例中，套組包含：結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段，其包含SEQ ID NO: 51、52、53、54、55、56、57、59、或60之胺基酸序列。

**【0380】** 在一些實施例中，套組包含：結合VEGFR1之抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列所組成之群組之胺基酸序列：(a) SEQ ID NO: 51及SEQ ID NO: 52；(b) SEQ ID NO: 53及SEQ ID NO: 52；(c) SEQ ID NO: 54及SEQ ID NO: 55；(d) SEQ ID NO: 56及SEQ ID NO: 57；(e) SEQ ID NO: 58及SEQ ID NO: 57；及SEQ ID NO: 59及SEQ ID NO: 60。

## 實施例

**【0381】** 下面的實施例列表係意在補充而非代替或取代先前的描述。

**【0382】** 實施例1.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其結合至SEQ ID NO: 173或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列內的表位，且其中該抗體或其抗原結合片段預防VEGFA與VEGFR1結合。

**【0383】** 實施例2.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其結合至SEQ ID NO: 173之胺基酸序列內的表位，且其中該抗體或其抗原結合片段預防VEGFA與VEGFR1結合。

**【0384】** 實施例3.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其結合至SEQ ID NO: 4之胺基酸序列內的表位，且其中該抗體或其抗原結合片段預防VEGFA與VEGFR1結合。

**【0385】** 實施例4.實施例1至3中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列FPLDTL (SEQ ID NO: 143)或EIGL (SEQ ID NO: 144)之VEGFR1上的表位或結合至具有胺基酸序列FPLDTL (SEQ ID NO: 143)及EIGL (SEQ ID NO: 144)的該等表位。

【0386】 實施例5.實施例4之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列FPLDTL (SEQ ID NO: 143)之VEGFR1上的表位。

【0387】 實施例6.實施例4之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列EIGL (SEQ ID NO: 144)之VEGFR1上的表位。

【0388】 實施例7.實施例4之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、大鼠及/或食蟹獼猴VEGFR1。

【0389】 實施例8.實施例7之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合人類VEGFR1。

【0390】 實施例9.實施例8之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類VEGFR1及選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少一種物種的VEGFR1。

【0391】 實施例10.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類及小鼠VEGFR1。

【0392】 實施例11.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類及大鼠VEGFR1。

【0393】 實施例12.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、及大鼠VEGFR1。

【0394】 實施例13.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類及食蟹獼猴VEGFR1。

【0395】 實施例14.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、大鼠、及食蟹獼猴VEGFR1。

【0396】 實施例15.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類VEGFR1、小鼠VEGFR1、大鼠VEGFR1、及食蟹獼猴VEGFR1：如使用表面電漿共振(surface plasmon resonance, SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

【0397】 實施例16.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類VEGFR1、小鼠VEGFR1、及食蟹獼猴VEGFR1：如使用表面電漿共振(SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

【0398】 實施例17.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類VEGFR1及小鼠VEGFR1：如使用表面電漿共振(SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

【0399】 實施例18.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類VEGFR1及大鼠VEGFR1：如使用表面電漿共振(SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體

的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

**【0400】** 實施例19.實施例9之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係以下列結合至人類VEGFR1及食蟹獼猴VEGFR1：如使用表面電漿共振(SPR)所判定之 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，具體的是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更具體的是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小的 $K_D$ 。

**【0401】** 實施例20.實施例1至19中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：SEQ ID NO: 31、33、34、36、38、或39之VH之重鏈互補決定區(heavy chain complementarity determining region, HCDR)及SEQ ID NO: 32、35、37、或40之VL之輕鏈互補決定區(light chain complementarity determining region, LCDR)。

**【0402】** 實施例21.實施例20之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. 具有SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- b. 具有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之該VL之該等LCDR。
- c. 具有SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；
- d. 具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；

- e. 具有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之該VL之該等LCDR；或
- f. 具有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之該VH之該等HCDR、及具有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之該VL之該等LCDR。

**【0403】** 實施例22.實施例21之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：具有HCDR1、HCDR2、及HCDR3之VH、及具有LCDR1、LCDR2、及LCDR3之VL，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含下列之胺基酸序列：

- a. 分別為SEQ ID NO:7、175、9、10、11、及12；
- b. 分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12；
- c. 分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18；
- d. 分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24；
- e. 分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30；
- f. 分別為SEQ ID NO: 71、176、73、74、75、及76；
- g. 分別為SEQ ID NO: 71、72、73、74、75、及76；
- h. 分別為SEQ ID NO: 77、78、79、80、81、及82；
- i. 分別為SEQ ID NO: 83、84、85、86、87、及88；
- j. 分別為SEQ ID NO: 89、90、91、92、93、及94；
- k. 分別為SEQ ID NO: 95、177、97、98、99、及100；
- l. 分別為SEQ ID NO: 95、96、97、98、99、及100；
- m. 分別為SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、及106；
- n. 分別為SEQ ID NO: 107、108、109、110、111、及112；

- o. 分別為SEQ ID NO: 113、114、115、116、117、及118；
- p. 分別為SEQ ID NO: 119、178、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID NO: 124；
- q. 分別為SEQ ID NO: 119、120、121、122、胺基酸序列LNS、及SEQ ID NO: 124；
- r. 分別為SEQ ID NO: 125、126、127、128、胺基酸序列FNF、及SEQ ID NO: 130；
- s. 分別為SEQ ID NO: 131、132、133、134、胺基酸序列YD、及SEQ ID NO: 136；或
- t. 分別為SEQ ID NO: 137、138、139、140、胺基酸序列FNS、及SEQ ID NO: 142。

**【0404】** 實施例23.實施例22之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 7、175、9、10、11、及12的胺基酸序列。

**【0405】** 實施例24.實施例22之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18的胺基酸序列。

**【0406】** 實施例25.實施例22之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30的胺基酸序列。

**【0407】** 實施例26.實施例22之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12的胺基酸序列。

**【0408】** 實施例27.實施例22之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24的胺基酸序列。

**【0409】** 實施例28.實施例1至27中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變域(VH)，其具有與SEQ ID NO: 31、33、34、36、38、或39的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列；及輕鏈可變域(VL)，其具有與SEQ ID NO: 32、35、37、或40的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列。

**【0410】** 實施例29.實施例28之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含VH及VL，該VH及該VL包含下列之胺基酸序列：

- a. 分別為SEQ ID NO: 31及32；
- b. 分別為SEQ ID NO: 33及32；
- c. 分別為SEQ ID NO: 34及35；
- d. 分別為SEQ ID NO: 36及37；
- e. 分別為SEQ ID NO: 38及37；或
- f. 分別為SEQ ID NO: 39及40。

**【0411】** 實施例30.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 39的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少

90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 40的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0412】** 實施例31.實施例30之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其具有SEQ ID NO: 39的胺基酸序列；及該VL，其具有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列。

**【0413】** 實施例32.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 33的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 32的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0414】** 實施例33.實施例32之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列。

**【0415】** 實施例34.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 38的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 37的胺基酸序列至少80% (例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%) 同一。

**【0416】** 實施例35.實施例34之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列。

**【0417】** 實施例36.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 31的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 32的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0418】** 實施例37.實施例36之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 31的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列。

**【0419】** 實施例38.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 36的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 37的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【0420】** 實施例39.實施例38之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列。

**【0421】** 實施例40.實施例29之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 35的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

【0422】 實施例41.實施例40之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列。

【0423】 實施例42.實施例1至41中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈(HC)，其具有與SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 58、或SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列；及輕鏈(LC)，其具有與SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 57、或SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列。

【0424】 實施例43.實施例42之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 51、52、53、54、55、56、57、59、及60。

【0425】 實施例44.實施例43之經單離抗體，其包含：

- a. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 51的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 52的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；
- b. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 53的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 52的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；

- c. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 54的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 55的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；
- d. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 56的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 57的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；
- e. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 58的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 57的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；
- 或
- f. 該HC，其包含與SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列；及該LC，其包含與SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的胺基酸序列。

**【0426】** 實施例45.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 51的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列。

**【0427】** 實施例46.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 53的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列。

【0428】 實施例47.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 55的胺基酸序列。

【0429】 實施例48.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 56的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列。

【0430】 實施例49.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列。

【0431】 實施例50.實施例44之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列。

【0432】 實施例51.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列之VH之該等HCDR、及包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 7、8、及9的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 10、11、及12的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

c.具有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之VL；及/或

d. HC，其具有SEQ ID NO:53之胺基酸序列；及LC，其具有SEQ ID NO:52之胺基酸序列。

【0433】 實施例52.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列之VH之該等HCDR、及包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 13、14、及15的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 16、17、及18的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

c.具有SEQ ID NO: 34之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列之VL；及/或d. HC，其具有SEQ ID NO:54之胺基酸序列；及LC，其具有SEQ ID NO:55之胺基酸序列

**【0434】** 實施例53.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區(VH)，其具有包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列之VH之該等HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 19、20、及21的胺基酸序列之HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 22、23、及24的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

c.具有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之VL；及/或

d. HC，其具有SEQ ID NO:58之胺基酸序列；及LC，其具有SEQ ID NO:57之胺基酸序列。

**【0435】** 實施例54.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區(VH)，其具有包含SEQ ID NO: 39的胺基酸序列之VH之該等HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含SEQ ID NO: 40的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 25、26、及27的胺基酸序列之HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 28、29、及30的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

c.具有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 40之胺基酸序列之VL；及/或

d.具有SEQ ID NO: 59的胺基酸序列之HC、及具有SEQ ID NO: 60的胺基酸序列之LC。

**【0436】** 實施例55.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區(VH)，其具有包含SEQ ID NO: 31的胺基酸序列之VH之該等HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 7、175、及9的胺基酸序列之HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 10、11、及12的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；

c.具有SEQ ID NO: 31之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 32之胺基酸序列之VL；及/或

d.具有SEQ ID NO: 51的胺基酸序列之HC、及具有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列之LC。

**【0437】** 實施例56.一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

a.重鏈可變區(VH)，其具有包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列之VH之該等HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列之VL之該等LCDR；

- b. VH，其包含分別具有SEQ ID NO: 19、20、及21的胺基酸序列之HCDR1、HCDR2、及HCDR3；及VL，其包含分別具有SEQ ID NO: 22、23、及24的胺基酸序列之LCDR1、LCDR2、及LCDR3；
- c.具有SEQ ID NO: 36之胺基酸序列之VH、及具有SEQ ID NO: 37之胺基酸序列之VL；及/或
- d.具有SEQ ID NO: 56的胺基酸序列之HC、及具有SEQ ID NO: 57的胺基酸序列之LC。

**【0438】** 實施例57.實施例1至56中任一者之經單離抗原結合片段，其中該抗原結合片段係scFv、(scFv)<sub>2</sub>、Fv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、dAb、VHH、或單鏈抗體。

**【0439】** 實施例58.實施例1至57中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4同型。

**【0440】** 實施例59.實施例58之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係IgG1同型。

**【0441】** 實施例60.實施例59之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含Ig恆定區或該Ig恆定區之片段。

**【0442】** 實施例61.實施例60之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig恆定區或該Ig恆定區之該片段包含導致該抗體或其抗原結合片段與Fc $\gamma$ 受體(Fc $\gamma$ R)之結合減少的至少一個突變。

**【0443】** 實施例62.實施例61之經單離抗體或其抗原結合片段，其中導致該抗體或其抗原結合片段與Fc $\gamma$ R之結合減少的該至少一個突變係選自由下列所組成之群組：F234A/L235A、L234A/L235A、L234A/L235A/D265S、

V234A/G237A/ P238S/H268A/V309L/A330S/P331S 、 F234A/L235A 、  
S228P/F234A/ L235A 、 N297A 、 V234A/G237A 、 K214T/E233P/  
L234V/L235A/G236-缺失/A327G/P331A/D365E/L358M 、  
H268Q/V309L/A330S/P331S 、 S267E/L328F 、 L234F/L235E/D265A 、  
L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S 、  
S228P/F234A/L235A/G237A/P238S 、 及S228P/F234A/L235A/G236-缺失  
/G237A/P238S ， 其中殘基編號係根據EU索引。

**【0444】** 實施例63.實施例62之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig  
恆定區或該恆定區之該片段包含L234A\_L235A\_D265S之突變。

**【0445】** 實施例64.實施例62之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該  
Fc $\gamma$ R係Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA、Fc $\gamma$ RIIB、或Fc $\gamma$ RIII、或其任何組合。

**【0446】** 實施例65.實施例64之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig  
恆定區或該Ig恆定區之該片段進一步包含調節該抗體或其抗原結合片段的半衰  
期的至少一個突變。

**【0447】** 實施例66.實施例65之經單離抗體或其抗原結合片段，其中調節  
該抗體或其抗原結合片段的該半衰期的該至少一個突變係選自由下列所組成之  
群組：H435A、P257I/N434H、D376V/N434H、  
M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、T308P/N434A、及H435R，其中殘基編號  
係根據EU索引。

**【0448】** 實施例67.一種免疫接合物，其包含接合至治療劑或顯像劑的實  
施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段。

【0449】 實施例68.一種醫藥組成物，其包含實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段、或實施例67之免疫接合物、及醫藥上可接受之載劑。

【0450】 實施例69.一種經單離多核苷酸，其編碼實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段。

【0451】 實施例70.實施例69之經單離多核苷酸，其包含與下列之多核苷酸序列至少80%（諸如至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一的多核苷酸序列：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、64、65、66、67、68、69、或70。

【0452】 實施例71.一種載體，其包含實施例69或70之多核苷酸。

【0453】 實施例72.一種宿主細胞，其表現實施例1至70中任一者之經單離抗體或其抗原結合片段，諸如包含實施例71之載體之宿主細胞。

【0454】 實施例73.一種預防有需要之對象中VEGFA與VEGFR1結合之方法，其包含向該對象投予有效量的實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原片段、實施例67之免疫接合物、實施例68之醫藥組合物、實施例69或70之經單離多核苷酸、實施例71之載體、或實施例72之宿主細胞，從而預防VEGFA與該VEGFR1的該結合。

【0455】 實施例74.實施例73之方法，其中該對象需要治療慢性腎病(CKD)，需要減少蛋白尿，患有晚期第4或5期慢性腎病，或患有CKD連同蛋白尿、白蛋白尿、或糖尿病。

【0456】 實施例75.一種治療有需要之對象之慢性腎病(CKD)之方法，其包含投予治療有效量的實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原片段、實

施例67之免疫接合物、實施例68之醫藥組合物、實施例69或70之經單離多核苷酸、實施例71之載體、或實施例72之宿主細胞至該對象，持續足以治療該CKD的時間。

【0457】 實施例76.實施例75之方法，其中該對象患有晚期第4或5期慢性腎病。

【0458】 實施例77.實施例75之方法，其中該對象患有第3期慢性腎病。

【0459】 實施例78.實施例75之方法，其中該對象患有CKD連同蛋白尿、白蛋白尿、或糖尿病。

【0460】 實施例79.一種減少有需要之對象之蛋白尿之方法，其包含投予治療有效量的實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原片段、實施例67之免疫接合物、實施例68之醫藥組合物、實施例69或70之經單離多核苷酸、實施例71之載體、或實施例72之宿主細胞至該對象，持續足以減少該對象之蛋白尿的時間。

【0461】 實施例80.一種減少有需要之對象之蛋白尿之方法，其包含投予治療有效量的實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原片段、實施例67之免疫接合物、實施例68之醫藥組合物、實施例69或70之經單離多核苷酸、實施例71之載體、或實施例72之宿主細胞至該對象，持續足以減少該對象之蛋白尿的時間。

【0462】 實施例81.一種套組，其包含實施例1至66中任一者之經單離抗體或其抗原片段、實施例67之免疫接合物、實施例68之醫藥組合物、實施例69或70之經單離多核苷酸、實施例71之載體、或實施例72之宿主細胞。

## 實例

### 實例1.抗原產生

【0463】 血管內皮生長因子受體1 (VEGFR1)係受體酪胺酸激酶的V型次家族之成員，其包含七個胞外免疫球蛋白(Ig)樣域、單個跨膜域、及胞質激酶域。先前有結構調查證實，配體結合至VEGFR1係由Ig域2及3 (D2及D3) 介導，其中兩個結構域分別促成~800及700 Å<sup>2</sup>至結合界面(Markovic-Mueller, S. *et al*, *Structure*, 25(2), 341–352, 2017)。此情形係由結合分析證實，在該結合分析中，重組人類VEGFR1 (D1–D3)及人類VEGFR1 (D2–D3)對人類VEGF165 (R&D Systems)的親和力係分別經由SPR判定為<45及<30 pM。單獨的hVEGFR1之域2展現顯著較低的親和力22 nM (親和力降低~1,000倍) 係與先前公開的生物化學數據一致，該生物化學數據展示單獨VEGFR1之D2 (Flt-1(2)-IgG)對VEGF165展現實質上降低的親和力(Davis-Smyth, T. *et al*, *EMBO Journal*, 15(18), 4919–4927, 1996)。

【0464】 因此，為了識別能夠阻斷配體結合至VEGFR1的抗體，使用僅包含D2–D3或D1–D3的VEGFR1胞外域(ECD)之截短版本，作為抗體發現期間的初級免疫原。透過HRV3C蛋白酶辨識序列「LEVLFGQP」(SEQ ID NO: 174)，將人類免疫球蛋白重恆定 $\gamma$ 1之胺基酸殘基130–331 (UniProt登錄號P17948) 與殘基100–330 (UniProt登錄號P01857) 融合，產生人類VEGFR1 (hVEGFR1 D2–D3-Fc-6xHis)之第二及第三免疫球蛋白(Ig)樣域之Fc嵌合體。將6X His標籤添加至構築體之C端，以用於可撓性純化選項 (構築體VGFW8；SEQ ID NO: 1)。此外，透過HRV3C蛋白酶辨識序列「LEVLFGQP」(SEQ ID NO: 174)，將人類免疫球蛋白重恆定 $\gamma$ 1之胺基酸殘基23–332 (UniProt登錄號P35969) 與殘基100–

330 (UniProt登錄號P01857) 連接，產生鼠類VEGFR1 (mVEGFR1 D1–D3-Fc-6xHis)之第一至第三免疫球蛋白(Ig)樣域之Fc嵌合體。

**【0465】** 先前將類似構築體(mFlt(1–3-IgG)描述為VEGF及/或PIGF活性的有效抑制劑(Ferrara, N. *et al*, *Nature Medicine*, 4(3), 336–340 1998)。亦將6X His標籤添加至構築體之C端，以用於可撓性純化選項(構築體VGFW9；SEQ ID NO: 2)。設計了額外構築體，其中來自人類、小鼠、或食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)之VEGFR1胞外域(ECD)之部分或全部係隨附於Avi標籤及6x His標籤序列之C端。此等包括：人類VEGFR1之Ig樣域2 (UniProt登錄號P17948之殘基130–225；構築體VGFW2；SEQ ID NO: 3)、人類VEGFR1之Ig樣域2及3 (UniProt登錄號P17948之殘基130–331；構築體VGFW3；SEQ ID NO: 4)、鼠類VEGFR1之Ig樣域1至3 (UniProt登錄號P35969之殘基23–332；構築體VGFW4；SEQ ID NO: 5)、及猴VEGFR1之整個胞外域(登錄號XP\_005585612.1之殘基27–758；構築體VGFW5；SEQ ID NO: 6)。

**【0466】** 使用聚乙烯亞胺，將VEGFR1 ECD表現構築體暫時轉染至HEK 293-6E細胞中。將細胞在分批饋入Wave袋(Culti bag) 20L中，於37°C與5% CO<sub>2</sub>下培養六天[Sartorius, Flexsafe® RM 20L光學性目錄號DFO020L]，之後進行收集(當培養物的存活率已降至<80%時)。藉由離心移除細胞，並自培養基純化具有His標籤的可溶VEGFR1蛋白，其係藉由使用固定化金屬親和層析(immobilized metal affinity chromatography, IMAC)(使用Ni Sepharose 6快速流動樹脂(GE Healthcare))，接著使用以pH 7.2的達爾伯克磷酸鹽鹽水緩衝劑(1x DPBS)平衡的Superdex 200管柱(GE Healthcare)，進行製備粒徑篩析層析(size exclusion chromatography, SEC)(GE Healthcare)。替代地，針對VGFW8及

VGFW9，自用過的上清液捕捉重組蛋白，其係藉由施加至及洗提自MabSelect SuRe蛋白質A層析樹脂(GE Healthcare)。所產生抗原之胺基酸序列係顯示於表2中。

表2.

建構體 ID	描述	SEQ ID NO:	胺基酸序列
VGFW8	hVEGFR1_D2-3_HRV3C_FC (人類 IgG1-6xHis	1	DTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITV TLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLL TCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVK LLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKR ASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYT CRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKLEVLVLFQGGPPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGKHHHHHH
VGFW9	mVEGFR1_D1-3_HRV3C_FC (人類 IgG1) -6xHis	2	YGSGLKLVPELSLKGTTQHVMTQAGQTLFLKCRGE AAHSWSLPTTVSQEDKRLSITPPSACGRDNRQFCST LTLDTAQANHTGLYTCRYLPTSTSKKKKAESSIYIF VSDAGSPFIEMHTDIPKLVHMTEGRQLIIPCRVTSPN VTVTLKKFPFDLTPDGQRITWDSRRGFIIANATYK EIGLLNCEATVNGHLYQTNYLTHRQTNTILDVQIRP PSPVRLRHGQTLVLNCTATTELNTRVQMSWNYPG KATKRASIRQRIDRSHSHNNVFHSLKINNVESRDK GLYTCRVKSGSSFQSFNTSVHVYEKLEVLVLFQGGPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKLSLSLSPGKHHHHHH
VGFW2	hVEGFR1_D2-Avi-His	3	DTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITV TLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLL TCEATVNGHLYKTNYLTHRQGLNDIFEAQKIEWHE HHHHHH
VGFW3	hVEGFR1_D2-3 Avi His	4	DTGRPFVEMYSEIPEIIHMTEGRELVIPCRVTSPNITV TLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLL TCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTIIDVQISTPRPVK

			LLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKR ASVRRRIDQSNHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYT CRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKGLNDIFEAQKIEWHE HHHHHH
VGFW4	mVEGFR1_D1- 3_Avi-6xHis	5	YGSGLKLVPELSLKGTHVMQAGQTLFLKCRGE AAHSWSLPTTVSQEDKRLSITPPSACGRDNRQFCST LTLDTAQANHTGLYTCRYLPTSTSKKKKAESSIYIF VSDAGSPFIEMHTDIPKLVHMTEGRQLIIPCRVTSPN VTVTLKKFPFDLTPDGQRITWDSRRGFIIANATYK EIGLLNCEATVNGHLYQTNYLTHRQNTILDVQIRP PSPVRLHGGQTLVLNCTATTELNTRVQMSWNYPG KATKRASIRQRIDRSHSHNNVFHSVLKINNVESRDK GLYTCRVKSGSSFQSFNTSVHVYEKGLNDIFEAQKI EWHEHHHHHH
VGFW5	cynoVEGFR1_EC D_Avi-6xHis	6	SKLKGPELSLKGTHVTVQAGQTLHLQCRGEEAAHQ WSLPETVSKESKRLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNA AQANHTGFYSCKYLA VPTS KKKETESA IYIFISDTG RPFVEMYSEIPEIHMTEGRELIIPCRVTSPNITVTLK KFPLDTLIPDGKRVIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTC EATVNGHLYKTNYLTHRQNTIIDVQISTPRPVKLL RGHTLILNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASV RRRIDQSNHANIFYSVLTIDKVQNKDKGLYTCRVR SGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQQVLETVAG KRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYL TRGYSLIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFNLTAT LIVNVKPIYKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYG IPRPTIKWCWRPCNHNHSEARYDFCSNNEESFILD DSNIGNRIESITQRMAIIEGKNKTASTLVVADSRISGI YSCIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLKMP EGEDLKLCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYS ISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLEDSGTYACRAR NVYTGEEILQKKEVTIRDQEAPYLLRNLSDHTVAIS SSTLDCHANGAPEPQITWFKNNHKIQQEPGIIILGPG SSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTV QGTSDKSNLEGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHH

## 實例2. VEGFR1抗體產生與初步表徵（呈scFv-Fc格式）

### 免疫策略

【0467】 特別優先識別配體阻斷性抗VEGFR1抗體，其展現跨各種物種（除了人類除外）（包括食蟹獼猴以及嚙齒動物）的廣泛交叉反應性，以在充分建立的嚙齒動物糖尿病腎病(diabetic kidney disease, DKD)模型實現非臨床安全性及藥理學/功效研究。在發現活動開始時能夠產生物種交叉反應性抗體，其

第 119 頁，共 168 頁(發明說明書)

排除研發替代抗體的需要，該等替代抗體可能未模擬所關注之抗體的行為（考慮到生物學複雜性）。

**【0468】** 獲得具有廣泛物種交叉反應性（包括啮齒動物）之抗體可呈現嚴格設計要求。確切而言，先前所報告之抗VEGFR1抗體具絕對小鼠特異性或絕對人類特異性，並顯示不良至無交叉物種反應性。雖然本文中用於作為參考之VGFB80係有效的人類VEGFR1結合體，其不會展現對啮齒動物衍生VEGFR1的結合。眾所周知，廣泛交叉反應性抗體的產生通常因對跨哺乳動物物種中為保守的表位之免疫耐受性而受到阻礙，該等跨哺乳動物物種一般用於抗體發現（例如小鼠、大鼠、及兔）。圖1及表3所示胺基酸序列同一性證明了跨一般抗體發現物種（即小鼠及大鼠）的VEGFR1之配體結合域的保守。在人類與小鼠/大鼠的VEGFR1域2及3之間，分別觀察到~80與67%的序列同一性。

**表3.**在人類與食蟹獼猴、小鼠、大鼠、兔、或雞之間的VEGFR1域2或域2及3的序列同一性彙總。使用Geneious Prime® 2021.1.1進行比對與分析，以計算同一性百分比。

物種	登錄號	VEGFR1 D2		VEGFR1 D2-D3	
		序列範圍	與人類的 ID (%)	序列範圍	與人類的 ID (%)
人類	P17948	133-228	100.0	133-334	100.0
食蟹獼猴	XP_005585612.1	130-225	97.9	130-331	98.0
大鼠	P53767	130-225	81.3	130-331	74.3
小鼠	P35969	131-226	79.2	131-332	73.3
兔	XP_008273438.1	132-227	70.8	132-333	73.8
雞	Q8QHL3	126-221	67.7	126-327	64.4

【0469】 替代地，種系發生學更為遙遠物種（諸如雞）的免疫有時可克服對「泛哺乳動物」表位的免疫耐受性(Ching, K. H. et al, *MAbs*, 10(1), 71–80, 2018)。相較於小鼠及大鼠，基因轉殖Omnichicken係種系發生學離人類更為遙遠，其已展示對保守性人類蛋白質的強大免疫反應。然而，單獨使用Omnichicken不保證高親和力物種交叉反應性抗體。

【0470】 使用獨特的抗體產生策略產生本文所述之高親和力及物種交叉反應性抗VEGFR1抗體，該抗體產生策略涉及(1)選擇及設計不同抗原（VEGFR1之配體結合子域）；(2)選擇種系發生學遙遠物種用於免疫（雞）；(3)獨特免疫程序；及(4)嚴密的血清效價篩選程序，其識別抗VEGFR1抗體具有廣泛物種反應性。基因轉殖雞(n =12)具有人源化免疫球蛋白基因(OmniChicken; Ligand Pharmaceuticals; Emeryville, CA and Schusser, B. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 20170-20175, 2013)，其經hVEGFR1 D2–D3-Fc-6xHis (VGFW8)或VGFW8及mVEGFR1 D1–D3-Fc-6xHis (VGFW9)的交替追加(boost)免疫。使用VGFW2 (hVEGFR1\_D2-Avi-His)、VGFW3 (hVEGFR1\_D2-3 Avi His)、VGFW4 (mVEGFR1\_D1-3\_Avi-6xHis)、及VGFW5 (cynoVEGFR1\_ECD\_Avi-6xHis)純化重組蛋白，藉由ELISA來監測鳥的血清效價。收集該等鳥的脾臟，其具有針對人類及小鼠VEGFR1重組蛋白兩者的最佳效價。自脾臟單離淋巴球，並取得其對塗佈有VGFW4以及VGFW3及/或VGFW2之珠粒的陽性結合。對淋巴球進行單細胞反轉錄酶PCR，以回收v基因序列。將VH及VL序列組裝成scFv-Fc（人類IgG1）分子於哺乳動物表現載體中。使用哺乳動物表現建構體，藉由暫時轉染以小規模產生抗體（96孔形式）。使用純化抗原，藉由ELISA，針對對VEGFR1具特異性的重組抗體存在，進行來自小規模表現之上清液篩選。將經

過再確認的陽性殖株擴增至6孔盤(2 mL)，然後使用連續稀釋的上清液重複ELISA及FACS分析，以確認結合至人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1（同時在HEK細胞上作為胞外域之可溶純化重組蛋白及全長細胞表面結合受體，該等HEK細胞係經工程改造以過度表現人類、食蟹獼猴、或小鼠VEGFR1）。此外，對經工程改造以分別過度表現hVEGFR2及hVEGFR3之HEK及K562細胞，反向篩選擴增的殖株（圖2）。

**【0471】** 將經由ELISA及FACS對人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1展示特異性結合的殖株子集定序，並重新格式化為人類單株IgG1 (L234A/L235A/D265S)分子(2H:2L)以無效化任何Fc受體效應功能並同時保留FcRn親和力。出於最初取得的~800個淋巴球，得到符合上文所述之標準的43種獨特分子(5.6%)。其餘殖株通常缺乏對鼠類VEGFR1的交叉反應性或未顯示對VEGFR1的特異性結合（亦即，亦結合細胞上之人類VEGFR2或VEGFR3）。相比之下，更為習知的嚙齒動物免疫活動係同時進行（n=42隻免疫動物），而在細胞上經篩選之~2,200種MSD主要命中者中，僅有4種殖株展示Hu/Cy/Mo VEGFR1廣泛物種交叉反應性（0.18%命中率），而且此等分子最終證明在阻斷配體結合上效果較差或具有非所欲之序列傾向。

**【0472】** 使重新格式化為人類單株IgG1 (L234A/L235A/D265S)分子的43種獨特Omnichicken衍生殖株進行表現，並以小規模(2 mL)純化，然後進行廣泛的額外表徵，包括(1)針對人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1的親和力判定（藉由SPR）、(2)配體阻斷效力（生物化學及基於細胞性）、(3)熱穩定性、(4)表面疏水性、(5)非特異性結合、(6)缺乏修飾（經過應力/強制降解研究後）。43種分子中有28種(~65%)係經識別為有效的配體阻斷劑，其代表10至11個序列家

族。在db/db小鼠的單次劑量PK-TE-PD研究中，評估八種抗VEGFR1 mAb。在食蟹獼猴單次劑量PK-TE研究中，對VGFB54、VGFB71、VGFB78、及VGFB82進行評估，並使其進行廣泛的固有性質與結構表徵。

### VGFB883及VGFB400設計

【0473】 觀察到VGFB54在重鏈CDR2中含有「NG」脫醯胺化序列傾向，且當其在pH 8.5 (40 C)下維持一週時，藉由肽圖譜觀察到經歷顯著脫醯胺化（14.7%修飾）。為了處理這種風險，產生小型變體庫，其中將N54或G55以每種可能的替代胺基酸（除了Cys或Trp）取代。然後，在生物化學配體阻斷檢定及細胞結合檢定兩者中，評估變體庫對目標所保留的結合。幾乎所有變體展現對VEGFR1保留或稍為改善的結合。由於VGFB54之N54Q變體(VGFB883)係最具化學保守性之胺基酸取代之一者，其係經選擇用於進一步研發，消除轉譯後修飾風險，並展現對目標的結合保留（表4）。

表4. VGFB883的配體阻斷及細胞結合

抗體	配體阻斷，IC50 (M)	細胞結合，IC50 (M)
VGFB54	8.94095E <sup>-11</sup>	1.97903E <sup>-10</sup>
VGFB883	4.40442E <sup>-11</sup>	6.54912E <sup>-11</sup>

【0474】 自基因轉殖動物獲得之抗體序列可能在架構區及CDR區中含有體細胞超突變。體細胞超突變可導致人類架構區中之異常或低頻殘基，並影響生物治療劑之穩定性及免疫原性。親本抗VEGFR1抗體VGFB78重鏈可變區在架構區內的位置110（105 Chothia劃分）處含有體細胞超突變。一般而言，在位

置110 (105 Chothia)處的白胺酸殘基係低頻率殘基（頻率低於1%），以上係相較於通常發現於該位置處的最常見麩醯胺酸(Q)殘基（頻率為76%）（圖3）。因此，在VGFB78之重鏈中將L11Q突變工程改造，而產生VGFB400，其表示在此位置處轉化為生殖系同一性。選擇此取代以在此位置處反映最為共同的同一性。

### ***ExpiCHO*小規模轉染及純化**

【0475】 對自免疫活動識別之抗體以2 ml規模進行選殖且表現為IgG1-AAS (L234A/L235A/D265S)並純化。在37°C、7% CO<sub>2</sub>下，將ExpiCHO™細胞 (ThermoFisher Scientific)培養於表現培養基。當密度在4–6 × 10<sup>6</sup>個活細胞/mL下以98至99%的存活率達到對數期生長時，將細胞進行繼代培養。在轉染當天，判定活細胞密度及存活率百分比。依照製造商之轉染規程（ThermoFisher ExpiCHO表現系統規程，用於24及96深孔區塊及微小生物反應器管），在6 × 10<sup>6</sup>個活細胞/mL的密度下將細胞轉染。在轉染後第7天，以850 x g離心15分鐘來收集培養物上清液，然後進行純化。使用MabSelect Sure樹脂(GE Healthcare)自澄清上清液純化抗體，並將其透析至PBS中。使用DropSense儀器(Trinean NV/SA)在濾液上藉由在280 nm的吸光度測量來判定蛋白質濃度。

### **抗VEGFR1抗體之序列**

【0476】 表5顯示所選抗VEGFR1所選抗體之Kabat HCDR1、HCDR2、及HCDR3。表6顯示所選抗VEGFR1抗體之Kabat LCDR1、LCDR2、及LCDR3。表7顯示所選抗VEGFR1抗體之Chothia HCDR1、HCDR2、及HCDR3。表8顯示

所選抗VEGFR1抗體之Chothia LCDR1、LCDR2、及LCDR3。表9顯示所選抗VEGFR1抗體之ABM HCDR1、HCDR2、及HCDR3。表10顯示所選抗VEGFR1抗體之ABM LCDR1、LCDR2、及LCDR3。表11顯示所選抗VEGFR1抗體之IMTG HCDR1、HCDR2、及HCDR3。表12顯示所選抗VEGFR1抗體之IMTG LCDR1、LCDR2、及LCDR3。表13顯示所選抗VEGFR1抗體之VH及VL胺基酸序列。表14顯示所選抗VEGFR1抗體之VH核酸序列。表15顯示所選抗VEGFR1抗體之VL核酸序列。

【0477】 表16顯示所選抗VEGFR1抗體之HC胺基酸序列。表17顯示所選抗VEGFR1抗體之LC胺基酸序列。表18顯示所選抗VEGFR1抗體之HC核苷酸序列。表19顯示所選抗VEGFR1抗體之LC核苷酸序列。表20彙總分派至所選抗VEGFR1抗體的SEQ ID NO:。

**表5.使用Kabat劃分的所選抗VEGFR1抗體之HCDR**

mAb	HCDR1 序列	HCDR1 SEQ ID NO:	HCDR2 序列	HCDR2 SEQ ID NO:	HCDR3 序列	HCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	DYGMN	7	SINRNGDISTYHVDSVKG	175	NHDYHGMDV	9
VGFB883	DYGMN	7	SINRQGDISTYHVDSVKG	8	NHDYHGMDV	9
VGFB71	DYNMN	13	IITNDGSSTAYSDSVKG	14	VYYGMDD	15
VGFB78	NYDMT	19	GIGTSGTDMYYADSVKG	20	DYYYYGMDV	21
VGFB400	NYDMT	19	GIGTSGTDMYYADSVKG	20	DYYYYGMDV	21
VGFB82	TYAMN	25	TINSEGTITSHAPAVKG	26	TTGTTHGMDV	27

**表6.使用Kabat劃分的所選抗VEGFR1抗體之LCDR**

mAb	LCDR1 胺基酸	LCDR1 SEQ ID NO:	LCDR2 胺基酸	LCDR2 SEQ ID NO:	LCDR3 序列	LCDR3 SEQ ID NO:

VGFB54	SGSRSNIGNNFVN	10	LNSQRPS	11	ASWDDSLNGWV	12
VGFB883	SGSRSNIGNNFVN	10	LNSQRPS	11	ASWDDSLNGWV	12
VGFB71	SGGSSNIGSNYVS	16	FNFQRPS	17	AAWDDRNVVWV	18
VGFB78	SGSTSNIGNNYVS	22	YDQRPS	23	AAWDDSLNGWV	24
VGFB400	SGSTSNIGNNYVS	22	YDQRPS	23	AAWDDSLNGWV	24
VGFB82	SGSSSNIQNNYVY	28	FNSQRPS	29	GTWDDSLNGWV	30

表7.使用Chothia劃分的所選抗VEGFR1抗體之HCDR

mAb	HCDR1 序列	HCDR1 SEQ ID NO:	HCDR2 序列	HCDR2 SEQ ID NO:	HCDR3 序列	HCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	GFNFEDY	71	NRNGDIS	176,.	NHDYHGMDV	73
VGFB883	GFNFEDY	71	NRQGDIS	72	NHDYHGMDV	73
VGFB71	GFIFRDY	77	TNDGSS	78	VYYGMDD	79
VGFB78	SFTFYNY	83	GTSGTD	84	DYYYYGMDV	85
VGFB400	SFTFYNY	83	GTSGTD	84	DYYYYGMDV	85
VGFB82	GFDFSTY	89	NSEGTI	90	TTGTTHGMDV	91

表8.使用Chothia劃分的所選抗VEGFR1抗體之LCDR

mAb	LCDR1 胺基酸	LCDR1 SEQ ID NO:	LCDR2 胺基酸	LCDR2 SEQ ID NO:	LCDR3 序列	LCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	SGSRSNIGNNFVN	74	LNSQRPS	75	ASWDDSLNGWV	76
VGFB883	SGSRSNIGNNFVN	74	LNSQRPS	75	ASWDDSLNGWV	76
VGFB71	SGGSSNIGSNYVS	80	FNFQRPS	81	AAWDDRNVVWV	82
VGFB78	SGSTSNIGNNYVS	86	YDQRPS	87	AAWDDSLNGWV	88
VGFB400	SGSTSNIGNNYVS	86	YDQRPS	87	AAWDDSLNGWV	88
VGFB82	SGSSSNIQNNYVY	92	FNSQRPS	93	GTWDDSLNGWV	94

表9.使用ABM劃分的所選抗VEGFR1抗體之HCDR

mAb	HCDR1 序列	HCDR1 SEQ ID NO:	HCDR2 序列	HCDR2 SEQ ID NO:	HCDR3 序列	HCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	GFNFEDYGMN	95	SINRNGDISTY	177	NHDYHGMDV	97

VGFB883	GFNFEDYGMN	95	SINRQGDISTY	96	NHDYHGMDV	97
VGFB71	GFIFRDYNMN	101	IITNDGSSTA	102	VYYGMDD	103
VGFB78	SFTFYNYDMT	107	GIGTSGTDMY	108	DYYYYGMDV	109
VGFB400	SFTFYNYDMT	107	GIGTSGTDMY	108	DYYYYGMDV	109
VGFB82	GFDFSTYAMN	113	TINSEGTITS	114	TTGTTHGMDV	115

**表10.**使用ABM劃分的所選抗VEGFR1抗體之LCDR

mAb	LCDR1 胺基酸	LCDR1 SEQ ID NO:	LCDR2 胺基酸	LCDR2 SEQ ID NO:	LCDR3 序列	LCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	SGSRSNIGNNFVN	98	LNSQRPS	99	ASWDDSLNGWV	100
VGFB883	SGSRSNIGNNFVN	98	LNSQRPS	99	ASWDDSLNGWV	100
VGFB71	SGGSSNIGSNYVS	104	FNFQRPS	105	AAWDDRVNVWV	106
VGFB78	SGSTSNIGNNYVS	110	YDQRPS	111	AAWDDSLNGWV	112
VGFB400	SGSTSNIGNNYVS	110	YDQRPS	111	AAWDDSLNGWV	112
VGFB82	SGSSNIQNNYVY	116	FNSQRPS	117	GTWDDSLNGWV	118

**表11.**使用IMTG劃分的所選抗VEGFR1抗體之HCDR

mAb	HCDR1 序列	HCDR1 SEQ ID NO:	HCDR2 序列	HCDR2 SEQ ID NO:	HCDR3 序列	HCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	GFNFEDYG	119	INRNGDIST	178	TKNHDYHGMDV	121
VGFB883	GFNFEDYG	119	INRQGDIST	120	TKNHDYHGMDV	121
VGFB71	GFIFRDYN	125	ITNDGSST	126	VKVYYGMDD	127
VGFB78	SFTFYNYD	131	IGTSGTDM	132	AKDYYYYGMDV	133
VGFB400	SFTFYNYD	131	IGTSGTDM	132	AKDYYYYGMDV	133
VGFB82	GFDFSTYA	137	INSEGTIT	138	SSTGTTHGMDV	139

**表12.**使用IMTG劃分的所選抗VEGFR1抗體之LCDR

mAb	LCDR1 胺基酸	LCDR1 SEQ ID NO:	LCDR2 胺基酸	LCDR2 SEQ ID NO:	LCDR3 序列	LCDR3 SEQ ID NO:
VGFB54	RSNIGNNF	122	LNS	NA	ASWDDSLNGWV	124
VGFB883	RSNIGNNF	122	LNS	NA	ASWDDSLNGWV	124

VGFB71	SSNIGSNY	128	FNF	NA	AAWDDRNVVWV	130
VGFB78	TSNIGNNY	134	YD	NA	AAWDDSLNGWV	136
VGFB400	TSNIGNNY	134	YD	NA	AAWDDSLNGWV	136
VGFB82	SSNIQNNY	140	FNS	NA	GTWDDSLNGWV	142

NA =不適用

表13.所選抗VEGF1抗體之VH及VL胺基酸序列

抗體	VH 名稱	VH 胺基酸序列	VH SEQ ID NO:	VL 名稱	VL 胺基酸序列	VL SEQ ID NO:
VGFB54	VD00004 9673_VH	EVQLLES GGGSVQP GGSLRLSCTASGFNF EDYGMNWVRQAPG KGLDWVSSINRNGD ISTYHVDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAIYYCTK NHDYHGMDVWGQ GTTVTVSS	31	VD00004 9676_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVTISCSGSRSNIG NNFVNWYQQIPGTA PKLLIYLNLSQRPSGV P DRFSGSKSGTSASLA ISGLQSDDEADYYC ASWDDSLNGWVFG GGTKLTVL	32
VGFB883	VD00006 0031_VH	EVQLLES GGGSVQP GGSLRLSCTASGFNF EDYGMNWVRQAPG KGLDWVSSINRQGD ISTYHVDSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAIYYCTK NHDYHGMDVWGQ GTTVTVSS	33	VD00004 9676_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVTISCSGSRSNIG NNFVNWYQQIPGTA PKLLIYLNLSQRPSGV P DRFSGSKSGTSASLA ISGLQSDDEADYYC ASWDDSLNGWVFG GGTKLTVL	32
VGFB71	VD00005 0424_VH	EVQLLES GGLVQP GGSLRLSCEASGFIF RDYMNWVRQAPG KGLEWVSIITNDGSS TAY SDSVKGRFTISRDNS KNSLYLQMNSLRAE DTAIYYCVKVVYGG MDDWGQGTTVTVS S	34	VD00005 0423_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVTISCSGGSSNIG SNYVSWYQQLPGTA PKLLIYFNFQRPSGV P DRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYC AAWDDRNVVWVFG GGTKLTVL	35
VGFB78	VD00005 0433_VH	EVQLLES GGLVQP GGSLRLSCAASSFTF YNYDMTWVRQAPG KGLEWVAGIGTSGT DMYY	36	VD00005 0421_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVIISCSGSTSNIGN NYVSWYQQLPGTAP KLLIYYDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAI	37

		ADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAE DTAIYYCAKDY GMDVWGLGTTVTV SS			SGLQSEDEADYYCA AWDDSLNGWVFGG GTKLTVL	
VGFB400	VD00005 9020_VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CAASSFTF YNYDM TWVRQAPG KGLEWV AGIGTSGT DMYYAD SVKGRFTI SRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAIYYCAK DY YYYGMDVW GQ GTTVTVSS	38	VD00005 0421_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVIISCSGSTSNI NYVSWYQQLPGTAP KLLIYYDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAI SGLQSEDEADYYCA AWDDSLNGWVFGG GTKLTVL	37
VGFB82	VD00005 6903_VH	EVQLLES GGGLVQP GGSLRLS CEASGFDF STYAMN WVRQAPG KGLEWV ATINSEGTI TSHAPV KGRFTISR DNSKNT AYVQMNS LRAEDS AVYYCSST TGTT HGMDVWGRG TTVTVSS	39	VD00005 6902_VL	QSVLTQPPSASGTPG QRVTISCSGSSSNIQ NNYVYWYQQLPGT APKLLIYFNSQRPSG VP DRFSGSKSGTSASLA ISGLQSEDEADYYC GTWDDSLNGWVFG GGTKLTVL	40

表14. 所選抗VEGFR1抗體之VH核酸序列

抗體	VH 名稱	VH 核酸序列	VH SEQ ID NO:
VGFB54	VD0000496 73_VH	GAGGTT CAGC TGCTGGAATC TGGCGGAGGA TCTGTTCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCTTGTACCG CCTCCGGCTT CAACTTCGAG GACTACGGCA TGA ACTGGGT CCGACAGGCT CCTGGCAAAG GCCTGGATTG GGTGTCCTCC ATCAACCGGA ACGGCGACAT CTCCACCTAC CACGTGGACT CCGTGAAGGG CAGATTCACC ATCAGCCGGG ACAACTCCAA GAACACCCTG TACCTGCAGA TGA ACTCCCT GAGAGCCGAG GACACCGCCA TCTACTACTG CACCAAGAAC CACGACTACC ACGGCATGGA TGTGTGGGGC CAAGGCACAA CAGTGACCGT TTCTTCT	41
VGFB883	VD0000600 31_VH	GAGGTT CAGC TGCTGGAATC TGGCGGAGGA TCTGTTCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCTTGTACCG CCTCCGGCTT CAACTTCGAG GACTACGGCA TGA ACTGGGT CCGACAGGCT CCTGGCAAAG GCCTGGATTG GGTGTCCTCT ATCAACCGGC AGGCGACAT CTCCACCTAC CACGTGGACT CTGTGAAGGG CAGATTCACC	43

		ATCAGCCGGG ACAACTCCAA GAACACCCTG TACCTGCAGA TGA ACTCCCT GAGAGCCGAG GACACCGCCA TCTACTACTG CACCAAGAAC CACGACTACC ACGGCATGGA TGTGTGGGGA CAAGGCACAA CAGTGACCGT TTCTTCT	
VGFB71	VD0000504 24_VH	GAGGTTTCAGC TGCTGGAATC TGGCGGAGGA TTGGTTCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCTTGCGAGG CCTCTGGCTT CATCTTCCGG GACTACAACA TGA ACTGGGT CCGACAGGCT CCTGGCAAAG GCCTGGAATG GGTGTCCATC ATCACCAACG ACGGCTCCTC CACCGCCTAC TCCGATTCTG TGAAGGGCAG ATTCACCATC AGCCGGGACA ACTCCAAGAA CTCCCTGTAC CTGCAGATGA ACAGCCTGAG AGCCGAGGAC ACCGCCATCT ACTACTGCGT GAAGGTGTAC TACGGCATGG ACGATTGGGG CCAGGGCACC ACAGTGACAG TCTCTTCT	44
VGFB78	VD0000504 33_VH	GAAGTTCAGC TTTTGGAGTC CGGTGGGGGA TTGGTTCAGC CAGGGGGAAG TCTGCGATTG TCATGTGCAG CATCCTCCTT CACATTCTAT AATTATGACA TGACATGGGT ACGGCAGGCA CCAGGAAAAG GACTGGAGTG GGTGCTGGG ATTGGGACAT CAGGAACTGA TATGTATTAC GCAGATTCAG TAAAGGGTCG CTTTACAATA AGCCGCGATA ATAGTAAAAA TACATTGTAT CTTCAAATGA ACTACTCAG AGCCGAGGAC ACTGCTATTT ACTACTGCGC TAAAGATTAC TATTATTACG GGATGGACGT ATGGGGCCTT GGCACA ACTG TTACCGTCTC AAGC	46
VGFB400	VD0000590 20_VH	GAGGTTTCAGC TGCTGGAATC TGGCGGAGGA TTGGTTCAGC CTGGCGGTTT TCTGAGACTG TCTTG TGCCG CCTCCTCCTT CACCTTCTAC AACTACGACA TGACCTGGGT CCGACAGGCC CCTGGCAAAG GATTGGAATG GGTGGCCGGC ATCGGCACCT CTGGCACCGA TATGTACTAC GCCGACTCCG TGAAGGGCAG ATTCACCATC TCTCGGGACA ACTCCAAGAA CACCCTGTAC CTGCAGATGA ACTCCCTGAG AGCCGAGGAC ACCGCCATCT ACTACTGCGC CAAGGATTAC TACTACTACG GCATGGACGT GTGGGGCCAA GGCACAACAG TGACAGTCTC TTCT	48
VGFB82	VD0000569 03_VH	GAGGTTTCAGC TGCTGGAATC TGGCGGAGGA TTGGTTCAGC CTGGCGGCTC TCTGAGACTG TCTTGCGAGG CCTCTGGCTT CGACTTCTCC ACCTACGCCA TGA ACTGGGT CCGACAGGCT CCTGGCAAAG GCCTGGAATG GGTGCGCCACC ATCAATTCCG AGGGCACCAT CACCTCTCAC GCCCCTGCTG TGAAGGGCAG ATTCACCATC TCTCGGGACA ACTCCAAGAA CACCGCCTAC GTGCAGATGA ACTCCCTGAG AGCCGAGGAC	49

	TCCGCCGTGT ACTACTGTTC TTCTACCACC GGCACCACAC ACGGCATGGA TGTGTGGGGA CGCGGCACCA CAGTGACCGT TTCTTCT
--	---

表15.所選抗VEGFR1抗體之VL核酸序列

抗體	VL 名稱	VL 核酸序列	VL SEQ ID NO:
VGFB54	VD0000496 76_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGACCATC TCCTGTTCCG GCTCTCGGTC CAACATCGGC AACAACTTCG TGA ACTGGTA TCAGCAGATC CCCGGCACCG CTCCTAAGCT GCTGATCTAC CTGAACTCCC AGCGGCCTTC TGGCGTGCCC GATAGATTCT CCGGCTCTAA GTCTGGCACC TCTGCCAGCC TGGCTATCTC TGGCCTGCAG TCTGATGACG AGGCCGACTA C TACTGCGCC TCCTGGGACG ATTCTCTGAA CGGCTGGGTT TTCGGCGGAG GCACCAA ACT GACAGTGCTG	42
VGFB883	VD0000496 76_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGACCATC TCCTGTTCCG GCTCTCGGTC CAACATCGGC AACAACTTCG TGA ACTGGTA TCAGCAGATC CCCGGCACCG CTCCTAAGCT GCTGATCTAC CTGAACTCCC AGCGGCCTTC TGGCGTGCCC GATAGATTCT CCGGCTCTAA GTCTGGCACC TCTGCCAGCC TGGCTATCTC TGGCCTGCAG TCTGATGACG AGGCCGACTA C TACTGCGCC TCCTGGGACG ATTCTCTGAA CGGCTGGGTT TTCGGCGGAG GCACCAA ACT GACAGTGCTG	42
VGFB71	VD0000504 23_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGACCATC TCTTGCTCTG GCGGCTCCTC CAACATCGGC TCCAATTACG TGTCCTGGTA TCAGCAGCTG CCCGGCACAG CTCCCAA ACT GCTGATCTAC TTCAACTTCC AGCGGCCTTC TGGCGTGCCC GACAGATTCT CTGGCTCTAA GTCTGGCACC TCTGCCAGCC TGGCTATCTC TGGACTGCAG AGCGAGGACG AGGCCGACTA CTATTGTGCC GCCTGGGACG ACAGAGTGAA CGTGTGGGTT TTCGGCGGAG GCACCAAGCT GACAGTTCTG	45
VGFB78	VD0000504 21_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGATCATC TCCTGCTCCG GCTCCACCTC CAACATCGGC AACAACTACG TGTCCTGGTA TCAGCAGCTG CCCGGCACAG CTCCCAA ACT GCTGATCTAC TACGACCAGC GGCCTTCTGG CGTGCCCGAT	47

		AGATTCTCCG GCTCTAAGTC TGGCACCTCT GCCAGCCTGG CTATCTCTGG ACTGCAGAGC GAGGACGAGG CCGACTACTA TTGTGCCGCC TGGGACGATT CTCTGAACGG CTGGGTTTTT GGCGGAGGCA CCAAAGTAC AGTGCTG	
VGFB400	VD0000504 21_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGATCATC TCCTGCTCCG GCTCCACCTC CAACATCGGC AACAACTACG TGCCTGGTA TCAGCAGCTG CCCGGCACAG CTCCCAAAGT GCTGATCTAC TACGACCAGC GGCCTTCTGG CGTGCCCGAT AGATTCTCCG GCTCTAAGTC TGGCACCTCT GCCAGCCTGG CTATCTCTGG ACTGCAGAGC GAGGACGAGG CCGACTACTA TTGTGCCGCC TGGGACGATT CTCTGAACGG CTGGGTTTTT GGCGGAGGCA CCAAAGTAC AGTGCTG	47
VGFB82	VD0000569 02_VL	CAGTCTGTGC TGACCCAGCC TCCTTCTGCT TCTGGCACAC CTGGCCAGAG AGTGACCATC TCTTGCTCCG GCTCCTCCAG CAACATCCAG AACAACTACG TGTACTGGTA TCAGCAGCTG CCCGGCACCG CTCCTAAAGT GCTGATCTAC TTCAACTCCC AGCGGCCTTC TGGCGTGCC GATAGATTCT CCGGCTCTAA GTCTGGCACC TCTGCCAGCC TGGCTATCTC TGGACTGCAG AGCGAGGACG AGGCCGACTA CTATTGTGGC ACCTGGGACG ATTCCCTGAA CGGCTGGGTT TTCGGCGGAG GCACAAAGCT GACAGTGCTG	50

表16. 所選抗VEGFR1抗體之HC胺基酸序列

抗體	HC 肽 ID	HC 蛋白質 SEQ ID NO:	HC 胺基酸序列
VGFB54	DCH000 001577	51	EVQLLES GGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFEDYGM NWVRQAPGKGLDWVSSINRNGDISTYHVDSVKG RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCTKNH DYHGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
VGFB883	DCH000	53	EVQLLES GGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFEDYGM NWVRQAPGKGLDWVSSINRQGDISTYHVDSVKG

	013229		RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCTKNH DYHGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ KSLSLSPGK
VGFB71	DCH000 001642	54	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFIFRDYNM NWVRQAPGKGLEWVSIITNDGSSTAYS DSVKGRF TISRDN SKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCVK VYYG MDDWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
VGFB78	DCH000 001676	56	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASSFTFYNYDM TWVRQAPGKLEWVAGIGTSGTDMYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDY YYYGMDVWGLGTT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK
VGFB400	DCH000 007928	58	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASSFTFYNYDM TWVRQAPGKLEWVAGIGTSGTDMYYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDY YYYGMDVWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVSVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

			KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK
VGFB82	DCH000005623	59	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFDFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVATINSEGTITSHAPAVKGRFTISRDNKNTAYVQMNSLRAEDSAVYYCSSTTGTTHGMDVWGRGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVH TFPVAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTVSVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK

表17. 所選抗VEGFR1抗體之LC胺基酸序列。

抗體	LC 肽 ID	VH 蛋白質 SEQ ID NO:	LC 胺基酸序列
VGFB54	DCH000001057	52	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGNNFVN WYQQIPGTAPKLLIYLNSQRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLQSDDEADYYCASWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
VGFB883	DCH000001057	52	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGNNFVN WYQQIPGTAPKLLIYLNSQRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLQSDDEADYYCASWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
VGFB71	DCH000001643	55	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGSNYVS WYQQLPGTAPKLLIYFNFQRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRNVVWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
VGFB78	DCH000001641	57	QSVLTQPPSASGTPGQRVIISCSGSTSNIGNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYYDQRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

			GGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS
VGFB400	DCH0000 01641	57	QSVLTQPPSASGTPGQRVIISCSGSTSNIQNNYVS WYQQLPGTAPKLLIYYDQRPSGVPDRFSGSKSG TSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVF GGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS
VGFB82	DCH0000 05624	60	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQNNYV YWYQQLPGTAPKLLIYFNSQRPSGVPDRFSGSKS GTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDDSLNGWVF GGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKA TLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVT HEGSTVEKTVAPTECS

表18. 所選抗VEGFR1抗體之HC核苷酸序列。

抗體	HC 核苷酸 SEQ ID NO:	HC 核酸序列
VGFB54	61	GAGGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATCTGTTTCAGC CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTACCGCCTCCGGCTT CAACTTCGAGGACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGC TCCTGGCAAAGGCCTGGATTGGGTGTCTCCATCAACCGG AACGGCGACATCTCCACCTACCACGTGGACTCCGTGAAG GGCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACC GCCATCTACTACTGCACCAAGAACCACGACTACCACGGC ATGGATGTGTGGGGCCAAGGCACAACAGTGACCGTTTCTT CTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACC CTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTG TCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACT TCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCCG GGGACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTG GTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAG ACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAAGCCC

		TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGA GTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGAC CACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT ACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCA CAACCACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGA AAA
VGFB883	63	GAGGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATCTGTTTCAGC CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTACCGCCTCCGGCTT CAACTTCGAGGACTACGGCATGAACTGGGTCCGACAGGC TCCTGGCAAAGGCCTGGATTGGGTGTCTCTATCAACCGG CAGGGCGACATCTCCACCTACCACGTGGACTCTGTGAAGG GCAGATTCACCATCAGCCGGGACAACCTCCAAGAACACCC TGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCG CCATCTACTACTGCACCAAGAACCACGACTACCACGGCAT GGATGTGTGGGGACAAGGCACAACAGTGACCGTTTCTTCT GCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC GTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC CCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCA GCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGAC CTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAA GGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAC TCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCCGG GGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGAC ACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGG TGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCA ACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTG TGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACTGGCTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAAGCCCT CCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGG GCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGT GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACC ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTA CAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAA AA
VGFB71	64	GAGGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGC CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGAGGCTCTGGCTT CATCTTCCGGGACTACAACATGAACTGGGTCCGACAGGCT CCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGTCCATCATACCAAC GACGGCTCCTCCACCGCCTACTCCGATTCTGTGAAGGGCA GATTCACCATCAGCCGGGACAACCTCCAAGAACCTCCCTGTA

		<p>CCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCAT  CTACTACTGCGTGAAGGTGTACTACGGCATGGACGATTGG  GGCCAGGGCACACAGTGACAGTCTCTTCTGCCTCCACCA  AGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAG  CACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA  GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCA  GGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCC  TACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGAC  CGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGC  AACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG  AAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCC  CACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGACCGTCAG  TCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCTCATGAT  CTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGAGCGTG  AGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTG  GACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG  GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC  CTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG  TACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAAGCCCTCCAGCCCCC  ATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA  GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAG  ATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAA  GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC  AATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCACGCTCC  GTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGC  TCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAACGTCT  TCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA  CACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAAA</p>
<p>VGFB78</p>	<p>66</p>	<p>GAAGTTCAGCTTTTGGAGTCCGGTGGGGGATTGGTTCAGC  CAGGGGGAAGTCTGCGATTGTCATGTGCAGCATCCTCCTT  CACATTCTATAATTATGACATGACATGGGTACGGCAGGCA  CCAGGAAAAGGACTGGAGTGGGTTGCTGGGATTGGGACA  TCAGGAACTGATATGTATTACGCAGATTCAGTAAAGGGTC  GCTTTACAATAAGCCGCGATAATAGTAAAAATACATTGTA  TCTTCAAATGAACTCACTCAGAGCCGAGGACACTGCTATT  TACTACTGCGCTAAAGATTACTATTATTACGGGATGGACG  TATGGGGCCTTGGCACAACCTGTTACCGTCTCAAGCGCCTC  CACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC  AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTG  GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGA  ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGC  TGTCCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG  GTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA  TCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG  ACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACA  CATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGAC  CGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCT  CATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTG  AGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG  TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG  CCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC</p>

		<p>AGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA  AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAG  CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGC  CCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGG  AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG  TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA  GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCC  TCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC  AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAAC  GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTA</p>
VGFB400	68	<p>GAGGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGC  CTGGCGGTTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCTCCTTC  ACCTTCTACAACACTACGACATGACCTGGGTCCGACAGGCC  CTGGCAAAGGATTGGAATGGGTGGCCGGCATCGGCACCT  CTGGCACCGATATGTAACGCGACTCCGTGAAGGGCA  GATTCACCATCTCTCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTA  CCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCAT  CTACTACTGCGCCAAGGATTACTACTACTACGGCATGGAC  GTGTGGGGCCAAGGCACAACAGTGACAGTCTTCTTCTGCCT  CCACCAAGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTC  CAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCT  GGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGG  AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCCGG  CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGT  GGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC  ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTG  GACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCAC  ACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCCGGGGGA  CCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCC  TCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGT  GAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG  GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA  GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGT  CAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC  AAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTCGAACAAAGCCCTCCCA  GCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAG  CCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCAGG  AGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGG  TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA  GAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACACTACAAGACCAGCC  TCCCCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGC  AAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAAC  GTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC  ACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAA</p>
VGFB82	69	<p>GAGGTTTCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGATTGGTTCAGC  CTGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGTGCCGCTCCTGCTT  CGACTTCTCCACCTACGCCATGAACTGGGTCCGACAGGCT  CCTGGCAAAGGCCTGGAATGGGTGCCACCATCAATTCCG  AGGGCACCATCACCTCTCACGCCCTGCTGTGAAGGGCAG  ATTCACCATCTCTCGGGACAACCTCCAAGAACACCGCCTAC</p>

		<p>GTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCCGAGGACTCCGCCGTG  TACTACTGTTCTTCTACCACCGGCACCACACACGGCATGG  ATGTGTGGGGACGCGGCACCACAGTGACCGTTTCTTCTGC  CTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCC  TCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGC  CTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGT  GGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGGCTGCACACCTTCCC  GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC  GTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT  ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG  TGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAATC  ACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAAGCCGCGGGG  GACCGTCAGTCTTCTTCCCCCAAACCAAGGACAC  CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTG  GTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC  TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA  AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTG  GTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATG  GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGTGGAACAAAGCCCTCC  CAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC  AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCG  GGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT  GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG  GAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAAGACCACG  CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG  CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGGAA  CGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC  CACTACACGCAGAAGTCTCTCTCCCTGTCTCCGGGAAA</p>
--	--	--

表19.所選抗VEGFR1抗體之LC核苷酸序列。

抗體	LC 核苷酸 SEQ ID NO:	LC 核酸序列
VGFB54	62	<p>CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCACAC  CTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGTTCCGGCTCTCGGTC  CAACATCGGCAACAACCTTCGTGAACTGGTATCAGCAGATC  CCCGGCACCGCTCCTAAGCTGCTGATCTACCTGAACTCCC  AGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTAA  GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATCTCTGGCCTGCAG  TCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCGCTCCTGGGACG  ATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAAT  GACAGTGCTGGGACAGCCTAAGGCAGCCCCCTCCGTGAC  CCTGTTCCCGCCATCATCCGAAGAACTGCAGGCCAACAAG  GCCACGCTCGTGTGCCTGATTTCCGACTTCTACCCGGGGG  CCGTGACTGTGGCCTGGAAGGCAGACTCAAGCCCTGTGA  AGGCTGGCGTCGAGACTACCACCCCGTGAAGCAATCCA  ACAACAAATACGCGGCGTCCAGCTACCTGAGCCTGACCC  CTGAGCAGTGGAAATCCCACCGGTCTACTCGTGCCAAGT  CACCCACGAGGGATCCACTGTGGAAAAGACCGTGGCGCC</p>

		GACTGAGTGTTC
VGFB883	62	CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCACAC CTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGTTCCGGCTCTCGGTC CAACATCGGCAACAACCTTCGTGAACTGGTATCAGCAGATC CCCGGCACCGCTCCTAAGCTGCTGATCTACCTGAACTCCC AGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATCTCTGGCCTGCAG TCTGATGACGAGGCCGACTACTACTGCGCCTCCTGGGACG ATTCTCTGAACGGCTGGGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAAT GACAGTGTGGGACAGCCTAAGGCAGCCCCCTCCGTGAC CCTGTTCCCGCCATCATCCGAAGAACTGCAGGCCAACAAAG GCCACGCTCGTGTGCCTGATTTCCGACTTCTACCCGGGGG CCGTGACTGTGGCCTGGAAGGCAGACTCAAGCCCTGTGA AGGCTGGCGTTCGAGACTACCACCCCGTTCGAAGCAATCCA ACAACAAATACGCGGCGTCCAGCTACCTGAGCCTGACCC CTGAGCAGTGGAAATCCCACCGGTCCTACTCGTGCCAAGT CACCCACGAGGGATCCACTGTGGAAAAGACCGTGGCGCC GACTGAGTGTTC
VGFB71	65	CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCACAC CTGGCCAGAGAGTGACCATCTCTTGCTCTGGCGGCTCCTC CAACATCGGCTCCAATTACGTGTCTGCTGATCAGCAGCTG CCCGGCACAGCTCCCAAATGCTGATCTACTTCAACTTCC AGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGACAGATTCTCTGGCTCTAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGCAG AGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTGCCGCTGGGAC GACAGAGTGAACGTGTGGGTTTTTCGGCGGAGGCACCAAG CTGACAGTTCTGGGACAGCCTAAGGCAGCCCCCTCCGTGA CCCTGTTCCCGCCATCATCCGAAGAACTGCAGGCCAACAA GGCCACGCTCGTGTGCCTGATTTCCGACTTCTACCCGGGG GCCGTGACTGTGGCCTGGAAGGCAGACTCAAGCCCTGTG AAGGCTGGCGTTCGAGACTACCACCCCGTTCGAAGCAATCC ACAACAAATACGCGGCGTCCAGCTACCTGAGCCTGACC CCTGAGCAGTGGAAATCCCACCGGTCCTACTCGTGCCAAG TCACCCACGAGGGATCCACTGTGGAAAAGACCGTGGCGC CGACTGAGTGTTC
VGFB78	67	CAGAGCGTCCTCACTCAGCCTCCCTCAGCTAGTGGCACTC CCGGACAGAGGGTAATAATATCTTGCAGCGGTTCAACCA GTAATATAGGTAATAATTACGTAAGTTGGTATCAACAGCT CCCAGGCACAGCTCCTAAATTGCTCATCTACTATGATCAA CGCCCTTCCGGTGTTCCTGATAGGTTTTCCGGTTCAAAGA GTGGCACCTCCGCCAGTCTCGCTATATCTGGACTTCAATC AGAGGACGAAGCTGACTATTATTGTGCCGCTTGGGACGA CAGCCTGAACGGGTGGGTTTTTCGGCGGGGGCACTAAGCT GACAGTCCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCC TGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGT

		CACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC TACAGAATGTTCA
VGFB400	67	CAGAGCGTCCTCACTCAGCCTCCCTCAGCTAGTGGCACTC CCGGACAGAGGGTAATAATATCTTGCAGCGGTTCAACCA GTAATATAGGTAATAATTACGTAAGTTGGTATCAACAGCT CCCAGGCACAGCTCCTAAATTGCTCATCTACTATGATCAA CGCCCTTCCGGTGTTCCCTGATAGGTTTTCCGGTTCAAAGA GTGGCACCTCCGCCAGTCTCGCTATATCTGGACTTCAATC AGAGGACGAAGCTGACTATTATTGTGCCGCTTGGGACGA CAGCCTGAACGGGTGGGTTTTCCGGCGGGGGCACTAAGCT GACAGTCCTTGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACT CTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGG CCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGC CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAA GGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCAAACAAAGCAA CAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCC TGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGT CACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCC TACAGAATGTTCA
VGFB82	70	CAGTCTGTGCTGACCCAGCCTCCTTCTGCTTCTGGCACAC CTGGCCAGAGAGTGACCATCTCTTGCTCCGGCTCCTCCAG CAACATCCAGAACAACACTACGTGTACTGGTATCAGCAGCTG CCCGGCACCGCTCCTAAACTGCTGATCTACTTCAACTCCC AGCGGCCTTCTGGCGTGCCCGATAGATTCTCCGGCTCTAA GTCTGGCACCTCTGCCAGCCTGGCTATCTCTGGACTGCAG AGCGAGGACGAGGCCGACTACTATTGTGGCACCTGGGAC GATTCCTGAACGGCTGGGTTTTCCGGCGGAGGCACAAAG CTGACAGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCA CTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAA GGCCCACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTC AAGGCGGGAGTCGAAACCACCACACCCTCAAACAAAGC ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACG CCTGAGCAGTGGAAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAG GTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCC CCTACAGAATGTTCA

表20.抗VEGFR1抗體SEQ ID NO彙總

抗體	VH 胺基 酸序列 SEQ ID NO:	VL 胺基 酸序列 SEQ ID NO:	VH DNA SEQ ID NO:	VL DNA SEQ ID NO:	HC 胺基 酸序列 SEQ ID NO:	LC 胺基 酸序列 SEQ ID NO:	HC DNA SEQ ID NO:	LC DNA SEQ ID NO:
VGFB54	31	32	41	42	51	52	61	62
VGFB883	33	32	43	42	53	52	63	62
VGFB71	34	35	44	45	54	55	64	65

VGFB78	36	37	46	47	56	57	66	67
VGFB400	38	37	48	47	58	57	68	67
VGFB82	39	40	49	50	59	60	69	70

### 實例3.抗VEGFR1抗體的生物物理表徵及體外活性剖析

#### 確認結合至過度表現VEGFR1的細胞

【0478】 將親本CHO-K1細胞、穩定表現人類VEGFR1之CHO-K1細胞、Ba/F3親本細胞、及穩定表現鼠類VEGFR1之Ba/F3細胞，在4°C下染色10分鐘，其分別為沒有染色、CSFE、CTV、或CTV+CSFE。隨後，將細胞用含有熱失活FBS之培養基洗滌，藉由離心收集，進行合併，再懸浮於染色緩衝劑中，並進行接種（95 µL/孔；每孔每種細胞類型有200,000個）。將抗體樣本添加（5 µL/孔）至最終濃度10 nM，並在4°C下避光培養60 min。將細胞用150 µL/孔染色緩衝劑洗滌兩次。添加AlexaFluor647接合抗人類IgG1二級抗體（100 µL/孔），並將其於4°C下避光培養30分鐘。將細胞用150 µL的染色緩衝劑洗滌兩次，最終再懸浮於30 µL的運行緩衝劑，並在iQue流動式細胞測量儀上讀取。使用單一濃度檢定作為結合至細胞上人類及小鼠VEGFR1的快速確認。進行類似檢定，以確認候選抗體以單一濃度10 nM結合至穩定過度表現食蟹獼猴VEGFR1的HEK293細胞。為了展現對VEGFR1之特異性，亦進行類似的反向篩選檢定，以確認缺乏抗VEGFR1抗體以單一高濃度(10 nM)對穩定表現人類VEGFR2之HEK293細胞或穩定表現人類VEGFR3之K562細胞的結合（表21）。

表21.對細胞上VEGFR1/2/3的結合：交叉反應性及特異性

抗體	幾何平均值 <sub>過度表現</sub> /幾何平均值 <sub>親本</sub> (倍數信號/背景)
----	--

	HEK\cynoVEGFR1	HEK\huVEGFR2	K562\huVEGFR3
VGFB82	3.30	1.34	1.01
VGFB54	4.40	1.52	0.97
VGFB78	4.46	1.75	0.99
VGFB71	3.80	1.27	0.98
山羊抗人類 VEGFR2	1.16	27.96	ND
山羊抗人類 VEGFR3	ND	ND	132.19

對 CyVEGFR1 的陽性臨限係 S/B >3

ND =未判定

山羊抗人類 VEGFR2 = R&D Systems 目錄號 AF357

山羊抗人類 VEGFR3 = R&D Systems 目錄號 AF349

**【0479】** 亦產生抗VEGFR1抗體對細胞上VEGFR1結合的完整劑量反應曲線。將親本CHO-K1細胞及穩定表現人類VEGFR1之CHO-K1細胞(CHO-K1\hVEGFR1)分別培養於aMEM+10% FBS及含有10 µg/mL嘌呤黴素(puromycin)之aMEM+10% FBS中。將CHOK1\hVEGFR1用CSFE染色(如上文所述)，而將親本CHOK1細胞保持未染色。將細胞洗滌，合併(~0.5 x10<sup>6</sup>個細胞/mL)，並以每孔~40,000個細胞(75 µL/孔)接種。接著，將經連續稀釋的抗體樣本添加至細胞，並在37°C下培養1小時。將細胞用染色緩衝劑洗滌兩次，然後在4°C下用AF647接合二級抗體染色30 min。將所接種的細胞洗滌兩次，接著添加含有Sytox藍色染料(1:1000)之讀取緩衝劑，然後在iQue流動式細胞測量儀上讀取。將數據進行擬合，以獲得EC<sub>50</sub>值(表22)。

**表22.**抗VEGFR1抗體與表現人類VEGFR1之細胞的結合。

VEGFR1 mAb	EC50 (M)
VGFB80	5.967E-10
VGFB54	1.008E-10

VGFB71	1.095E-10
VGFB82	1.363E-10
VGFB78	4.732E-10

### 配體阻斷：生物化學及基於細胞性

【0480】 在生物化學的電化學發光(ECL)檢定及基於細胞的檢定中，判定抗VEGFR1抗體預防VEGFA或胎盤成長因子(PIGF)配體與VEGFR1結合的能力。

【0481】 簡言之，將MSD MA6000 384盤在冷室中用0.5 ug/ml的於TBS中之蛋白質A/G (Thermo Fisher Scientific)或抗His mAb (R&D)塗佈16小時。將盤用1x TBS洗滌兩次，以35ul/孔的阻斷劑A阻斷1小時（在室溫下）。將重組人類或小鼠VEGFR1-Fc蛋白(R&D Systems)或His標記食蟹獼猴VEGFR1以0.5 ug/ml添加至盤，並培養1小時（在室溫下）。使用70 ul/孔1x MSD Tris洗滌緩衝劑，洗去未結合的VEGFR1蛋白。在室溫下將未標示VEGFR1配體或抗VEGFR1抗體的對數對半(half-log)連續稀釋液與結合VEGFR1在室溫下預培養30分鐘，然後添加稀釋的生物素標示人類VEGFA165 (0.2nM)、小鼠VEGFA164 (0.2nM)、或PLGF (2nM)以用於結合。值得注意的是，食蟹獼猴及人類VEGFA及PIGF之胺基酸序列係同一，生物素標示人類VEGF-A及PIGF係用於作為食蟹獼猴VEGFR1競爭檢定的配體。添加1ug/ml磺標(Sulfo-tagged)鏈黴親和素，來偵測結合的配體。在35ul/孔的2x MSD讀取緩衝劑T存在下，在MSD成像器上產生並偵測信號，該MSD成像器係SECTOR S 600 (Meso Scale C Diagnostics, 序號1201180626620)。使用ECL讀數來計算結合的%、IC50、及最大抑制的%。

- 結合% = (((樣本-平均值(背景)) ÷ (平均值(總結合)-平均值(背景))) × 100
  - 總結合=僅生物素配體
  - 背景=無阻斷劑及無生物素配體
- 使用非線性迴歸對數（抑制劑）相對於反應—可變斜率（四項參數），來擬合曲線。
  - 式： $Y = \text{底值} + (\text{頂值} - \text{底值}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))}$
  - 自Prism 8軟體擷取IC50。
- 最大抑制% = 100 - 平均值(頂值濃度的結合%)

**【0482】** 表23及表24彙總VEGFR1 mAb替代VEGFA/PlGF結合至人類、食蟹獼猴、小鼠VEGFR1的體外功效（最大抑制%）與效力(IC50)。抗VEGFR1抗體在結合至人類及食蟹獼猴VEGFR1上顯示有效的配體阻斷活性，並且達到~100%最大抑制。IC50值係在次奈莫耳(sub-nanomolar)範圍中（與其配體相當）。雖然VGFB80對小鼠VEGFR1未結合或不具配體競爭，其他VEGFR1mAb在此檢定中對小鼠VEGFR1顯示高度阻斷功效及效力。

**表23. VEGFA對人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1的結合競爭**

未標示 VEGFA 或 VEGFR1 mAb	人類 VEGFR1		食蟹獼猴 VEGFR1		小鼠 VEGFR1	
	Max % Inh.	IC50 (nM)	Max % Inh.	IC50 (nM)	Max % Inh.	IC50 (nM)
VEGFA	100.0	0.156	100.0	0.261	99.9	0.150
VGFB80	99.2	0.291	98.6	0.104	8.5	>250
VGFB82	99.9	0.152	99.0	0.081	99.8	0.040
VGFB54	99.9	0.141	98.6	0.089	100.0	0.026

VGFB78	99.9	0.252	98.6	0.134	100.8	0.183
--------	------	-------	------	-------	-------	-------

**表24.** PIGF對人類、食蟹獼猴、及小鼠VEGFR1的結合競爭

未標示 PIGF 或 VEGFR1 mAb	人類 VEGFR1		食蟹獼猴 VEGFR1		小鼠 VEGFR1	
	Max % Inh.	IC50 (nM)	Max % Inh.	IC50 (nM)	Max % Inh.	IC50 (nM)
PIGF	98.6	8.923	99.2	13.34	100.0	0.163
VGFB80	100.1	0.348	100.2	0.105	39.1	>250
VGFB82	100.3	0.183	100.2	0.091	100.0	0.221
VGFB54	100.2	0.159	100.1	0.078	98.4	0.240
VGFB78	100.4	0.335	100.1	0.177	100.1	0.243

**【0483】** 判定細胞上之配體阻斷如下：接種Cell Trace紫色

CSFE(ThermoFisher Scientific)染色細胞，每孔有15,000個細胞（30  $\mu$ L/孔；CHO親本細胞或經工程改造以過度表現人類VEGFR1之CHO細胞）於FACS染色緩衝劑中。將相等體積的經連續稀釋測試抗體施加至細胞，並培養一小時（在4°C下）。將細胞用200  $\mu$ L/孔的染色緩衝劑洗滌兩次，接著添加100  $\mu$ L/孔的生物素化VEGF A配體(500 pM)。將細胞在4°C下培養另一小時，接著添加50  $\mu$ L/孔的AF647接合鏈黴親和素(3 nM)。將盤在4°C下避光培養30 min，用200  $\mu$ L/孔的染色緩衝劑洗滌兩次，藉由離心收集，再懸浮於運行緩衝劑（含有Sytox藍色活/死染色）中，並在Intellicyt iQue Plus流動式細胞測量儀上讀取。將數據進行擬合，以獲得IC<sub>50</sub>值。計算各濃度的各測試抗體的配體阻斷百分比，並判定IC<sub>50</sub>值（表25）。

**表25.**過度表現人類VEGFR1之細胞(CHOK1)或過度表現食蟹獼猴VEGFR1之細胞(HEK)上的VEGF A配體阻斷。

VEGFR1 mAb	IC50 (M) HEK/食蟹獼猴 VEGFR1	IC50 (M) CHOK1/人類 VEGFR1
VGFB80	5.64E-10	4.90E-10
VGFB54	8.76E-11	7.27E-11
VGFB71	9.57E-11	7.95E-11
VGFB82	2.31E-10	1.98E-10
VGFB78	8.15E-10	6.83E-10

### 熱穩定性判定

**【0484】** 使用自動化Prometheus儀器（來自Nanotemper Technologies），藉由NanoDSF方法來判定各抗體的熱穩定性。將樣本以0.25 mg/mL的濃度，自384孔樣本盤裝載至24孔毛細管中，以進行測量。針對各樣本執行二重複運行。使用Prometheus NanoDSF使用者介面(Melting Scan tab)，以設定用於運行的實驗參數。一般IgG樣本的熱掃描以1.0°C/分鐘的速率自20°C跨至95°C。包括NIST mAb（及/或CNT03930、CNT05825）作為對照組，以二重複運行。使用分子在330及350 nm的內生性螢光，來監測溫度斜坡期間的展開，並以螢光強度隨時間的變化進行記錄。 $T_{\text{開始}}$ 係開始展開的溫度。

**表26.** NanoDSF所測量之抗VEGFR1抗體之熱穩定性

抗體	$T_{\text{開始}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{agg}}$	$T_{\text{m1}}(^{\circ}\text{C})$	$T_{\text{m2}}(^{\circ}\text{C})$
VGFB54	63.99	72.27	71.75	-
VGFB71	62.74	71.81	67.85	-
VGFB78	62.57	68.48	67.86	-
VGFB82	61.20	73.15	71.32	77.32

【0485】 選擇候選者的熱穩定性，亦用微差掃描熱量法(DSC)進行。使用MicroCal VP-Capillary DSC儀器。將樣本整夜透析至1X DPBS或另一種適當緩衝劑。以60°C/小時之速率，使樣本及參考槽的溫度自25°C斜升至95°C，以進行熱掃描。使用「非雙態(non-two state)」參數，來擬合熱分析圖。所有樣本的Tm1可表示68至73°C的Fab展開範圍。Tm2及Tm3係與變體IgG1 Fc展開相關。

表27. DSC所測量之抗VEGFR1抗體之熱穩定性

抗體		T <sub>開始</sub> (°C)	Tm1, °C	ΔH Tm1 (kJ/mol)	Tm2, °C	ΔH Tm2 (kJ/mol)	Tm3, °C	ΔH Tm3 (kJ/mol)
VGFB71	運行 1	60	68.33	1400	77.6	765	83.33	365
	運行 2	59.7	68.5	1370	77.51	720	82.38	374
VGFB82	運行 1	63.3	73.32	2620	81.62	727		
	運行 2	63.3	73.32	2570	81.72	709		
VGFB400	運行 1	59.6	69.07	1110	77.87	454	83.69	218
	運行 2	59.6	69.24	1240	77.85	704	83.8	245
VGFB883	運行 1	61.2	70.53	1600	77.77	511	83.13	351
	運行 2	61.1	70.53	1650	77.76	486	82.97	370

### 藉由動力學排除檢定的親和力判定

【0486】 動力學排除檢定(Kinetic exclusion assay, KEA; KinExA)係用於分析抗VEGFR1抗體對人類、小鼠、及食蟹獼猴VEGFR1的結合。KEA係基於螢光之溶液方法，且其在文獻中有詳細描述 (Darling、Brault, 2004)。為了測量交互作用之親和力，製備具有下列之一系列溶液並允許其達到平衡：固定濃度的一種交互作用物(interactant) (A)及不同濃度的另一種交互作用物(B)。平衡後，使經平衡混合物流動通過填充有經反應物B修飾珠粒的管柱，以判定游

離A的濃度。游離A結合至珠粒，然後使用螢光標示多株抗體來偵測。將樣本以快速流速裝載至管柱，以達成在混合物與珠粒之間的短接觸時間，以確保平衡不會受到破壞（偏移），亦即，B不會自AB複合物解離（動力學排除）。

【0487】 簡言之，使用固定濃度（300 pM、60 pM、12pM、2.4、或0.5 pM）的Ab來製備抗原的連續稀釋液（2 nM至0.52 pM、或800 pM至5.37 fM）。在RT下對複合物滴定進行培養，以至少2天達到結合平衡。在培養之後，將樣本運行於KinExA3200或KinExA4000儀器上，以評估反應中之游離抗體。在此等研究期間，由於實驗失敗或無法符合接受標準，其中一些數據遭受拒絕。關於小鼠VEGFR1，歸因於與NSB相關的高滴定劑，60及300 pM濃度遭受拒絕。使用KinExA Pro軟體之n曲線分析特徵，來判定解離平衡常數( $K_D$ )。此程式對全域擬合數據（至1:1結合模型）使用非線性最小平方迴歸分析。（CI = 信賴區間）。

表28.對人類、小鼠、及食蟹獼猴VEGFR1的抗VEGFR1抗體之結合親和力

抗體	物種	經由 KinExA 之親和力( $K_D$ ) (pM)	經由 SPR 之親和力( $K_D$ ) (pM)
VGFB82	人類	0.46 (0.19–0.88; 95% CI)	10; <6 (n=2)
	食蟹獼猴	0.30 (0.11–0.54; 95% CI)	38; 23 (n=2)
	小鼠	23 (15–35; 95% CI)	不良擬合；10 (n=2)
	大鼠	224 (6–945; 95% CI)	~600–1000
VGFB883	人類	~0.2* (<0.6–2.1)	未判定
	食蟹獼猴	~0.5* (<0.01–1.4)	未判定

	小鼠	>2,000	未判定
	大鼠	因親和力非常微弱而無法判定	未判定
VGFB54	人類	未判定	13, <3.5
	食蟹獼猴	未判定	16, 18
	小鼠	未判定	5300
VGFB78	人類	未判定	20; <6 (n=2)
	食蟹獼猴	0.71 (0.32–1.29; 95% CI)	87; 17 (n=2)
	小鼠	3.85 (2.44–5.88; 95% CI)	4; <6 (n=2)
VGFB1 <sup>a</sup>	小鼠	0.67 (0.43–0.99; 95% CI)	<1
VGFB80	人類	1.26 (0.72–1.93; 95% CI)	21
	食蟹獼猴	0.48 (0.19–0.85; 95% CI)	131

<sup>a</sup>小鼠VEGFR1特異性抗體。不結合人類、食蟹獼猴、或大鼠VEGFR1

### VEGFR針對5種mAb的HDX表位定位

【0488】 藉由HDX-MS，將VEGFR1針對5種mAb（VGFB54、VGFB71、VGFB78、VGFB80、及VGFB82）的表位定位。VGFB80係本文所述之抗體產生工作中不會發現的參考分子。在結合至mAb時降低多於2 kcal/mol的自由能之區段係HDX-MS所定義「強」表位。在結合至mAb時降低介於1與2 kcal/mol之間的自由能之區段係視為「弱」表位。VEGFR1針對所有測試mAb的表位皆非常類似。VEGFR1針對VGFB54的強表位係區段172-177 (FPLDTL, SEQ ID NO: 143)、及201-204 (EIGL, SEQ ID NO: 144)。VEGFR1針對VGFB71的強表位係區段172-177 (FPLDTL, SEQ ID NO: 143)、200 (K)、及201-204 (EIGL, SEQ ID NO: 144)。VEGFR1針對VGFB78的強表位係區段172-177 (FPLDTL,

SEQ ID NO: 143)、200 (K)、及201-204 (EIGL, SEQ ID NO: 144)。VEGFR1針對VGFB82的強表位係區段201-204 (EIGL, SEQ ID NO: 144)。在用0.4 mM FC-14、8 M尿素、1 M TCEP (pH 3.0)淬熄之後，以胃蛋白酶/ FPXIII混床式管柱消化時，VGFW1的序列覆蓋率係88% (= 285/326)。出於五個潛在醮基化位點，N196係由非醮肽覆蓋，且未覆蓋其他四個位點。

**表29.**與抗VEGFR1 mAb結合時的自由能變化( $\Delta\Delta G$ ) (kcal/mol)。

起始殘基	141	147	172	178	200	201	211	218
結束殘基	147	153	177	199	200	204	215	228
VGFB71	-0.3	-1.2	-4.2	0	-2.8	-2.8	-0.1	-0.3
VGFB78	-0.3	-0.6	-2.7	-1.1	-2.9	-3.6	0.1	-0.2
VGFB54	-0.2	-0.4	-2.6	-0.3	-1.4	-3.6	-0.1	-0.7
VGFB82	-0.6	-0.1	-0.6	-1	-0.5	-3.3	-0.1	-0.3

#### 4種mAb針對VEGFR1的HDX互補位定位

**【0489】** 藉由HDX-MS，將四種mAb針對VEGFR1的互補位定位（圖4A及圖4B）。在結合至mAb時降低多於1 kcal/mol的自由能之區段係HDX-MS所定義表位。VGFB54針對VEGFR1之互補位係：重鏈區段32-35 (YGMN, HCDR1, SEQ ID NO: 145)、38-46 (RQAPGKGLD, SEQ ID NO: 146)、49-54 (SSINRN, HCDR2, SEQ ID NO: 147)、55-59 (GDIST, HCDR2, SEQ ID NO: 148)、69-77 (FTISRDNK, SEQ ID NO: 149)、及97-104 (CTKNHDYH, HCDR3, SEQ ID NO: 150)；及輕鏈區段1-32 (QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRNIGNN, LCDR1, SEQ ID NO: 151)及51-74 (LNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL, LCDR2, SEQ ID NO: 152)。VGFB71針對VEGFR1之互補位係：重鏈區段30-34 (RDYNM,

HCDR1, SEQ ID NO: 153) 、 39-47 (QAPGKGEW, SEQ ID NO: 154) 、 及49-68 (SIITNDGSSTAYSDSVKGRF, HCDR2, SEQ ID NO: 155) ; 及輕鏈區段1-34 (QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGSNYV, LCDR1, SEQ ID NO: 156) 、 50-51 (YF, LCDR2) 、 54-74 (QRPSGVPDRFSGSKSGTSASL, SEQ ID NO: 158) 、 及94-98 (DRVNV, LCDR3, SEQ ID NO: 159) 。 VGFB78針對VEGFR1的互補位係輕鏈區段50-73 (YYD-QRPSGVPDRFSGSKSGTSASL, LCDR2, SEQ ID NO: 160) 。 VGFB82針對VEGFR1的互補位係：重鏈區段7-18 (SGGGLVQPGGSL, SEQ ID NO: 161) 、 23-28 (EASGFD, HCDR1, SEQ ID NO: 162) 、 31-33 (TYA, HCDR1) 、 38-46 (RQAPGKGLE, SEQ ID NO: 163) 、 51-68 (INSEGTITSHAPAVKGRFT, HCDR2, SEQ ID NO: 164) 、 及96-116 (CSSTTGTTGMDVWG, HCDR3, SEQ ID NO: 165) ; 及輕鏈區段1-34 (QSVLTQPPSA SGTPGQRVTISCSGSSSNIQNNYV, LCDR1, SEQ ID NO: 166) 、 50-51 (YF, LCDR2) 、 52-74 (NSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL, LCDR2, SEQ ID NO: 167) 、 及95-100 (SLNGWV, LCDR3, SEQ ID NO: 168) 。

### 酪胺酸激酶活化檢定

**【0490】** 測試抗VEGFR1抗體以確認其無法活化VEGFR1傳訊。因為VEGFR1的固有弱傳訊活性，採用先前所述之基於細胞的生物檢定(Mäkinen, T. *et al. EMBO Journal*, 20(17), 4762–4773, 2001)。產生穩定表現嵌合受體的Ba/F3細胞，其中人類VEGFR1之胞外域（殘基1–758；Uniprot登錄號P17948）係與小鼠紅血球生成素受體之跨膜域及胞內域（EpoR；（殘基250-507；Uniprot登錄號P14753））融合，然後於抗VEGFR1抗體（或作為陽性對照組的

hVEGFR1) 存在或不存在下，判定此等細胞的IL-3獨立性增生。簡言之，在缺乏鼠類IL-3之培養基 (RPMI + 10% FBS + 0.5 µg/ml嘔呤黴素) 中，接種~20,000個細胞/孔。將鼠類IL-3添加至對照孔，至達10 ng/mL的最終濃度。其他孔接收抗VEGFR1抗體 (最終濃度10或50 nM)、hVEGFA165 (5 nM; R&D Systems)、或基礎培養基 (不具有mIL-3)。將細胞在37°C、5% CO<sub>2</sub>下培養72小時。添加50 µL/孔CellTiter Glo (Promega)，培養10分鐘 (在室溫下)，以測量增生。最後，使用超靈敏發光規程，在Envision 2105盤讀取儀上讀取盤。BaF3\hVEGFR1-mEpoR細胞的增生係相當於mIL-3-依賴性條件。不同於hVEGFA (5 nM) (其在不存在mIL-3下證實會挽救細胞的存活率)，所測試之抗VEGFR1抗體在任何測試濃度下皆無法促進IL-3獨立性生長 (表30)。此結果與抗VEGFR1抗體無法刺激酪胺酸激酶活化或進一步下游傳訊一致。

**表30.藉由抗VEGFR1抗體之酪胺酸激酶活化**

	存活率%	註解
培養基+IL3	100.00	IL-3 依賴性生長
培養基 (無 IL3)	0.15	
hVEGFA 5nM	111.50	藉由配體介導之嵌合 VEGFR1-EpoR 二聚合挽救的存活率
VGFB82 (10nM)	0.48	不刺激嵌合 VEGFR1-EpoR 的 TK 活性
VGFB82 (50nM)	0.36	不刺激嵌合 VEGFR1-EpoR 的 TK 活性
VGFB883 (10nM)	0.28	不刺激嵌合 VEGFR1-EpoR 的 TK 活性
VGFB883 (50nM)	0.33	不刺激嵌合 VEGFR1-EpoR 的 TK 活性

### 特異性細胞表面體(*surface-ome*)

【0491】 與廣泛物種交叉反應性抗體相關聯的一個風險係增加偏離目標傾向。進行細胞微陣列技術(Retrogenix Ltd.)以確認抗VEGFR1抗體對VEGFR1的特異性，以及不存在任何「偏離目標」傾向。

【0492】 此人類細胞微陣列方法先前已描述於文獻(Freeth, J. *et al*, *SLAS Discovery*, 25(2), 223–230, 2020)中。在排列有固定HEK293細胞的玻片上進行主要篩選，其中各點的HEK293細胞表現來自細胞表面體的獨特蛋白質（一種細胞表面栓繫的人類分泌蛋白）或異二聚體人類細胞表面受體。此主要篩選總共呈現5,528種獨特基因產物（4,103種人類血漿膜蛋白（+一些未栓繫的分泌蛋白）+1,425種細胞表面栓繫的人類分泌蛋白）。簡言之，將含有固定轉染HEK293細胞的玻片覆加測試抗體的溶液(2 µg/mL)，進行培養，以及洗滌。使用AlexaFluor647接合抗人類IgG Fc偵測抗體與螢光定量（在ImageQuant上），來評估結合情形。如所預期，所測試的所有抗VEGFR1分子展現與人類VEGFR1之異構體（FLT1異構體1、2、及3）的結合（表31至表34）。VGFB54、VGFB80、及VGFB82未對此篩選所捕捉之任何其他表面體蛋白顯示結合。兩種抗VEGFR1抗體（VGFB71及VGFB78）對下列展現非預期結合：不相關細胞表面蛋白（表32）Nectin1、FGFR2（纖維母細胞生長因子受體2）、ISLR（含有白胺酸豐富型重複蛋白的免疫球蛋白超家族）、及CRELD2（蛋白質雙硫鍵異構酶CRELD2）。位於ER中，對CRELD2的偏離目標結合帶來的影響較小。在另一方面，Nectin-1、FGFR2、及ISLR呈現廣泛組織表現概況。由於結合至此等目標可能顯著影響分子的藥物動力學及生物分布概況，對此等蛋白質的交叉反應性係非所欲的。隨後，在此主要篩選中所識別的暫時表現此等「偏離目標」蛋白之活HEK293細胞上，進行流動式細胞測量術，以確認此偏

離目標結合。使用此等數據，來進一步選擇沒有已知偏離目標傾向的抗 VEGFR1 抗體。

**表31. Retrogenix 特異性數據. 高於極弱強度的 VEGFR1 特異性膜命中者（所欲命中者）彙總.**

		VEGFR1（所欲反應性）				
抗體	高於極弱強度的特異性膜命中者之數目	基因 ID	FLT1	FLT1	FLT1	KDR + FLT1
		登錄	NM_001160030.1	NM_002019.4	NM_001159920.1	NM_002253.2 + NM_002019.4
		拓樸	TS	PM	S	HD
		異構體	3	1	2	1 + 1
VGFB54	3		中	弱	弱	極弱
VGFB71	8		中	弱	弱	極弱
VGFB78	4		中	弱	極弱	極弱
VGFB80	4		中	弱	弱	弱
VGFB82	4		中	弱	弱	弱

**表32. Retrogenix 特異性數據. 高於極弱強度的非 VEGFR1 特異性膜命中者（非所欲命中者）彙總.**

		非 VEGFR1（非所欲反應性）								
抗體	基因 ID	NECTI N1	NECTI N1	NECTI N1	NECTI N1	FGFR2	ISLR	CRELD 2	SLCO1 B3	TMED1
	登錄	NM_002855.4	NM_203285.1	NM_203286.1	NM_203286.1	NM_022970.3	BC022478	NM_024324.4	BC141525	BC002443
	拓樸	PM	PM	TS	S	PM	S	TS	PM	PM
	異構體	異構體 $\delta$	異構體 $\alpha$	異構體 $\gamma$	異構體 $\gamma$	異構體 3	單一形式	異構體 1		
VGFB54										
VGFB71		強	強	強	弱/中	弱				

VGFB78							弱	弱	極弱	
VGFB80										極弱
VGFB82										

**表33.** Retrogenix特異性數據. 高於極弱強度的共同Fc $\gamma$ 受體特異性膜命中者（預期命中者）彙總.

		共同 Fc $\gamma$ 受體（預期反應性）				
	基因 ID	IGHG3	FCGR1A	FCGR2A	FCGR2A	FCGR3A
	登錄	BC089421	BC032634	DQ892037	NM_001136219.1	BC017865.1
	拓樸	M	PM	PM	PM	PM
VGFB54		強	弱			
VGFB71		強	弱			
VGFB78		強	弱			
VGFB80		強	中/ 強	弱/ 中	弱	弱
VGFB82		強	弱			

**表34.** Retrogenix特異性數據. 高於極弱強度的共同Fc $\gamma$ 受體特異性膜命中者（預期命中者）彙總.

		共同 Fc $\gamma$ 受體（預期反應性）				
抗體	基因 ID	FCGR3A+CD2 47	FCGR3A+FCE R1G	CXCL12	IGF2	IGF1
	登錄	BC017865.1 + NM_198053.2	BC017865.1 + NM_004106.1	NM_000609.6	NM_00129186 2.2	NM_00111128 5.2
	拓樸	HD	HD	TS	TS	TS
VGFB54				極弱	極弱	極弱
VGFB71				極弱	極弱	極弱
VGFB78				極弱	極弱	弱
VGFB80		弱	弱/ 中	極弱	極弱	弱
VGFB82				極弱	極弱	極弱

#### 實例4.食蟹獼猴中之抗VEGFR1抗體的全身性藥物動力學及目標接合生物標記概況

【0493】 除了抗VEGFR1抗體的生物物理及體外活性剖析以外，全身性藥物動力學(PK)與目標接合(target engagement, TE)生物標記概況係以食蟹獼猴表徵。

【0494】 將未接受過治療的雄性食蟹獼猴（*Macaca Fascicularis*，年齡為2至7歲，Envigo RMS）依體重隨機分組，每組2隻動物。在第1天，將VGFB54、VGFB78、VGFB82、及VGFB80以0.3、2、及10 mg/kg以~ 2分鐘進行靜脈內(IV)給藥，且在第15天，給予後續皮下(SC)劑量。在給藥前以及如下列之時間點，自每隻動物，經由股靜脈將血液樣本（總計0.5至2 mL）收集至含有K2 EDTA之管中：IV給藥後1、6、24、48、96、及168小時，以及SC給藥後1、6、24、48、96、168、及336小時。將血液樣本維持在2至8°C下，之後進行離心以獲得血漿（在收集的1小時內）。將血漿樣本收集至PK及TE等分試樣中，並儲存於-70°C下，直到進行樣本分析為止。

#### 抗VEGFR1抗體的免疫檢定生物分析

【0495】 使用免疫檢定方法（採用一般三明治格式，以電化學發光偵測），判定食蟹獼猴血漿中之「總」及「游離」mAb濃度的抗VEGFR1 mAb。簡言之，將MSD Gold鏈黴親和素盤(Meso Scale Discovery)用阻斷緩衝劑預濕，然後拍乾(tapped dry)。將含有最終工作濃度的捕捉試劑及偵測試劑之主混和溶液，添加至盤（35 µL/孔），其連同經稀釋標準品、品質管制品(QC)、及樣本

(15 µL/孔)，然後培養60分鐘。洗滌後，將1x MSD-T讀取緩衝劑添加至所有孔中。立即在MSD Sector S600成像器上讀取該盤。「總」及「游離」VEGFR1 mAb的可定量範圍係分別定義為0.010至2560 ug/mL及0.020至5120 ug/mL，其中血漿樣本採10x最小所需稀釋。對於「總」mAb測量，使用生物素化與鈎標示抗人類Fc mAb (R10Z8E9)作為捕捉/偵測試劑。對於「游離」mAb測量，使用生物素化重組食蟹獼猴VEGFR1[D1-D3]-Avi6xHis、及鈎標示抗人類Fc mAb (R10Z8E9)作為捕捉/偵測試劑。

**【0496】** 將含有原始ECL計數之MSD輸出檔案掃描至Cyberlab內容管理器(Agilent)，並匯入Watson LIMS (Thermo Scientific)迴歸軟體以進行分析。Watson研究迴歸係預定於檢定定性期間，其使用5參數邏輯式（自動估計值）擬合（連同1/Y<sup>2</sup>加權因子）。

**【0497】** 血漿藥物濃度-時間曲線係繪示於圖5至圖8中。在跨及所有時間點下，全部四種分子的總濃度及游離濃度皆相近。表35顯示血漿PK參數，其使用非分室(non-compartmental)分析進行評估。終末半衰期( $T_{1/2}$ )、最大血漿藥物濃度( $C_{max}$ )、及一個劑量間隔的藥物血清濃度-時間曲線下面積(AUC)隨劑量而增加（以大於劑量比例的方式）。非線性PK曲線與較低劑量之較短半衰期意味著目標介導之藥物處置(target-mediated drug disposition, TMDD)。VGFB54、VGFB82、及VGFB80在10 mg/kg IV下的平均半衰期分別係≈4.9、5.7、4.5天（基於總PK之非分室分析）。然而，由於顯著的TMDD、短取樣時間，且末端期可能無法完全獲得表徵， $T_{1/2}$ 、及清除率應仔細判讀。VGFB82、VGFB54、及VGFB80的猴PK曲線，亦使用最低程度之基於生理(minimal physiologically

based)的PK模型來表徵。VGFB54、VGFB82、及VGFB80的SC生體可用率係  
 ≈83.7%、95.4%、及87.7%。

表35. VEGFR1 mAb VGFB82、VGFB54、VGFB78、及VGFB80在食蟹獼猴中  
 經過以0.2、3、或10 mg/kg投予的第0天單次IV劑量及第14天後續SC劑量後的平  
 均藥物動力學參數。

VGFB82					
劑量 mg/kg (途徑)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·天/mL)	CL (mL/天/kg)	T <sub>1/2</sub> (天)
0.3 (IV)	9.34	7.38	7.83	38.85	0.47
2 (IV)	54.32	102.14	104.92	19.06	1.28
10 (IV)	234.93	699.25	1177.42	8.51	5.68
0.3 (SC)	2.68	4.62	5.07	NA	0.48
2 (SC)	22.16	97.86	117.11	NA	2.36
10 (SC)	146.58	1616.39	2239.42	NA	7.7
VGFB54					
劑量 mg/kg (途徑)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·天/mL)	CL (mL/天/kg)	T <sub>1/2</sub> (天)
0.3 (IV)	7.42	3.98	4.87	63.37	0.4
2 (IV)	48.24	69.64	72.7	27.56	0.84
10 (IV)	252.81	598.77	905.44	11.12	4.91
0.3 (SC)	1.08	1.41	1.86	NA	0.61
2 (SC)	16.9	51.85	58.73	NA	1.19
10 (SC)	98.85	713.23	815.91	NA	4.08
VGFB78					
劑量 mg/kg (途徑)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·天/mL)	CL (mL/天/kg)	T <sub>1/2</sub> (天)
0.3 (IV)	7.77	5.8	6.19	49.35	0.5
2 (IV)	46.47	87.88	92.39	22.93	1.31
10 (IV)	250.69	674.71	1141.72	8.81	5.91
0.3 (SC)	1.96	3.44	4.88	NA	1.19
2 (SC)	14.93	64.07	72.79	NA	1.99

10 (SC)	95.17	961.98	1183.48	NA	5.97
<b>VGFB80</b>					
劑量 mg/kg (途徑)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>last</sub> (µg·day/mL)	AUC <sub>inf</sub> (µg·天/mL)	CL (mL/天/kg)	T <sub>1/2</sub> (天)
0.3 (IV)	4.71	3.06	3.46	87	0.42
2 (IV)	37.62	63.81	64.24	31.15	0.79
10 (IV)	174.8	435.62	634.35	15.93	4.47
0.3 (SC)	1.11	1.69	2.28	NA	1.57
2 (SC)	12.21	50.38	58.59	NA	2.11
10 (SC)	68.77	614.63	702.6	NA	4.41

C<sub>max</sub>：最大（尖峰）濃度；AUC<sub>last</sub>：直至最後一次取樣點之濃度-時間曲線下面積；AUC<sub>inf</sub>：外推至無限大之濃度-時間曲線下之面積；CL：總清除率；T<sub>1/2</sub>：半衰期；NA：不適用

### 回應於VEGFR1 mAb投予的血漿PIGF

**【0498】** 除VEGFA外，VEGFR1亦結合至胎盤生長因子(PIGF)。不同於結合至VEGFR1及VEGFR2兩者之VEGFA，PIGF係VEGFR1之選擇性配體。由於PIGF及VEGFA共有在VEGFR1(D2-D3)上的重疊結合域，且該等重疊結合域具有相當的結合親和力，阻斷VEGFA結合的抗VEGFR1抗體將競爭性阻斷PIGF與VEGFR1的結合，導致PIGF水平增加。

**【0499】** 使用逐步電化學發光檢定（人類PIGF V plex套組，MSD K151MED-4），判定總血漿PIGF水平（包括未結合及結合至食蟹獼猴中之VEGFR1者）。將捕捉抗體塗佈盤阻斷並培養1小時。將PIGF校正品（人類PIGF，R&D Systems）、品質管制品(QC)、及血漿樣本用緩衝劑以1:10稀釋，該緩衝劑含有抗VEGFR1抗體(167 µg/mL)，該抗VEGFR1抗體結合至可溶性VEGFR1，因此緩解因VEGFR1結合至PIGF而造成的信號抑制。在室溫下培養至少15 min之後，將混合物添加至經洗滌MSD盤（阻斷後），並在4°C下培養

整夜。在洗滌之後，添加與SulfoTag接合的偵測抗體，然後在室溫下培養2小時。洗滌MSD盤，並將1x MSD-T讀取緩衝劑添加至所有孔。立即在MSD Sector S600成像器上讀取該盤。

**【0500】** 將含有原始ECL計數之MSD輸出檔案匯入Watson LIMS (Thermo Scientific)迴歸軟體以進行分析。Watson研究迴歸係預定於檢定定性期間，其使用4參數邏輯式擬合（連同1/Y<sup>2</sup>加權因子）。

**【0501】** 經過VEGFR1 mAb的IV或SC投予後，全身性PIGF水平係以劑量與PK相關方式增加（圖9至圖12）。在VGFB82與VGFB54之間的PIGF水平增加程度相當，其呈高於VGFB80與VGFB78的趨勢。

#### 實例5. db/db小鼠中小鼠重新格式化之抗VEGFR1先導的目標接合生物標記概況

**【0502】** 為了降低小鼠中人類抗VEGFR1 mAb的免疫原性（在小鼠中實現長期給藥與功效研究），產生小鼠重新格式化版本的人類抗VEGFR1抗體，其中人類抗VEGFR1 mAb (VH/VL)之可變區係經移植於小鼠恆定區上，該等小鼠恆定區係由下列構成：緘默鼠類用於重鏈的IgG1\_D265A (CH1, CH2, CH3)；及鼠類 $\lambda$ 用於輕鏈的恆定區。對照組係不結合VEGFR1的相同同型之對照抗體。

**【0503】** 對於小鼠PIGF測量，使用小鼠PIGF-2 Quantikine ELISA套組（R&D System目錄MP200）。根據劑量水平及時間點，將測試血漿樣本用校正稀釋劑(Calibrator Diluent) RD 5-17以1:4至1:15進行稀釋，以在檢定的線性偵測範圍（在1.84 pg/mL的敏感度下，23.4至1500 pg/mL的檢定範圍）內保持讀出。

在設定為450 nm的SpectraMax盤讀取儀（Molecular Devices機型Paradigm）上讀取盤，使用SoftMax® Pro 7.1計算小鼠血漿樣本中之PLGF-2濃度。

**【0504】** 在db/db雌性小鼠（The Jackson laboratory，庫存編號000642）經過於第0、7及14天的1 mg/kg或10 mg/kg的重複每週皮下投予後，小鼠重新格式化VGFB54、VGFB78、及VGFB82在相同劑量水平下誘發不同水平的PIGF反應（表36及表37）。在3種先導者之中，重新格式化VGFB78誘導最強大的血漿PIGF增加程度。重新格式化VGFB82亦導致PLGF增加。然而，相較於VGFB78，VGFB82在小鼠中誘導的PIGF反應呈顯著較低的水平（在10 mg/kg下，較VGFB78低了~4倍）。重新格式化VGFB54使小鼠中之TE生物標記以最小程度增加。

**表36.**在db/db小鼠（N=3/時間點）經過小鼠重新格式化VGFB54及VGFB78於第0、7、及14天的三次SC投予後所得到的隨時間經過之PIGF血漿濃度（pg/mL，平均值±SD）

時間點 (SC, QW)	時間點 (血漿樣本收集)	小鼠重新格式化 VGFB54		小鼠重新格式化 VGFB78	
		1 mg/kg	10 mg/kg	1 mg/kg	10 mg/kg
第0天 第0天 (第1劑量)	(N=3)	(N=6)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
	6 hr	73.79±25.59	78.12±5.92	113.24±30.73	928.93±329.34
	24 hr	56.52±2.70	182.44±7.28	352.23±88.20	1798.69±133.21
第7天 (第2劑量)	72 hr	67.25±4.83	110.37±9.06	223.94±89.24	3307.23±410.88
	第3劑量前	58.06±11.66	215.23±10.86	155.70±10.11	2364.03±261.46
第14天 (第3劑量)	6 hr	70.65±5.96	127.08±9.70	118.09±4.92	3292.55±634.13
	24 hr	86.37±11.74	243.72±11.16	493.73±31.47	3822.23±622.39
	72 hr	74.01±5.44	133.67±15.67	209.48±29.94	3785.32±426.27

	7 天	99.73±40.78	223.14±7.82	159.10±8.85	2340.42±310.12
	14 天	74.07±2.99	105.37±14.89	74.57±6.34	1111.91±342.43

**表37.**在db/db小鼠（N=3/時間點）經過小鼠重新格式化VGFB82於第0、7、及14天的三次SC投予後所得到的隨時間經過之PIGF血漿濃度（pg/mL，平均值±SD）

時間點 (SC, QW)	時間點 (血漿樣本收集)	小鼠重新格式化 VGFB82		對照組
		1 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg
	(N=3)	(N=6)	(N=6)	(N=6)
第 0 天 (第 1 劑量)	6 hr	117.53±19.98	237.48±15.87	88.98±9.35
	24 hr	288.62±58.80	534.29±40.46	114.24±9.95
	72 hr	193.42±12.80	790.23±145.03	100.84±5.24
第 7 天 (第 2 劑量)	第 3 劑量前	261.3±38.59	744.90±71.63	79.84±2.81
第 14 天 (第 3 劑量)	6 hr	152.13±13.56	959.72±3.54	116.02±10.45
	24 hr	303.77±26.49	920.58±71.13	97.87±17.32
	72 hr	190.50±20.47	1001.51±89.95	162.05±83.63
	7 天	273.14±14.27	614.01±77.96	99.00±7.57
	14 天	109.11±62.26	1313.81±724.80	137.78±4.73

### 實例6. VGFB82及VGFB78在高血壓的單腎切除db/db小鼠中對白蛋白尿減少的影響

**【0505】** 使用重度漸進性糖尿病腎病鼠類模型（下文稱為ReninAAV uNx db/db模型），來評估下列之功效：抗VEGFR1先導mAbs (Harlan SM, et al. J Am Soc Nephrol 2018;29:477-91; Harlan SM, et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015;309: R467-74)。在此模型中，經由腎素表現性腺相關病毒遞送誘導的持續性高血壓進一步加快疾病進展與腎損傷（在單腎切除db/db小鼠中）。

ReninAAV uNx db/db小鼠顯示重度腎功能異常，其特徵在於顯著的尿液白蛋白與肌酸酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR)上升、腎絲球過濾率(GFR)降低、及血清肌酸酐增加。組織病理學表徵顯示晚期人類糖尿病腎病的類似特徵，其包括間質膨脹(mesangial expansion)、腎絲球硬化、腎小管變性(tubular degeneration)、以及腎小管間質性(tubulointerstitial)發炎與纖維化。

**【0506】** 雌性db/db小鼠係在7至8週齡時經單腎切除（來自Jackson Laboratory的Surg 3041），並在12至13週時受腎素表現性腺相關病毒（ $1 \times 10^{10}$ 份基因體拷貝）感染。六週後，將小鼠基於其UACR、收縮壓、及體重，在IRINI軟體上分別使用0.8、0.1、0.1的權重(weightage)進行隨機分組，每組9至15隻動物。使用血糖 $>300$  mg/dL及UACR  $>5000$  mg/g作為進入隨機分組的納入標準。小鼠在指定給藥頻率下，經由皮下注射，接受媒劑、利欣諾普(Lisinopril)（於飲水中為10 mg/kg）、同型對照品、低或高劑量的小鼠重新格式化VGFB82或VGFB78，如此持續4至6週。將小鼠個別安置於代謝籠(metabolic cage) (MMC100, Hatteras Instruments)中2h，以收集尿液樣本（在進行治療前，以及兩週一次給藥後）。使用Sekisui Diagnostics微白蛋白(Microalbumin)檢定套組（目錄號252-20）、酶肌酸酐檢定套組（目錄號265-30）、及Vet Axcel化學分析儀(Chemistry Analyzer) (Alfa Wassermann)，來測量尿液白蛋白及肌酸酐濃度。收集血漿樣本，用於PIGF測量。

**【0507】** 數據以平均值 $\pm$ SE呈現。使用GraphPad Prism（版本8.0的GraphPad）與二因子重複測量ANOVA、或/及線性混合效應模型，來進行治療比較。

【0508】 將小鼠重新格式化VGFB82 (VGFB877)在持續4週期間每週一次(QW)，以3及30 mg/kg進行SC給藥，接著又在持續2週期間，分別為每週以30 mg/kg進行三次(TW)及每週以90 mg/kg進行一次。表38顯示在第2週、第4週、及第6週（給藥後）的UACR與自基線之變化百分比。表39顯示在第4週及第6週（給藥後）的血漿PIGF水平。媒劑處理組展示在整個治療期間繼續且持續的UACR增加。利欣諾普(Lisinopril)為一種血管緊縮素轉化酶抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEi)（標準照護），其在第4週將UACR自其基線顯著降低至-26%（相較於媒劑對照組）。當相較於媒劑組時，持續4週以3 mg/kg QW接受VGFB877治療的小鼠未顯示可察覺到的UACR變化。在第4週，當相較於媒劑處理小鼠時，高劑量的VGFB877以30 mg/kg/ QW部分停止UACR進展（自基線之變化%為VGFB877的+15%相對於媒劑的+83%）。當劑量及給藥頻率自3 mg/kg QW增加至30 mg/kg TW時，在第6週的UACR自基線之變化%係自+ 63%降低至+28%。當劑量自30 mg/kg QW調整至90 mg/kg QW時，在第6週的UACR自基線之變化%係自+15%降低至+6%。與改善UACR降低一致的是，當VGFB82的劑量水平或頻率增加時，血漿PIGF水平上升。

**表38.**重新格式化VGFB82 (VGFB877)在ReninAAV uNx db/db小鼠中對UACR及自基線之變化%的影響

治療	媒劑			ACEi 10 mg/kg			
	週	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
UACR ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	0	10002.8	845.1	12	9929.1	1117.1	9
	2	17933.1	2415.7	11	8390.1	1314.2	9
	4	15517.9	2344.2	8	7098.9	1168.7	9

	6	15745.9	3384.6	7	5643.6	960.4	9
自基線之 變化%	2	76.83	14.63	11	-15.24	8.38	9
	4	68.95	14.78	8	-27.61	8.45	9
	6	83.11	33.75	7	-41.02	9.49	9

治療	週	VGFB877 低劑量			VGFB877 高劑量		
		平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
UACR ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	0	10226.1	1050.6	10	10227.5	1053.1	10
	2	17025.3	1375.5	10	13345.1	1628.5	10
	4	16825.9	2580.6	9	11995.2	2082.7	9
	6	13060.8	2065.8	8	11539.5	3325.2	9
自基線之 變化%	2	83.01	26.02	10	36.78	18.13	10
	4	62.38	24.68	9	15.09	17.45	9
	6	28.25	20.14	8	6.42	28.70	9

**表39.** VGFB877在ReninAAV uNx db/db小鼠中於第4週及第6週（給藥後）的血漿PIGF水平（ $\text{pg}/\text{mL}$ ，平均值 $\pm$ SEM）

治療	週	媒劑	ACEi 10 mg/kg	VGFB877 低劑量	VGFB877 高劑量
PIGF	2	68.22 $\pm$ 6.45	43.01 $\pm$ 4.04	65.48 $\pm$ 6.54	202.93 $\pm$ 41.83
	4	55.57 $\pm$ 5.77	62.15 $\pm$ 16.45	568.27 $\pm$ 160.03	693.46 $\pm$ 47.53

**【0509】** 對於小鼠重新格式化VGFB78 (VGFB876)的功效研究，

ReninAAV uNx db/db小鼠係連續4週以3及10 mg/kg TW SC給藥。表40至表41顯示在第2週及第4週（給藥後）的UACR與自基線之變化百分比。表39顯示在第4週（給藥後）的血漿PIGF水平。相對於UACR在經媒劑及經同型處理小鼠的漸

進性增加，VGFB876在第4週顯著降低UACR（相較於對照組）。在3 mg/kg下的低劑量將UACR自基線降低達-9%，而在10 mg/kg下的高劑量則達-20%（與ACEi相當）。與顯著PD效應（UACR降低）一致的是，VGFB876誘導強大的劑量相關之血漿PIGF水平增加，此符合其對小鼠VEGFR1的高度結合效力。

**表40.**重新格式化VGFB78 (VGFB876)在ReninAAV uNx db/db小鼠中對UACR及自基線之變化%的影響

治療		媒劑			ACEi 10 mg/kg			同型 10 mg/kg, TW			
	週	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	
UACR ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	0	15039.8	1269.5	15	14938.3	1439.9	9	14977	4245	9	
	2	21260.6	2103.7	13	11590.9	2173.9	9	22750	4740	8	
	4	21718.7	2085.3	13	9576.5	2193.4	8	21737	5886	8	
自基線之 變化%											
	2	48.48	20.56	13	-8.82	25.86	9	65.08	25.19	8	
	4	56.56	18.32	13	-22.73	25.29	8	65.84	30.87	8	
	治療	VGFB876 3 mg/kg, TW			VGFB876 10 mg/kg, TW						
	週	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N				
UACR ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ )	0	14475.7	1072.7	15	14789.1	1126.0	15				
	2	17837.8	2107.8	14	18585.2	2071.2	14				
	4	11703.3	1468.7	14	10608.5	1263.2	14				
自基線之 變化%											
	2	33.41	20.58	14	40.60	21.90	14				
	4	-8.88	18.88	14	-19.60	11.50	14				

**表41.** VGFB876在ReninAAV uNx db/db小鼠中於第4週（給藥後）的血漿PIGF水平（pg/mL，平均值 $\pm$ SEM）

治療週	媒劑	ACEi 10 mg/kg	同型 10 mg/kg, TW	VGFB78 3 mg/kg, TW	VGFB78 10 mg/kg, TW
4	82.81 ± 5.25	69.45 ± 1.85	74.09 ± 1.62	1586.45 ± 129.62	3834.22 ± 150.59

```
<?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="111247-seq.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2022-12-
05">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111130548</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-08-15</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>JBI6512WOPCT1</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/233, 343</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-08-16</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商健生生物科技公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Janssen Biotech, Inc</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗VEGFR1抗體及其用途</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>186</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q2">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKG
FIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQTNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDE
KNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKLEVLVFGPPKSCDKTHTCPP
CPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKHHHHHH</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>555</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..555</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YGGSKLKVPELSLKGTHVMQAGQTLFLKCRGEAAHSWSLPTTVSQEDKRLSITPPSACGR
DNRQFCSTLTLDTAQANHTGLYTCRYLPTSTSKKKKAESSIYIFVSDAGSPF IEMHTDIPKLVHMTEGRQLIIPCRVTSP
NVTVTLKKFPFDLTPDGQRITWDSRRGFI IANATYKEIGLLNCEATVNGHLYQTNLYLTHRQTNTILDVQIRPPSPVRL
HGQTLVLNCTATTELNTRVQMSWNYPGKATKRASIRQRIDRSHSHNNVHFSVLKINNVESRDKGLYTCRVKSGSSFQSFN

```

TSVHVYEKLEVLFGPPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK  
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKS  
LSLSPGKHHHHHHH</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>117</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..117</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier\_name>mol\_type</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>protein</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q6" >

<INSDQualifier\_name>organism</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>synthetic construct</INSDQualifier\_value>

<NonEnglishQualifier\_value>合成構築體</NonEnglishQualifier\_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature\_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq\_feature-table>

<INSDSeq\_sequence>DTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI IWDSRKG  
FIISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNYLTHRQGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHH</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>223</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..223</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q8">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI IWDSRKG
FI ISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDE
KNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKGLNDIFEAQKIEWHEHHHHH
H</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>331</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..331</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YGGSGSKLKVPELSLKGTHVVMQAGQTLFLKCRGEEAHSWSLPTTVSQEDKRLSITPPSACGR
DNRQFCSTLTLDTAQANHTGLYTCRYLPTSTSKKKKAESSIYIFVSDAGSPF IEMHTDIPKLVHMTTEGRQLIIPCRVTSP
NVTVTLKKFPFDLTPDGQRITWDSRRGFI IANATYKEIGLLNCEATVNGHLYQTNYLTHRQTNTILDVQIRPPSPVRL
HGQTLVLNCTATTELNTRVQMSWNYPGKATKRASIRQRIDRSHSHNNVHFSVLKINNVESRDKGLYTCRVKSGSSSFQSFN
TSVHVYEKGLNDIFEAKIEWHEHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>753</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..753</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SKLKGPELSLKGTHVTVQAGQTLHLQCRGEEAHQWSLPETVSKESKRLSITKSACGRNGKQF
CSTLTLNAAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESA IYIFISDTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELIIPCRVTSPNITVT
LKKFPLDILPDGKRVIWDSRKGFI ISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTL
ILNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKVQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHI
YDKAFITVKHRKQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSARYLTRGYSLI IKDVTEEDAGNYTILLS
IKQSNVFKNLTATLIVNVKPKIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPRPTIKWCWRPCNHNHSEARYDFCSNNEE
SFILDPDSNIGNRIESITQRMAIEGKNKTASTLVVADSRSIGIYSCIASNKVGTVGRNISFYITDVPNGFHVNLEKMP

```

EGEDLKL SCTV NKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNLTIMNVSLEDSGTYACRARNVYTGEEIL  
 QKKEVTIRDQEAPYLLRNLS DHTVAISSSTL DCHANGAPEPQITWFKNNHKIQE PGIILGPGSSSTLFIERVTEEDEGV  
 YHCKATNQKGSV ESSAYLTVQGTSDKSNLEGLNDIFEAQKIEWHEHHHHHHH</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>5</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..5</INSDFeature\_location>

<INSDFeature\_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier\_name>mol\_type</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>protein</INSDQualifier\_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q14">

<INSDQualifier\_name>organism</INSDQualifier\_name>

<INSDQualifier\_value>synthetic construct</INSDQualifier\_value>

<NonEnglishQualifier\_value>合成構築體</NonEnglishQualifier\_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature\_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq\_feature-table>

<INSDSeq\_sequence>DYG MN</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >

<INSDSeq>

<INSDSeq\_length>18</INSDSeq\_length>

<INSDSeq\_moltype>AA</INSDSeq\_moltype>

<INSDSeq\_division>PAT</INSDSeq\_division>

<INSDSeq\_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature\_key>source</INSDFeature\_key>

<INSDFeature\_location>1..18</INSDFeature\_location>

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SINRQGDISTYHVDSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q18">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NHDYHGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q20">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSRSNIGNNFVN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q22">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNSQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ASWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q26">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYNMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IITNDGSSTAYSDSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VYYGMDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGGSSNIGSNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FNFQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAWDDRNVVW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q38">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYDMT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIGTSGTDMYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q44">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSTSNIGNNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YDQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q50">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TYAMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q52">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TINSEGTITSHAPAVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTGTTHGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSSSNIQNNYVY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 29" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FNSQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFDYGMNWVRQAPGKGLDWSSINRNGDISTYHV
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCTKNHDYHGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q64">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGNNFVNWYQQIPGTAPKLLIYLNQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSDDEADYYCASWDDSLNGWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q66">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFDYGMNWVRQAPGKGLDWVSSINRQGDISTYHV
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAIYYCTKNHDYHGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q68">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFIFRDYMNWVRQAPGKGLEWVSIITNDGSSTAYS
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAIYYCVKVVYGMDDWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYFNFQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRNVVWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q72">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFTFYNYDMTWVRQAPGKGLEWVAGIGTSGTDMYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDYYYYGMDVWGLGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q74">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
</INSDSeq>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRV I I SC SG STS N I G N N Y V S W Y Q Q L P G T A P K L L I Y Y D Q R P S G V P D R F
S G S K S G T S A S L A I S G L Q S E D E A D Y Y C A A W D D S L N G W V F G G G T K L T V L </INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFTFYNYDMTWVRQAPGKGLEWVAGIGTSGTDMYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDY YYYGMDVWGQGT TTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCEASGDFDFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVATINSEGTITSHAP
AVKGRFTISRDNKNTAYVQMNSLRAEDSAVYYCSSTTGTTHGMDVWGRGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQNNYVYWYQQLPGTAPKLLIYFNSQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDDSLNGWVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggatctgttcagcctggcggctctctgagactgtc
ttgtaccgcctccggcttcaacttcgaggactacggcatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggattggg
tgtcctcatcaaccggaacggcgacatctccacctaccacgtggactccgtgaagggcagattcaccatcagccgggac
aactccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcaccaagaacca
cgactaccacggcatggatgtgtggggccaaggcacaacagtgaccgtttcttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
ctgttccggctctcggccaacatcggcaacaacttcgtgaactggatcagcagatccccggcaccgctcctaagctgc
tgatctacctgaactcccagcggccttctggcgtgcccgatagattctccggctcctaagtctggcacctctgccagcctg
gctatctctggcctgcagtctgatgacgaggccgactactactgcgccctctgggacgattctctgaacggctgggtttt
cggcggaggcaccaaactgacagtgctg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggatctgttcagcctggcggctctctgagactgtc
ttgtaccgcctccggcttcaacttcgaggactacggcatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggattggg
tgtcctctatcaaccggcagggcgacatctccacctaccacgtggactctgtgaagggcagattcaccatcagccgggac
aactccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcaccaagaacca
cgactaccagggcatggatgtgtggggacaaggcacaacagtaccggtttcttct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>348</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..348</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattgggttcagcctggcggctctctgagactgtc
ttgcgaggcctctggcttcatctccgggactacaacatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggaatggg

```

```
tgtccatcatcaccaacgacggctcctccaccgcctactccgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaac
tccaagaactccctgtacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccatctactactgCGTgaaggtgtacta
cggcatggacgattggggccagggcaccacagtGACAGTctcttct</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 45" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

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

```
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
ttgctctggcggctcctccaacatcggctccaattacgtgtcctggatcagcagctgcccggcacagctcccaaactgc
tgatctacttcaacttcagcggccttctggcgtgcccagacagattctctggctcctaagtctggcacctctgccagcctg
gctatctctggactgcagagcgaggacgaggccgactactattgtgccgcctgggacgacagagtgaacgtgtgggtttt
cggcggaggcaccaagctgacagttctg</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagttcagcttttggagtccggtgggggattggttcagccagggggaagtctgcgattgtc
atgtgcagcatcctccttcacattctataattatgacatgacatgggtacggcaggcaccaggaaaaggactggagtggg
ttgctgggattgggacatcaggaactgatatgtattacgcagattcagtaaagggtcgctttacaataagccgcgataat
agtaaaaatacattgtatcttcaaatgaactcactcagagccaggacactgctatttactactgcgctaaagattacta
ttattacgggatggacgtatggggccttggcacaactgtttaccgtctcaagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgatcatctc
ctgctccggctccacctccaacatcggcaacaactacgtgtcctggatcagcagctgcccggcacagctcccaaactgc
tgatctactacgaccagcggccttctggcgtgcccgatagattctccggctctaagtctggcacctctgccagcctggct
atctctggactgcagagcggagcaggccgactactattgtgccgctgggacgattctctgaacggctgggttttcgg
cggaggcaccaaactgacagtgtg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattgggttcagcctggcggttctctgagactgtc
ttgtgccgctcctccttcacctctacaactacgacatgacctgggtccgacaggccccctggcaaaggattggaatggg
tgccggcatcggcacctctggcaccgatatgtactacgccgactccgtgaagggcagattcaccatctctcgggacaac
tccaagaacacctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcgccaaggattacta

```

```

ctactacggcatggacgtgtggggccaaggcacaacagtgcagctctcttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 49" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattggttcagcctggcggctctctgagactgtc
  ttgcgaggcctctggcttcgacttctccacctacgccatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggaatggg
  tcgcccatcaattccgagggcaccatcacctctcacgccccctgctgtgaagggcagattcaccatctctcgggacaac
  tccaagaacaccgcctacgtgcagatgaactccctgagagccgaggactccgccgtgtactactgttcttctaccaccgg
  caccacacacggcatggatgtgtggggacgcggcaccacagtgaccgtttcttct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 50" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q100">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
ttgctccggctcctccagcaacatccagaacaactacgtgtactggtatcagcagctgcccggcaccgctcctaaactgc
tgatctacttcaactcccagcggccttctggcgtgcccgatagattctccggctcctaagtctggcacctctgccagcctg
gctatctctggactgcagagcggagcaggccgactactattgtggcacctgggacgattccctgaacggctgggttt
cggcggaggcacaagctgacagtgctg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFDYGMNWVRQAPGKGLDWVSSIINRNGDISTYHV
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCTKNHDYHGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q104">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGNNFVNWYQQIPGTAPKLLIYLNSQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSDDEADYYCASWDDSLNGWVFGGKTLTVLQGPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 53" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q106">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCTASGFNFDYGMNWVRQAPGKGLDWSSINRQGDISTYHV
DSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAIYYCTKNHDYHGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 54" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>446</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..446</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFIFRDYMNWVRQAPGKGLEWVSIITNDGSSTAYSD
SVKGRFTISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAIYYCVKVVYGMDDWGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKT
HTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q110">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGSNYVSWYQQLPGTAPKLLIYFNFQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDRNVNVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q112">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFTFYNYDMTWVRQAPGKGLEWVAGIGTSGTDMYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDYYYYGMDVWGLGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR

```

```

VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q114">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVIISCSGSTSNI GNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYYDQRPSGVPDFR
SGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCAAWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLPFPSSEELQANKATLVCLISDF
YPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>448</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..448</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASSFTFYNYDMTWVRQAPGKGLEWVAGIGTSGTDMYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCAKDYIYGGMDVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCD
KTHTCPPCPAPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVWVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGLVQPGGSLRLSCEASGFDFSTYAMNWVRQAPGKGLEWVATINSEGITSHAP
AVKGRFTISRDNKNTAYVQMNSLRAEDSAVYYCSSTTGTTGMDVWGRGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSC
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIVSVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q120">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQNNYVYWYQQLPGTAPKLLIYFNSQRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCGTWDDSLNGWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSQRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1347</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1347</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggatctgttcagcctggcggctctctgagactgtc
ttgtaccgcctccggcttcaacttcgaggactacggcatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggattggg
tgtctccatcaaccggaacggcgacatctccacctaccacgtggactccgtgaagggcagattcaccatcagccgggac
aactccaagaacaccctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcaccaagaacca
cgactaccacggcatggatgtgtggggccaaggcacaacagtaccgtttcttctgcctccaccaagggccatcggtct
tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaa
ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtctacagtctcaggact
ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc
ccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaacttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacct
gaagccgcccggggaccgtcagttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaccctgaggt
cacatgcgtggtggtgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtgcata
atgccaagacaagccgaggaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggac

```

```

tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtgtcgaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc
caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctga
cctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag
accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagca
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagtctctctccctgtctccgg
gaaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q124">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
ctgttccggctctcggccaacatcggaacaacttcgtgaactggtatcagcagatccccggcaccgctcctaagctgc
tgatctacctgaactcccagcggccttctggcgtgcccgatagattctccggctctaagtctggcacctctgccagcctg
gctatctctggcctgcagtctgatgacgaggccgactactactgcgcctcctgggacgattctctgaacggctgggtttt
cggcggaggcaccaaactgacagtgtgggacagcctaaggcagccccctccgtgaccctgttcccgccatcatccgaag
aactgcaggccaacaaggccacgctcgtgtgcctgatttccgacttctacccggggccgtgactgtggcctggaaggca
gactcaagccctgtgaaggctggcgtcgagactaccaccccgctgaagcaatccaacaacaaatacgcggcgtccagcta
cctgagcctgaccctgagcagtggaaatcccaccggtctactcgtgccaagtcacccacgagggatccactgtggaaa
agaccgtggcggcactgagtgttcc</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 63" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1347</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1347</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggatctgttcagcctggcggctctctgagactgtc
    ttgtaccgcctccggcttcaacttcgaggactacggcatgaaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggattggg
    tgcctctatcaaccggcagggcgacatctccacctaccacgtggactctgtgaagggcagattcaccatcagccgggac
    aactccaagaacaccctgtacctgcagatgaaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcaccaagaacca
    cgactaccacggcatggatgtgtggggacaaggcacaacagtaccgtttcttctgcctccaccaagggcccatcggtct
    tccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaa
    ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcttacagtctcaggact
    ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc
    ccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaacttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacct
    gaagccgccgggggaccgtcagtcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccttgaggt
    cacatgcgtggtggtgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtgcata
    atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggac
    tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtgtcgaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc
    caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctga
    cctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaaacaactacaag
    accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagca
  
```

```
ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagtctctctccctgtctccgg
gaaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1338</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1338</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattgggttcagcctggcggctctctgagactgtc
  ttgcgaggcctctggcttcatcttccgggactacaacatgaaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggaatggg
  tgtccatcatcaccaacgacggctctccaccgcctactccgattctgtgaagggcagattcaccatcagccgggacaac
  tccaagaactccctgtacctgcagatgaacagcctgagagccgaggacaccgccatctactactgcgtgaaggtgtacta
  cggcatggacgattggggccagggcaccacagtacagtccttctgcctccaccaagggcccatcggtcttccccctgg
  caccctctccaagagcactctgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacg
  gtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactcct
  cagcagcgtggtgacctgcccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaaca
  ccaaggtggacaagaaagttagcccaaacttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcactgaagccgcc
  gggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgctg
  ggtggtgagcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaga
  caaagccgaggaggagcagtacaacagcacgtacctgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat
  ggcaaggagtacaagtgaaggtgtcgaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggca
  gccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctgg
```

```

tcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcct
cccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagcaggggaacgt
cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagtctctctccctgtctccgggaaaa</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
ttgctctggcggctcctccaacatcggctccaattacgtgtcctggatcagcagctgcccggcacagctcccaaactgc
tgatctacttcaacttcagcggccttctggcgtgcccagacagattctctggctctaagtctggcacctctgccagcctg
gctatctctggactgcagagcagaggacgaggccgactactattgtgccgctgggacgacagagtgaacgtgtgggtttt
cggcggaggcaccaagctgacagttctgggacagcctaaggcagccccctccgtgaccctgttcccgccatcatccgaag
aactgcaggccaacaaggccacgctcgtgtgcctgatttccgacttctacccgggggcccgtgactgtggcctggaaggca
gactcaagccctgtgaaggctggcgtcgagactaccacccgctcgaagcaatccaacaacaaatacgcggcgtccagcta
cctgagcctgaccctgagcagtggaatcccaccggtctactcgtgccaaagtccccacgagggatccactgtggaaa
agaccgtggcggcactgagtgttcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 66" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1344</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1344</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql32" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gaagttcagcttttggagtccggtgggggattggttcagccagggggaagtctgcgattgtc
atgtgcagcatcctcttcacattctataattatgacatgacatgggtacggcagccaccaggaaaaggactggagtggg
ttgctgggattgggacatcaggaactgatatgtattacgcagattcagtaaagggtcgctttacaataagccgcgataat
agtaaaaatacattgtatcttcaaatgaactcactcagagccaggacactgctatttactactgcgctaaagattacta
ttattacgggatggacgtatggggccttggcacaactgttaccgtctcaagcgccctccaccaagggcccatcggtcttcc
ccctggcaccctctccaagagcaccctctgggggacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccg
gtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta
ctcctcagcagcgtgggtgaccgtgccctccagcagcttgggacaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca
gcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcaccctgaa
gccgccgggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgagggtcac
atgctgtggtggtgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatg
ccaagacaaagccgaggaggagcagtagacaacagcagcgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacct
gcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
acgcctcccgtgctggactccgacggctcttcttctcttacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagcaggg
gaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggta
aa</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>645</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..645</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>cagagcgtcctcactcagcctccctcagctagtggcactcccggacagagggtaataatc
    ttgcagcggttcaaccagtaatataggtataattacgtaagttggtatcaacagctcccaggcacagctcctaaattgc
    tcatctactatgatcaacgcccttccggtgttctgataggttttccggttcaaagagtggcacctccgccagtctcgct
    atatctggacttcaatcagaggacgaagctgactattattgtgccgcttgggacgacagcctgaacgggtgggtttcgg
    cgggggcactaagctgacagtccttggtcagcccaaggctgcaccagtgctcactctgttccccgccctcctctgaggagc
    ttaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgactcttaccgggagccgtgacagtgccctggaaggccgat
    agcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacacctccaacaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatct
    gagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggggagcaccgtggagaaga
    cagtgcccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 68" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1344</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1344</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql36">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattggttcagcctggcggttctctgagactgtc
ttgtgccgctctctcttccacttctacaactacgacatgacctgggtccgacaggccccctggcaaaggattggaatggg
tggccggcatcggcacctctggcaccgatatgtactacgccgactccgtgaagggcagattcaccatctctcgggacaac
tccaagaacacctgtacctgcagatgaactccctgagagccgaggacaccgccatctactactgcgccaaggattacta
ctactacggcatggacgtgtggggccaaggcacaacagtgcagctctcttctgcctccaccaagggcccatcggtcttcc
ccctggcacctctccaagagcacctctggggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccg
gtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactcta
ctcctcagcagcgtgggtgacctgccccccagcagcttggggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagccca
gcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcacctgaa
gccgcccgggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccctgagggtcac
atgctgtggtggtgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatg
ccaagacaaagccgcgaggagcagtagacaacagcagctaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg
ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtgtcgaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaa
agggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagggtcagcctgacct
gcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaacaactacaagacc
acgctcccgtgctggactccgacggctcttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagcaggg
gaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagtctctctccctgtctccgggaa
aa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1347</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1347</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql38">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gaggttcagctgctggaatctggcggaggattggttcagcctggcggctctctgagactgtc
  ttgcgaggcctctggcttcgacttctccacctacgccatgaactgggtccgacaggctcctggcaaaggcctggaatggg
  tcgccaccatcaattccgaggccaccatcacctctcacgccccctgctgtgaagggcagattcaccatctctcgggacaac
  tccaagaacaccgcctacgtgcagatgaactccctgagagccgaggactccgccgtgtactactgttcttctaccaccgg
  caccacacacggcatggatgtgtggggacgcggcaccacagtaccgtttcttctgcctccaccaagggcccatcggtct
  tccccctggcaccctctccaagagcacctctgggggcacagcggccccctgggctgcctggtaaggactacttccccgaa
  ccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccttgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcttacagtcctcaggact
  ctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccccccagcagcttgggcaccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagc
  ccagcaacaccaaggtggacaagaaagttagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgccagcacct
  gaagccgccgggggaccgtcagtcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggacccccctgaggt
  cacatgcgtggtggtgagcgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgggtacgtggacggcgtggaggtgcata
  atgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggac
  tggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtgtcgaacaaagccccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc
  caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctga
  cctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaag
  accacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagatggcagca
  ggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccctacacgcagaagtctctctccctgtctccgg
  gaaaa</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</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_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagtctgtgctgaccagcctccttctgcttctggcacacctggccagagagtgaccatctc
  ttgctccggctcctccagcaacatccagaacaactacgtgtactggtatcagcagctgcccggcaccgctcctaaactgc
  tgatctacttcaactcccagcggccttctggcgtgcccgatagattctccggctctaagtctggcacctctgccagcctg
  gctatctctggactgcagagcaggacgaggccgactactattgtggcacctgggacgattccctgaacggctgggtttt
  cggcggaggcacaagctgacagtgtgggtcagcccaaggctgcaccagtgctactctgttcccgcctcctctgagg
  agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcc
  gatagcagccccgtcaaggcgggagtcgaaaccaccacacctccaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagcta
  tctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaaggaggacaccgtggaga
  agacagtggcccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFNFEDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q144">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NRQGDIS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q146">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NHQYHGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q148">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSRSNIGNNFVN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q150">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNSQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q152">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="77">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q154">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFIFRDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TNDGSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 79" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q158">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VYYGMDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGGSSNIGSNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q162">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FNFQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <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_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAWDDRNVVWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q166">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SFTFYNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 84" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTSGTD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 85" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q170">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DYYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q172">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSTSNIGNNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 87" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YDQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 88" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql76">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDSeq_sequence>GFDFSTY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <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_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NSEGTI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 91" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q182">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TTGTTHGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q184">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSSSNIQNNYVY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 93" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FNSQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 94" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

    <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_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q190">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFNFEDYGMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q192">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SINRQGDISTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q194">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NHDYHGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q196">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSRSNIGNNFVN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q198">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LNSQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q200">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q202">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFIFRDYMN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q204">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IITNDGSSTA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q206">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VYYGMDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q208">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGGSSNIGSNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q210">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>FNFQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q212">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAWDDRNVVWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q214">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SFTFYNYDMT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q216">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GIGTSGTDMY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q218">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSTSNIGNNYVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q222">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YDQRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q224">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q226">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFDFSTYAMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q228">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TINSEGTITS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q230">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TTGTTHGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q232">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSSSNIQNNYVY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q234">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FNSQRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q236">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GTWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q238">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFNFEDYG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q240">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>INRQGDIST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
  <INSDSeq>

```

```
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TKNH DYHGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q244">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RSNIGNNF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="123" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q248" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>

```

```

    <INSDSeq_sequence>ASWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q250">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFIFRDYN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q252">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ITNDGSST</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q254">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VKVYYGMDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q256">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SSNIGSNY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q260">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAWDDRNVVW</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q262">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SFTFYNYD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q264">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IGTSGTDM</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q266">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AKDYYYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q268">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TSNIGNNY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q272">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q274">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GDFDFSTYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q276">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>INSEGTIT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q278">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SSTTGTTHGMDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q280">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSNIQNNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q284">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GTWDDSLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q286">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FPLDTL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q288">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIGL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q290">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YGMN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q292">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RQAPGKGLD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```

<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q294">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSINRN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q296">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GDIST</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q298">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FTISRNSK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```

<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q300">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CTKNHDYH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..32</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q302">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSRSNIGNN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q304">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LNSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q306">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RDYNM</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q308">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QAPGKGEW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q310">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SIITNDGSSTAYSDSVKGRF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q312">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGGSSNIGSNYV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q316">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QRPSGVPDRFSGSKSGTSASL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q318">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DRVNV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q320">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YYDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q322">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGGGLVQPGGSL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q324">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EASGFD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q326">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RQAPGKGLE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q328">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>INSEGTITSHAPAVKGRFT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q330">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>CSSTTGTTHGMDVWG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q332">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIQNNYV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..23</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q334">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NSQRPSGVPDRFSGSKSGTSASL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q336">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SLNGWV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1338</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1338</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q340">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVSYWDTGVLLCALLSCLLLTGSSSGSKLKDPELSLKGQTQHIMQAGQTLHLQCRGEAAHKWS
LPEMVSKESERLSITKSACGRNGKQFCSTLTLNTAQANHTGFYSCKYLAVPTSKKKETESA IYIF I SDTGRPFVEMYSEI
PEI IHMTEGRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI IWDSRKGFI ISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLYT
HRQNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQ
NKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDKAFITVKHRKQVLETVAGKRSYRLSMKVKAFPSPEVVWLKDGLPATEKSAR
YLTRGYSLIKDVTEEDAGNYTILLSIKQSNVFNLTATLIVNVKPKIYEKAVSSFPDPALYPLGSRQILTCTAYGIPQP
TIKWFHPCNHNHSEARCDFCSNNEESFILDADSNMGNRIESITQRMAIEGKNKMASTLVVADSRISGIYICIASNKVG
TVGRNISFYITDVPNGFHVNLKMPTEGEDLKL SCTVNKFLYRDVTWILLRTVNNRTMHYSISKQKMAITKEHSITLNL
IMNVSLQDSGTYACRARNVYTGEEILQKKEITIRDQEAPYLLRNLSDHTVAISSSTLTDCHANGVPEPQITWFKNNHKIQ
QEPG IILGPGSSTLFIERVTEEDEGVYHCKATNQKGSVESSAYLTVQGTSDKSNLELITLTCTCVAATLFWLLLTLFIRK
MKRSSSEIKTDYLSIMDPDEVPLDEQCERLPYDASKWEFARERLKLKSLGRGAFGKVVQASAFGIKKSPTCRTVAVKM
LKEGATASEYKALMTELKILTHIGHHLNVVNLGACTKQGGPLMVI VEYCKYGNLSNYLKS KRDLFFLNKDAALHMEPKK
EKMEPGLEQGGKPRLD SVTSSSEF ASSGFQEDKSLSDVEEEEDSDGFYKEPITMEDLISYFQVARGMEFLSSRKC IHRD
LAARNILLSENNVVKICDFGLARDIYKNPDYVRKGDTRLPLKWMAPESIFDKIYSTKSDVWSYGVLLWEIFSLGGSPYPG
VQMEDDFCSRLREGMRRAPEYSTPEIYQIMLDCWHRDPKERPRFAELVEKLGDLLQANVQQDGKDYIPINA ILTGNSGF
TYSTPAFSEDFFKESI SAPKFNSGSSDDVRYVNAFKFMSLERIKTFEELLPNATSMFDDYQGDSSTLLASPM LKRFTWTD
SKPKASLKIDLRVTSKSKESGLSDVSRPSFCHSSCGHVSEGKRRFTYDHAELERKI ACCSPPPDYNVSVLYSTPPI</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>64</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..64</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q342">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVNGH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q344">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANI
FYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="173">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>162</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..162</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q346">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GRELVIPCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRIIWDSRKGFIISNATYKEIGLLTCEATVN
GHIDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDEKNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKG
LYTCRVRSGPSFKSVNTSVH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>

```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q348">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LEVLFGQP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q350">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SINRNGDISTYHVDSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="176" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q352" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NRNGDIS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="177" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q354">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SINRNGDISTY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="178">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q356">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>INRNGDIST</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q358">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q360">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="181">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q362">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGRELVI PCRVTSPNITVTLKKFPLDTLIPDGKRI IWDSRKG
    FII SNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTLVLNCTATTPLNTRVQMTWSYPDE
    KNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKMQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q364">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Macaca fascicularis</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>食蟹獼猴</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DTGRPFVEMYSEIPEI IHMTEGREL I PCRVTSPNITVTLKKFPLDTL IPDGKRVIWDSRKG
    F I ISNATYKEIGLLTCEATVNGHLYKTNLTHRQTNTI IDVQISTPRPVKLLRGHTLILNCTATTPLNTRVQMTWSYPDE
    KNKRASVRRRIDQSNSHANIFYSVLTIDKVQNKDKGLYTCRVRSGPSFKSVNTSVHIYDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q366">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Rattus sp.</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>大鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DAGSPFIEMHSDIPKLVHMTGRELIPCRVTSPNITVTLKKFPFDALTPDGQRIAWDSRRG
FIIANATYKEIGLLTCEATVNGHLYQTSYLTHRQTNTILDVQISPPSPVRFLRGQTLVLNCTVTTDLNTRVQMSWNYPGK
ATKRASIRQRIDQSNPHSNVHFSVLKINNESRDKGLYTCRVKSGSSFRTFNTSVHVYEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q368">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DAGSPFIEMHTDIPKLVHMTGRLIPCRVTSPNVTVTLKKFPFDLTPDGQRITWDSRRG
FIIANATYKEIGLLNCEATVNGHLYQTNLTHRQTNTILDVQIRPPSPVRLHGGQTLVLNCTATTELNTRVQMSWNYPGK

```

```

ATKRASIRQRIDRSHSHNNVFHSVLKINNVESRDKGLYTCRVKSGSSFQSFNTSVHVYEK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q370">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Oryctolagus sp.</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>穴兔屬</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DADKPFVEMYTEIPEVLYMHEGRELVIPCRVTSPNINVTLKQFPSDQVIPHGERITWNSRRG
    FIVSSATYKEIGILYCEASVNGQVYKTHYL IHLTNTILDVQMSTPSPVKLLKGRALNLNCTATTPLNTRVQMTWSYPGQ
    TSKRASVRQRIDQSSAHANVFYSVLVIDQVQNRDKGLYTCQVKSGPSFRSASTSVHVYDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>202</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..202</INSDFeature_location>

```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q372">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Gallus sp.</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>原雞屬</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DTSNPFVEMHSDIPKIIHMTVGKEMIPCRVTAPNIAVTLKKIPRETLIPDGKTI IWDNMRG
FR IPEATYRF IGLLSCETTIGGHKYSTKYLTHRETNTIFDIKLPRLVKLLKGD SLAINCTVKAAWNTRVQMTWTYPGE
AMKRGSVTQRIDQKNREANVFYSILVIDKVRDIDKGQYACHVKSGPSNKL VNTTVIVYDK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種經單離抗體或其抗原結合片段，其結合至SEQ ID NO: 173或SEQ ID NO: 4之胺基酸序列內的表位，且其中該抗體或其抗原結合片段預防VEGFA與VEGFR1結合。

【請求項2】 如請求項1所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至具有胺基酸序列FPLDTL (SEQ ID NO: 143)或EIGL (SEQ ID NO: 144)之VEGFR1上的表位或結合至具有胺基酸序列FPLDTL (SEQ ID NO: 143)及EIGL (SEQ ID NO: 144)的該等表位。

【請求項3】 如請求項1或2所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類、小鼠、大鼠及/或食蟹獼猴VEGFR1。

【請求項4】 如請求項3所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合人類VEGFR1。

【請求項5】 如請求項4所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類VEGFR1及選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少一種物種的VEGFR1。

【請求項6】 如請求項5所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類VEGFR1及選自由食蟹獼猴、小鼠、及大鼠所組成之群組之至少兩種物種的VEGFR1。

【請求項7】 如請求項6所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段結合至人類VEGFR1及食蟹獼猴、小鼠、及大鼠的VEGFR1。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係結合至人類VEGFR1、小鼠VEGFR1、及食蟹獼猴VEGFR1，如使用表面電漿共振(SPR)所判定，其 $K_D$ 為 $6 \times 10^{-8}$  M或更小，特定地是 $1 \times 10^{-8}$  M或更小，更特定地是 $5 \times 10^{-9}$  M或更小、 $1 \times 10^{-9}$  M或更小、 $5 \times 10^{-10}$  M或更小、或 $1 \times 10^{-10}$  M或更小。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：SEQ ID NO: 31、33、34、36、38、或39之VH之重鏈互補決定區(HCDR)及SEQ ID NO: 32、35、37、或40之VL之輕鏈互補決定區(LCDR)。

【請求項10】 如請求項9所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.具有 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR；
- b.具有 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR；
- c.具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR；
- d.具有 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR；
- e.具有 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR；或
- f.具有 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列之該 VH 之該等 HCDR、及具有 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列之該 VL 之該等 LCDR。

【請求項11】 如請求項10所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：  
具有HCDR1、HCDR2、及HCDR3之VH、及具有LCDR1、LCDR2、及LCDR3  
之VL，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含  
下列之胺基酸序列：

- a. 分別為 SEQ ID NO: 7、175、9、10、11、及 12；
- b. 分別為 SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及 12；
- c. 分別為 SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及 18；
- d. 分別為 SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及 24；
- e. 分別為 SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及 30；
- f. 分別為 SEQ ID NO: 71、176、73、74、75、及 76；
- g. 分別為 SEQ ID NO: 71、72、73、74、75、及 76；
- h. 分別為 SEQ ID NO: 77、78、79、80、81、及 82；
- i. 分別為 SEQ ID NO: 83、84、85、86、87、及 88；
- j. 分別為 SEQ ID NO: 89、90、91、92、93、及 94；
- k. 分別為 SEQ ID NO: 95、177、97、98、99、及 100；
- l. 分別為 SEQ ID NO: 95、96、97、98、99、及 100；
- m. 分別為 SEQ ID NO: 101、102、103、104、105、及 106；
- n. 分別為 SEQ ID NO: 107、108、109、110、111、及 112；
- o. 分別為 SEQ ID NO: 113、114、115、116、117、及 118；
- p. 分別為 SEQ ID NO: 119、178、121、122、胺基酸序列 LNS、及  
SEQ ID NO: 124；

- q. 分別為 SEQ ID NO: 119、120、121、122、胺基酸序列 LNS、及 SEQ ID NO: 124；
- r. 分別為 SEQ ID NO: 125、126、127、128、胺基酸序列 FNF、及 SEQ ID NO: 130；
- s. 分別為 SEQ ID NO: 131、132、133、134、胺基酸序列 YD、及 SEQ ID NO: 136；或
- t. 分別為 SEQ ID NO: 137、138、139、140、胺基酸序列 FNS、及 SEQ ID NO: 142。

**【請求項12】** 如請求項10所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 7、175、9、10、11、及12的胺基酸序列。

**【請求項13】** 如請求項11所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 13、14、15、16、17、及18的胺基酸序列。

**【請求項14】** 如請求項11所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 25、26、27、28、29、及30的胺基酸序列。

**【請求項15】** 如請求項11所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 7、8、9、10、11、及12的胺基酸序列。

【請求項16】如請求項11所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及LCDR3包含分別為SEQ ID NO: 19、20、21、22、23、及24的胺基酸序列。

【請求項17】如請求項1至16中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變域(VH)，其具有與SEQ ID NO: 31、33、34、36、38、或39的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列；及輕鏈可變域(VL)，其具有與SEQ ID NO: 32、35、37、或40的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列。

【請求項18】如請求項17所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含VH及VL，該VH及該VL包含下列之胺基酸序列：

- a. 分別為 SEQ ID NO: 31 及 32；
- b. 分別為 SEQ ID NO: 33 及 32；
- c. 分別為 SEQ ID NO: 34 及 35；
- d. 分別為 SEQ ID NO: 36 及 37；
- e. 分別為 SEQ ID NO: 38 及 37；或
- f. 分別為 SEQ ID NO: 39 及 40。

【請求項19】如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 39的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 40的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

【請求項20】如請求項19所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其具有SEQ ID NO: 39的胺基酸序列；及該VL，其具有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列。

【請求項21】如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 33的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及VL，其係與SEQ ID NO: 32的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

【請求項22】如請求項21所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 33的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列。

【請求項23】如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 38的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 37的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

【請求項24】如請求項23所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 38的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列。

【請求項25】如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 31的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 32

的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【請求項26】** 如請求項25所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 31的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 32的胺基酸序列。

**【請求項27】** 如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 36的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 37的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【請求項28】** 如請求項27所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 36的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 37的胺基酸序列。

**【請求項29】** 如請求項18所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其係與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一；及該VL，其係與SEQ ID NO: 35的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%）同一。

**【請求項30】** 如請求項29所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：該VH，其包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列；及該VL，其包含SEQ ID NO: 35的胺基酸序列。

**【請求項31】** 如請求項1至30中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈(HC)，其具有與SEQ ID NO: 51、SEQ ID NO: 53、SEQ ID NO: 54、SEQ ID NO: 56、SEQ ID NO: 58、或SEQ ID NO: 59的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列；及輕鏈(LC)，其具有與SEQ ID NO: 52、SEQ ID NO: 55、SEQ ID NO: 57、或SEQ ID NO: 60的胺基酸序列至少80%（例如，至少85%、至少90%、至少95%、或至少99%）同一的胺基酸序列。

**【請求項32】** 如請求項31所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含選自由下列所組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 51、52、53、54、55、56、57、59、及60。

**【請求項33】** 如請求項32所述之經單離抗體，其包含：

- a.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 51 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 52 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；
- b.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 53 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 52 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；

- c.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 54 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 55 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；
- d.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 56 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 57 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；
- e.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 58 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 57 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；或
- f.該 HC，其包含與 SEQ ID NO: 59 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列；及該 LC，其包含與 SEQ ID NO: 60 的胺基酸序列至少 80%（例如，至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 99%、或 100%）同一的胺基酸序列。

**【請求項34】** 如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 51的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列。

【請求項35】如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 53的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 52的胺基酸序列。

【請求項36】如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 54的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 55的胺基酸序列。

【請求項37】如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 56的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列。

【請求項38】如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 58的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 57的胺基酸序列。

【請求項39】如請求項33所述之經單離抗體，其包含：該HC，其包含SEQ ID NO: 59的胺基酸序列；及該LC，其包含SEQ ID NO: 60的胺基酸序列。

【請求項40】一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a. 包含 SEQ ID NO: 33 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR、及包含 SEQ ID NO: 32 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 7、8、及 9 的胺基酸序列的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 10、11、及 12 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c. 具有 SEQ ID NO: 33 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d. 具有 SEQ ID NO: 53 之胺基酸序列之 HC；及具有 SEQ ID NO: 52 之胺基酸序列之 LC。

【請求項41】一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR、及包含 SEQ ID NO: 35 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 13、14、及 15 的胺基酸序列的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 16、17、及 18 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c.具有 SEQ ID NO: 34 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d. 具有 SEQ ID NO:54 之胺基酸序列之 HC；及具有 SEQ ID NO:55 之胺基酸序列之 LC。

**【請求項42】** 一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.重鏈可變區(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 38 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 37 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 19、20、及 21 的胺基酸序列之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 22、23、及 24 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c.具有 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d.具有 SEQ ID NO:58 之胺基酸序列之 HC；及具有 SEQ ID NO:57 之胺基酸序列之 LC。

**【請求項43】** 一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.重鏈可變區(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 39 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 40 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 25、26、及 27 的胺基酸序列之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 28、29、及 30 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c.具有 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 40 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d.具有 SEQ ID NO: 59 的胺基酸序列之 HC、及具有 SEQ ID NO: 60 的胺基酸序列之 LC。

**【請求項44】** 一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.重鏈可變區(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 31 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 32 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 7、175、及 9 的胺基酸序列之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 10、11、及 12 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c.具有 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d.具有 SEQ ID NO: 51 的胺基酸序列之 HC、及具有 SEQ ID NO: 52 的胺基酸序列之 LC。

**【請求項45】** 一種經單離抗體或其抗原結合片段，其包含：

- a.重鏈可變區(VH)，其具有包含 SEQ ID NO: 36 的胺基酸序列之 VH 之該等 HCDR；及輕鏈可變區(VL)，其具有包含 SEQ ID NO: 37 的胺基酸序列之 VL 之該等 LCDR；
- b. VH，其包含分別具有 SEQ ID NO: 19、20、及 21 的胺基酸序列之 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3；及 VL，其包含分別具有 SEQ ID NO: 22、23、及 24 的胺基酸序列之 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3；
- c.具有 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列之 VH、及具有 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列之 VL；及/或
- d.具有 SEQ ID NO: 56 的胺基酸序列之 HC、及具有 SEQ ID NO: 57 的胺基酸序列之 LC。

【請求項46】如請求項1至45中任一項所述之經單離抗原結合片段，其中該抗原結合片段係scFv、(scFv)<sub>2</sub>、Fv、Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fd、dAb、VHH、或單鏈抗體。

【請求項47】如請求項1至46中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4同型。

【請求項48】如請求項47所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其抗原結合片段係IgG1同型。

【請求項49】如請求項48所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其包含Ig恆定區或該Ig恆定區之片段。

【請求項50】如請求項49所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig恆定區或該Ig恆定區之該片段包含導致該抗體或其抗原結合片段與Fcγ受體(FcγR)之結合減少的至少一個突變。

【請求項51】如請求項50所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中導致該抗體或其抗原結合片段與Fc $\gamma$ R之結合減少的該至少一個突變係選自由下列所組成之群組：F234A/L235A、L234A/L235A、L234A/L235A/D265S、V234A/G237A/P238S/H268A/V309L/A330S/P331S、F234A/L235A、S228P/F234A/L235A、N297A、V234A/G237A、K214T/E233P/L234V/L235A/G236-缺失/A327G/P331A/D365E/L358M、H268Q/V309L/A330S/P331S、S267E/L328F、L234F/L235E/D265A、L234A/L235A/G237A/P238S/H268A/A330S/P331S、S228P/F234A/L235A/G237A/P238S、及S228P/F234A/L235A/G236-缺失/G237A/P238S，其中殘基編號係根據EU索引。

【請求項52】如請求項51所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig恆定區或該恆定區之該片段包含L234A\_L235A\_D265S之突變。

【請求項53】如請求項52所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Fc $\gamma$ R係Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RIIA、Fc $\gamma$ RIIB、或Fc $\gamma$ RIII、或其任何組合。

【請求項54】如請求項53所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中該Ig恆定區或該Ig恆定區之該片段進一步包含調節該抗體或其抗原結合片段的半衰期的至少一個突變。

【請求項55】如請求項54所述之經單離抗體或其抗原結合片段，其中調節該抗體或其抗原結合片段的該半衰期的該至少一個突變係選自由下列所組成之群組：H435A、P257I/N434H、D376V/N434H、M252Y/S254T/T256E/H433K/N434F、T308P/N434A、及H435R，其中殘基編號係根據EU索引。

【請求項56】一種免疫接合物，其包含接合至治療劑或顯像劑的如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段。

【請求項57】一種醫藥組成物，其包含如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段、或如請求項56所述之免疫接合物、及醫藥上可接受之載劑。

【請求項58】一種經單離多核苷酸，其編碼如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段。

【請求項59】如請求項58所述之經單離多核苷酸，其包含與下列之多核苷酸序列至少80%，諸如至少85%、至少90%、至少95%、至少99%、或100%，同一的多核苷酸序列：SEQ ID NO: 41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、61、62、63、64、65、66、67、68、69、或70。

【請求項60】一種載體，其包含如請求項58或59所述之多核苷酸。

【請求項61】一種宿主細胞，其表現如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段，諸如包含請求項60所述之載體之宿主細胞。

【請求項62】一種預防有需要之對象中VEGFA與VEGFR1結合之方法，其包含向該對象投予有效量的如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原片段、如請求項56所述之免疫接合物、如請求項57所述之醫藥組成物、如請求項58或59所述之經單離多核苷酸、如請求項60所述之載體、或如請求項61所述之宿主細胞，從而預防VEGFA與該VEGFR1的結合。

【請求項63】如請求項62所述之方法，其中該對象需要治療慢性腎病(Chronic Kidney Disease, CKD)、需要減少蛋白尿、患有晚期第4或5期慢性腎病、或患有伴隨蛋白尿、白蛋白尿、或糖尿病的CKD。

**【請求項64】** 一種治療有需要之對象之慢性腎病(CKD)之方法，其包含投予治療有效量的如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原片段、如請求項56所述之免疫接合物、如請求項57所述之醫藥組成物、如請求項58或59所述之經單離多核苷酸、如請求項60所述之載體、或如請求項61所述之宿主細胞至該對象，持續足以治療該CKD的時間。

**【請求項65】** 如請求項64所述之方法，其中該對象患有晚期第4或5期慢性腎病。

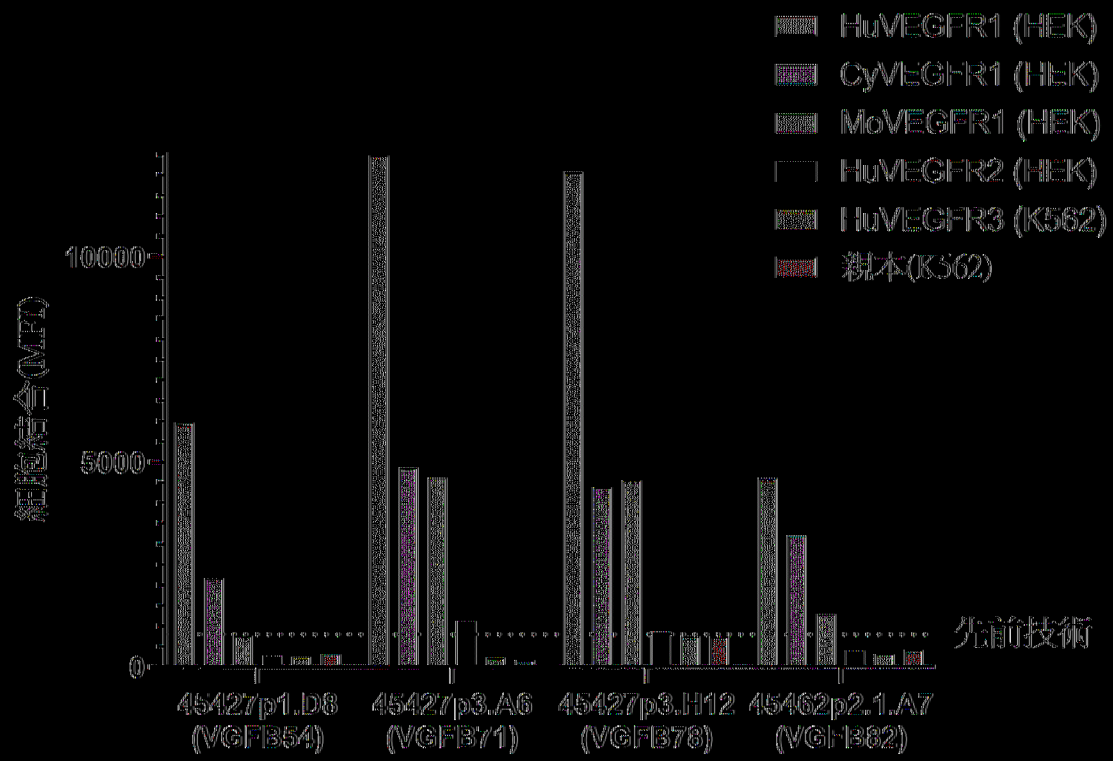
**【請求項66】** 如請求項64所述之方法，其中該對象患有第3期慢性腎病。

**【請求項67】** 如請求項64所述之方法，其中該對象患有伴隨蛋白尿、白蛋白尿、或糖尿病的CKD。

**【請求項68】** 一種減少有需要之對象之蛋白尿之方法，其包含投予治療有效量的如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原片段、如請求項56所述之免疫接合物、如請求項57所述之醫藥組成物、如請求項58或59所述之經單離多核苷酸、如請求項60所述之載體、或如請求項59所述之宿主細胞至該對象，持續足以減少該對象之蛋白尿的時間。

**【請求項69】** 一種套組，其包含如請求項1至55中任一項所述之經單離抗體或其抗原結合片段、如請求項56所述之免疫接合物、如請求項57所述之醫藥組成物、如請求項58或59所述之經單離多核苷酸、如請求項60所述之載體、或如請求項61所述之宿主細胞。



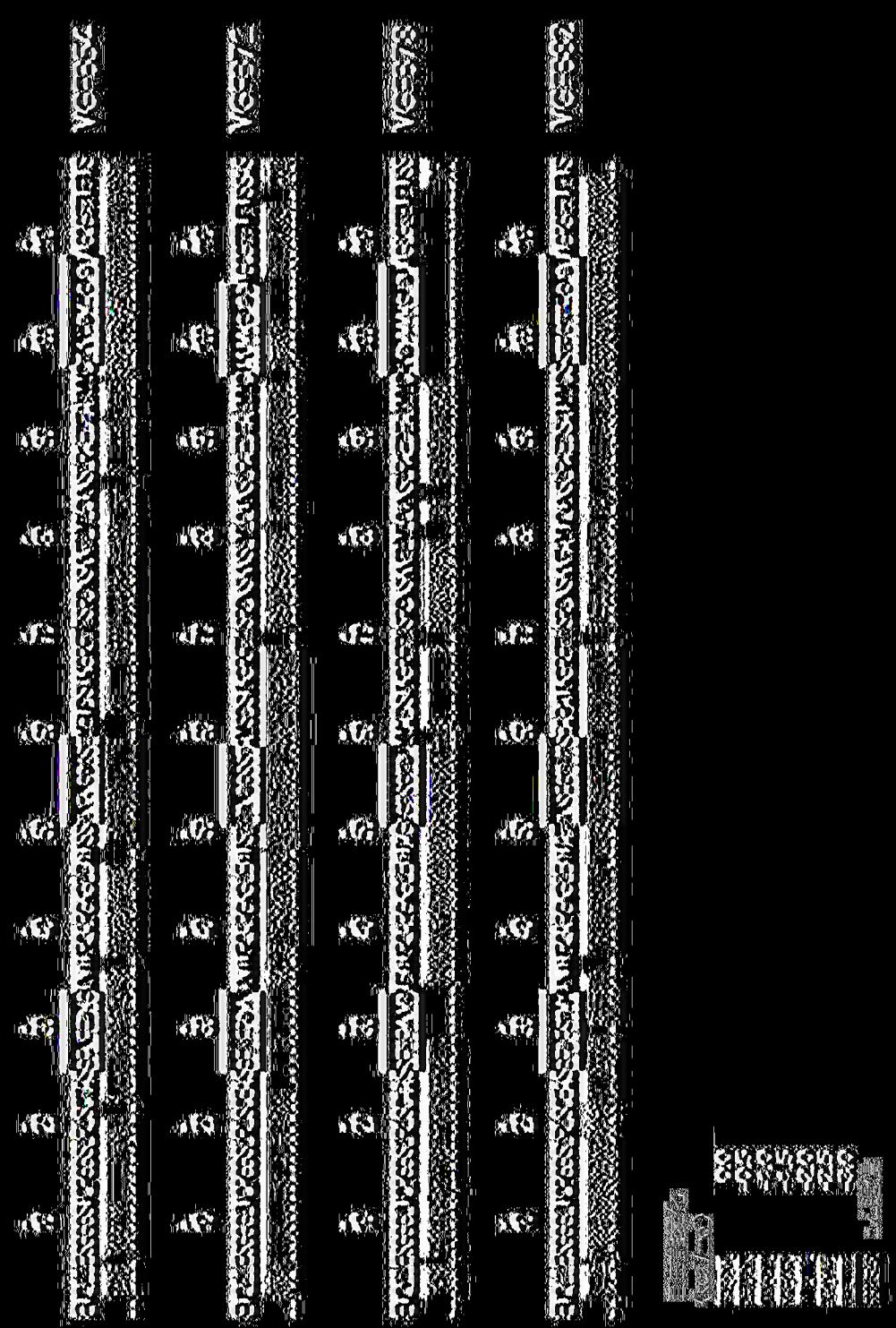


(圖2)

### Chothia H105

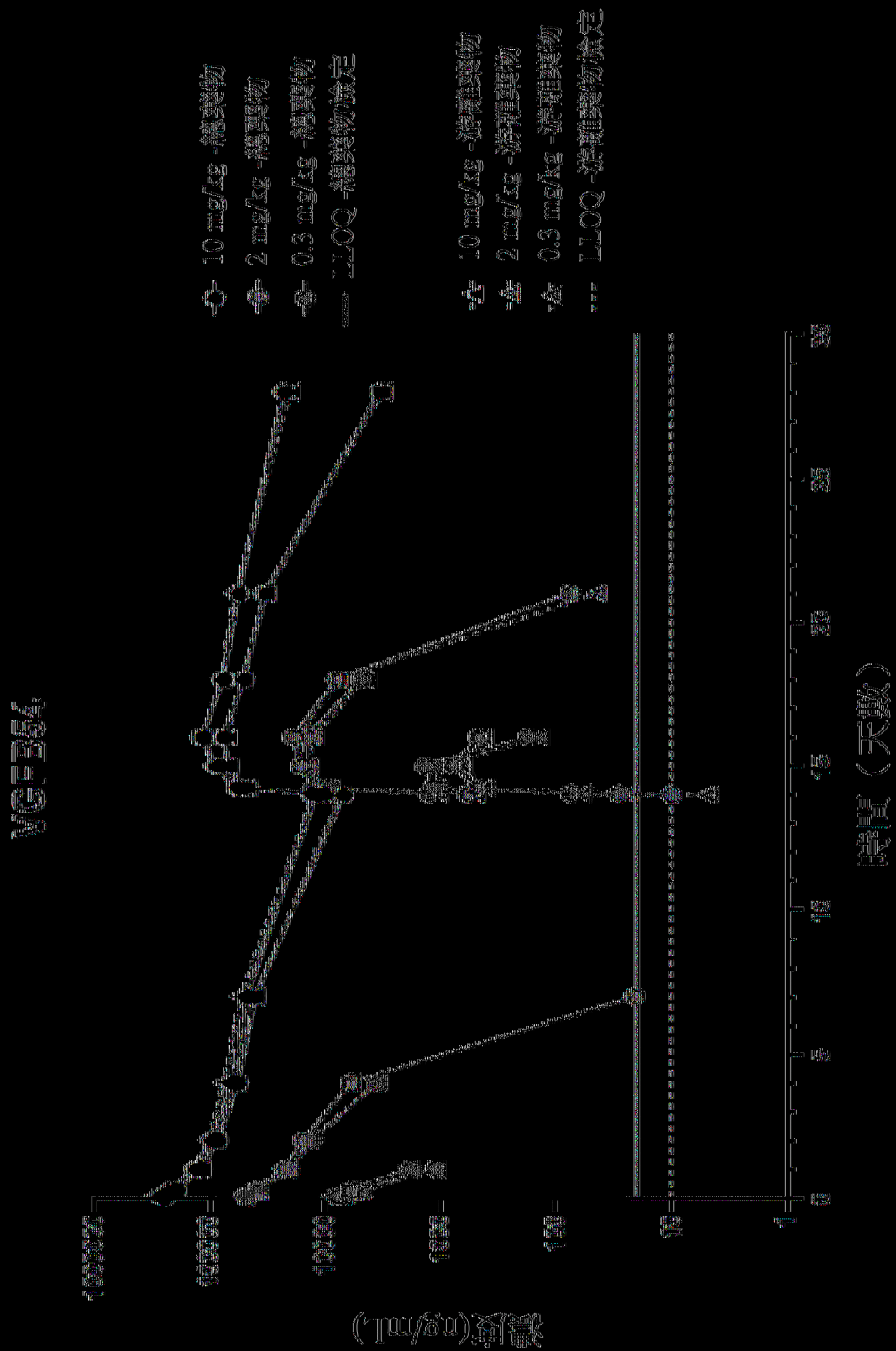


(圖3)



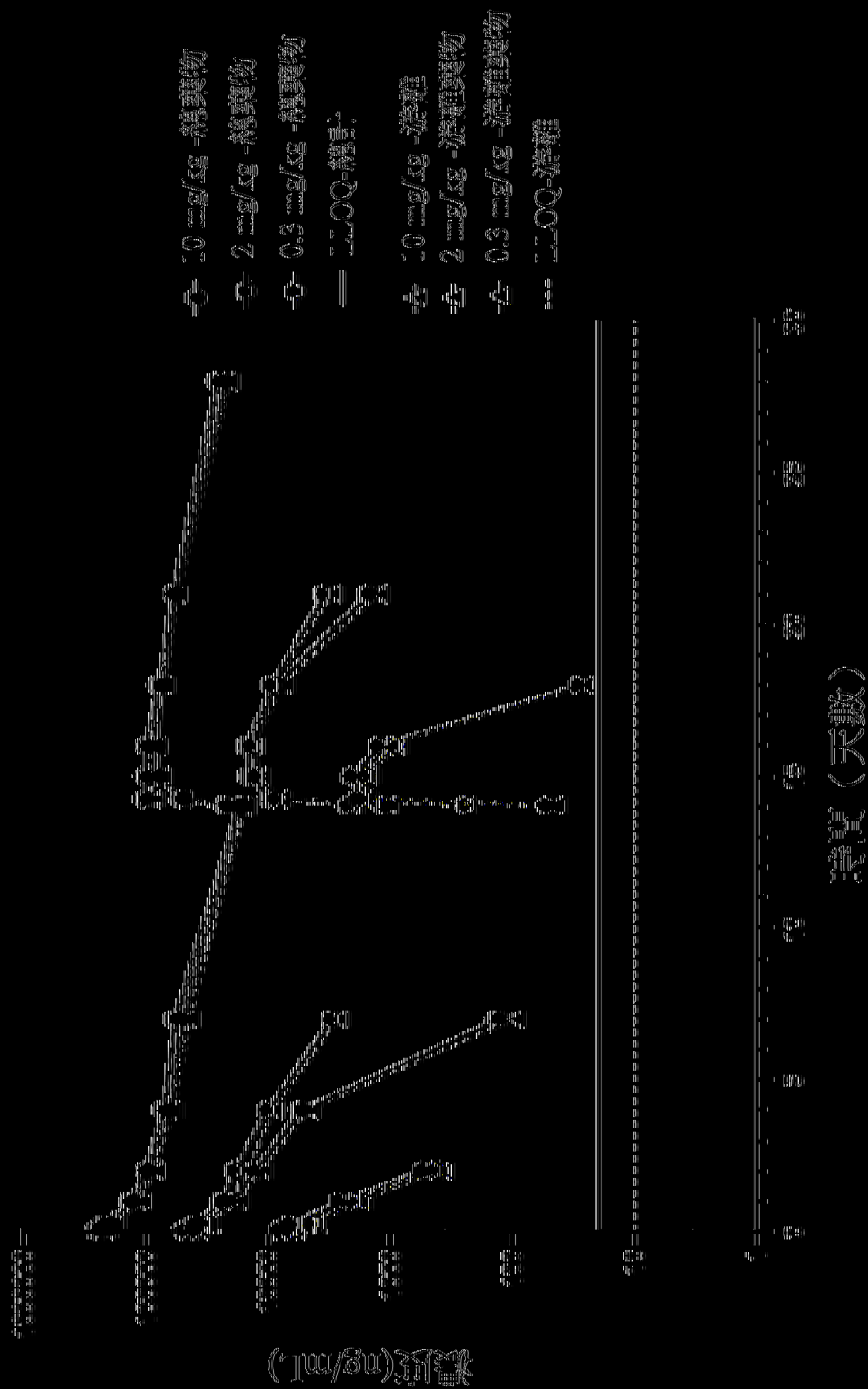
(圖1A)



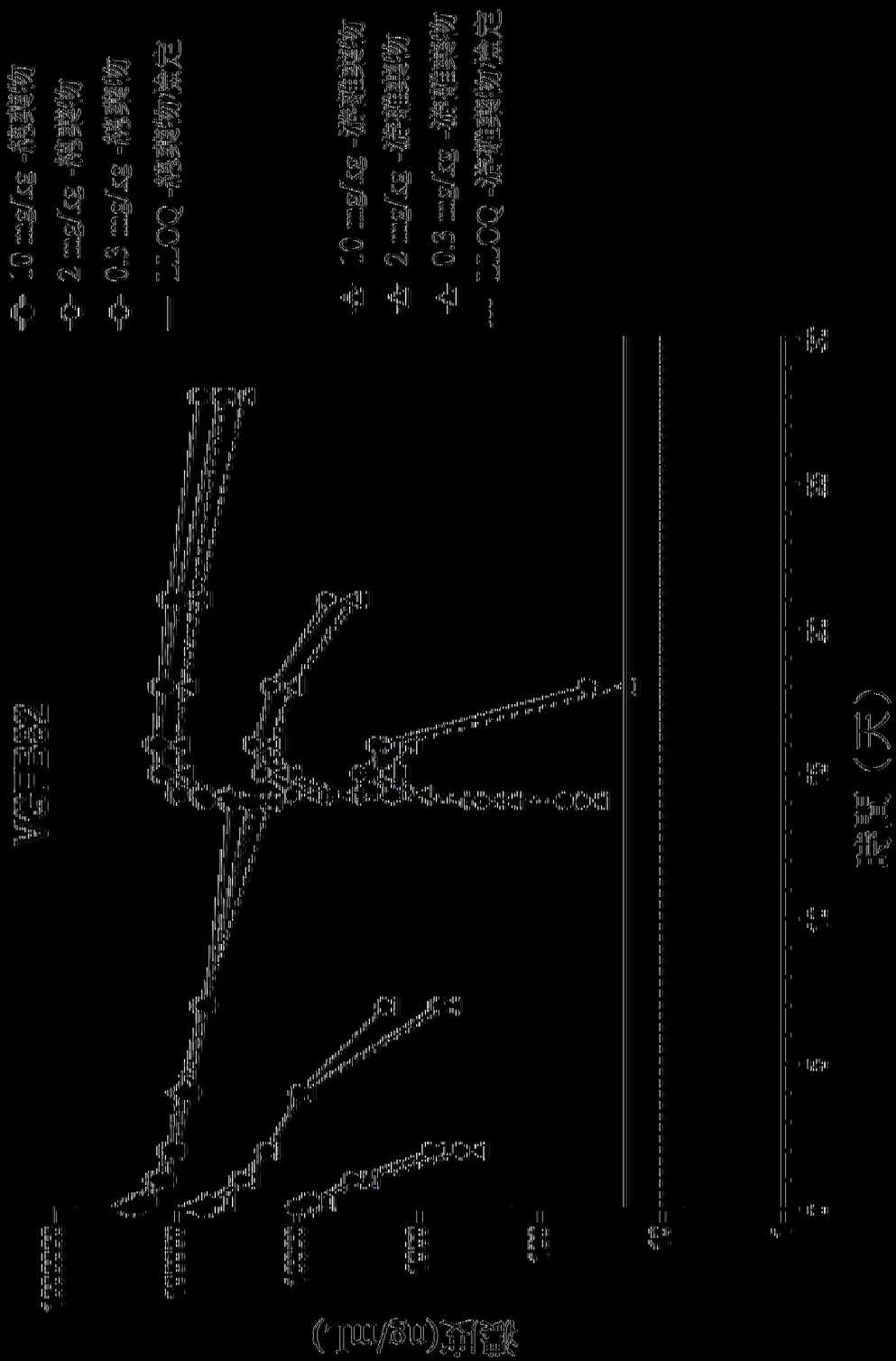


(同5)

VE378

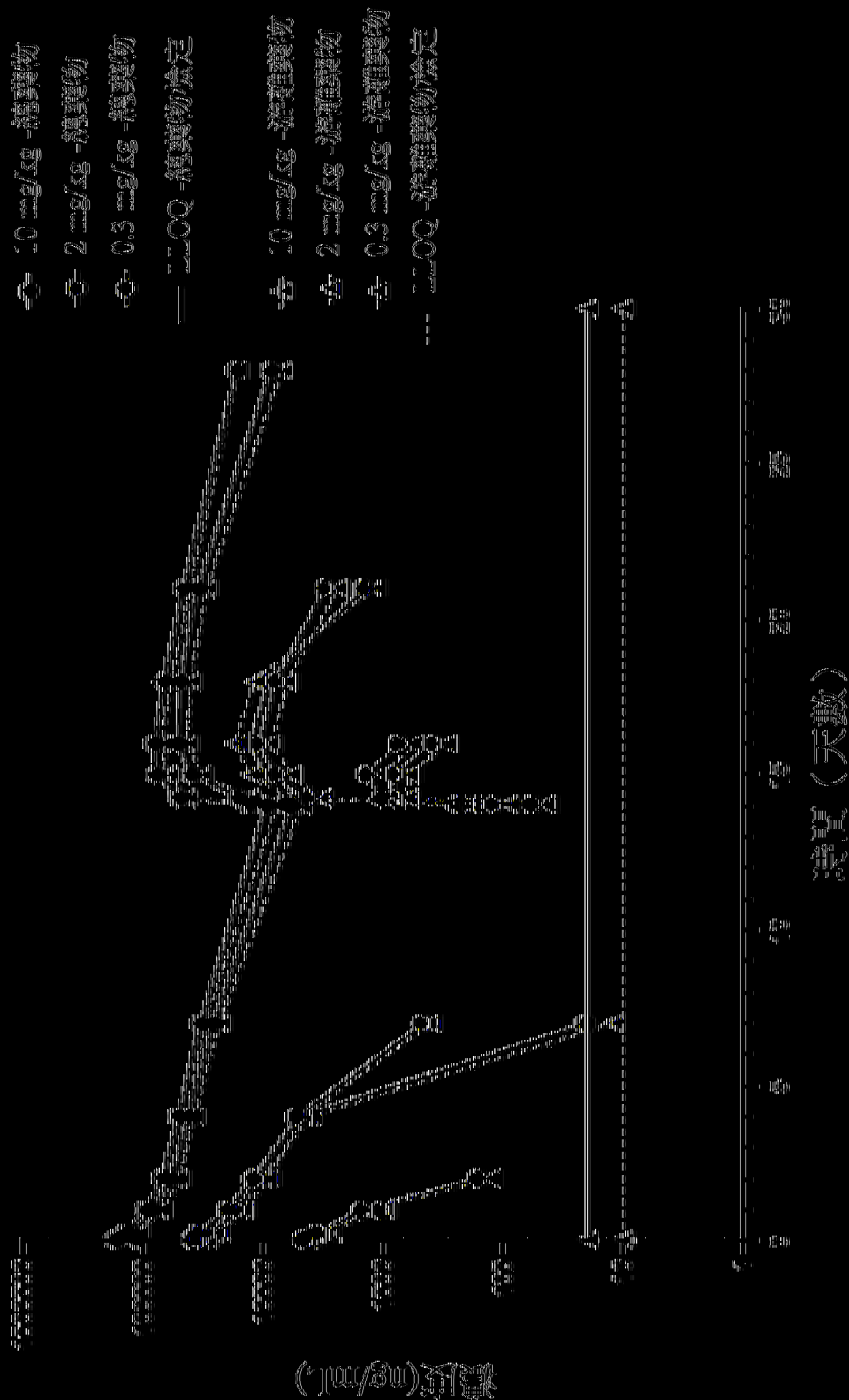


(圖6)



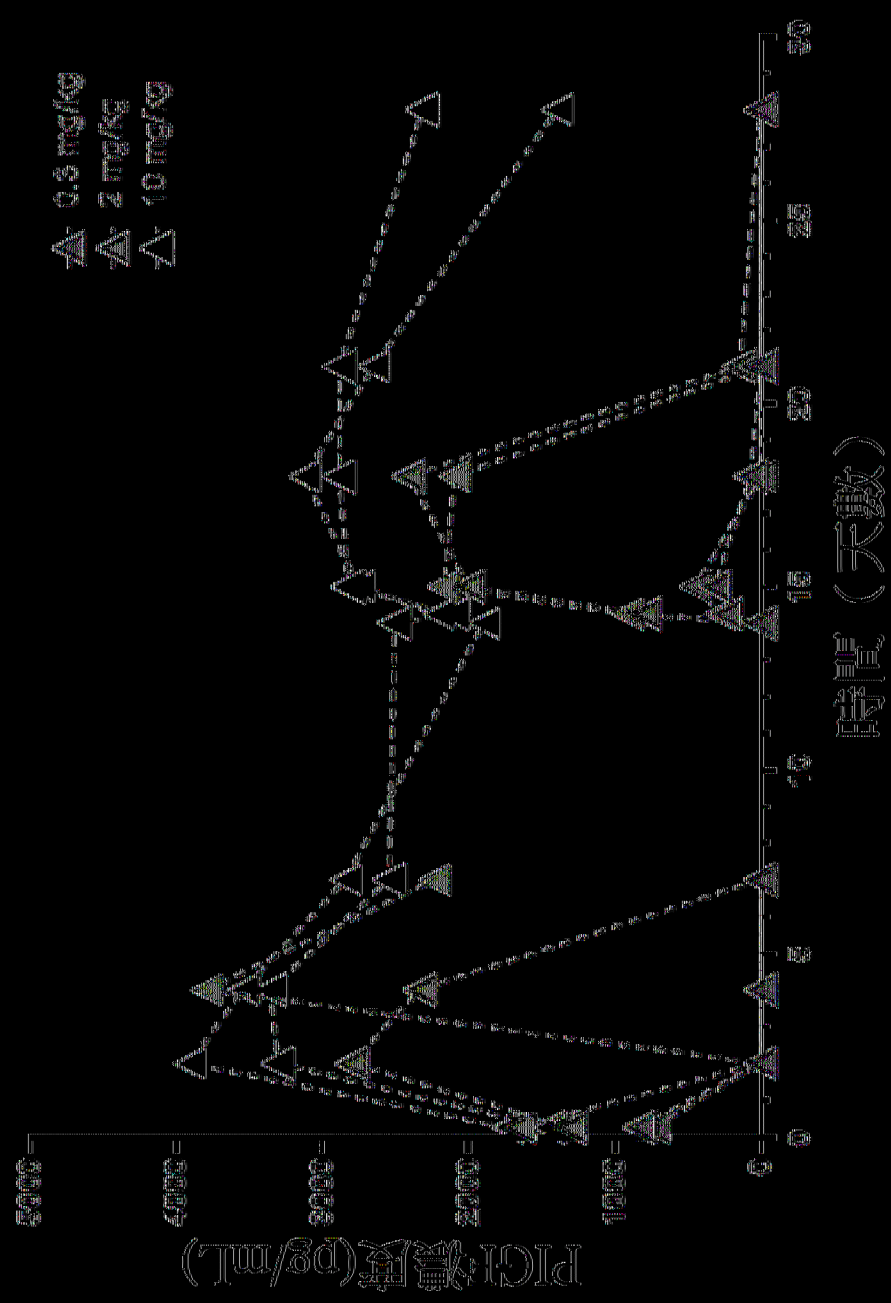
(圖7)

VEB 87



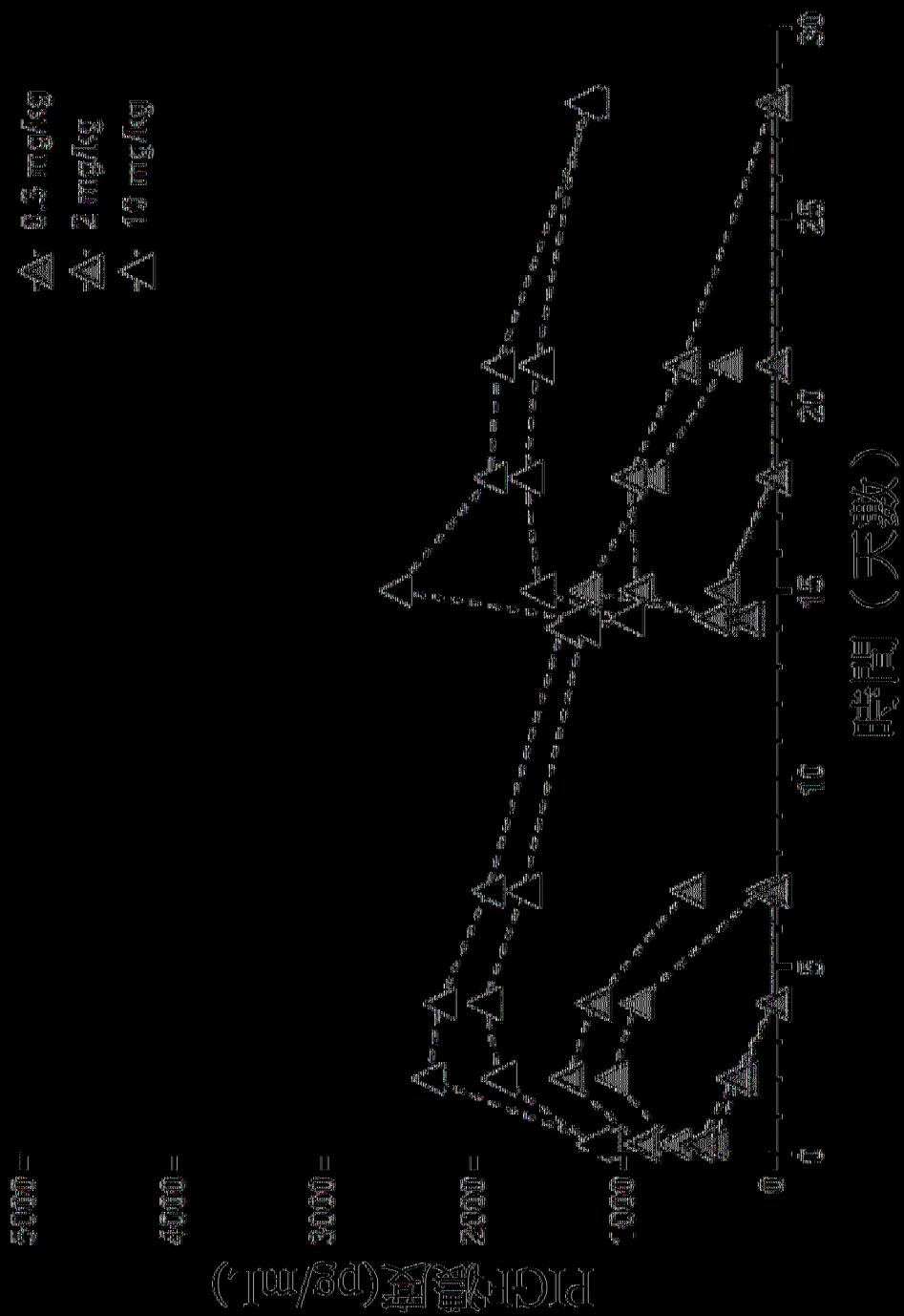
(同8)

VEFB54  
血漿PIGF



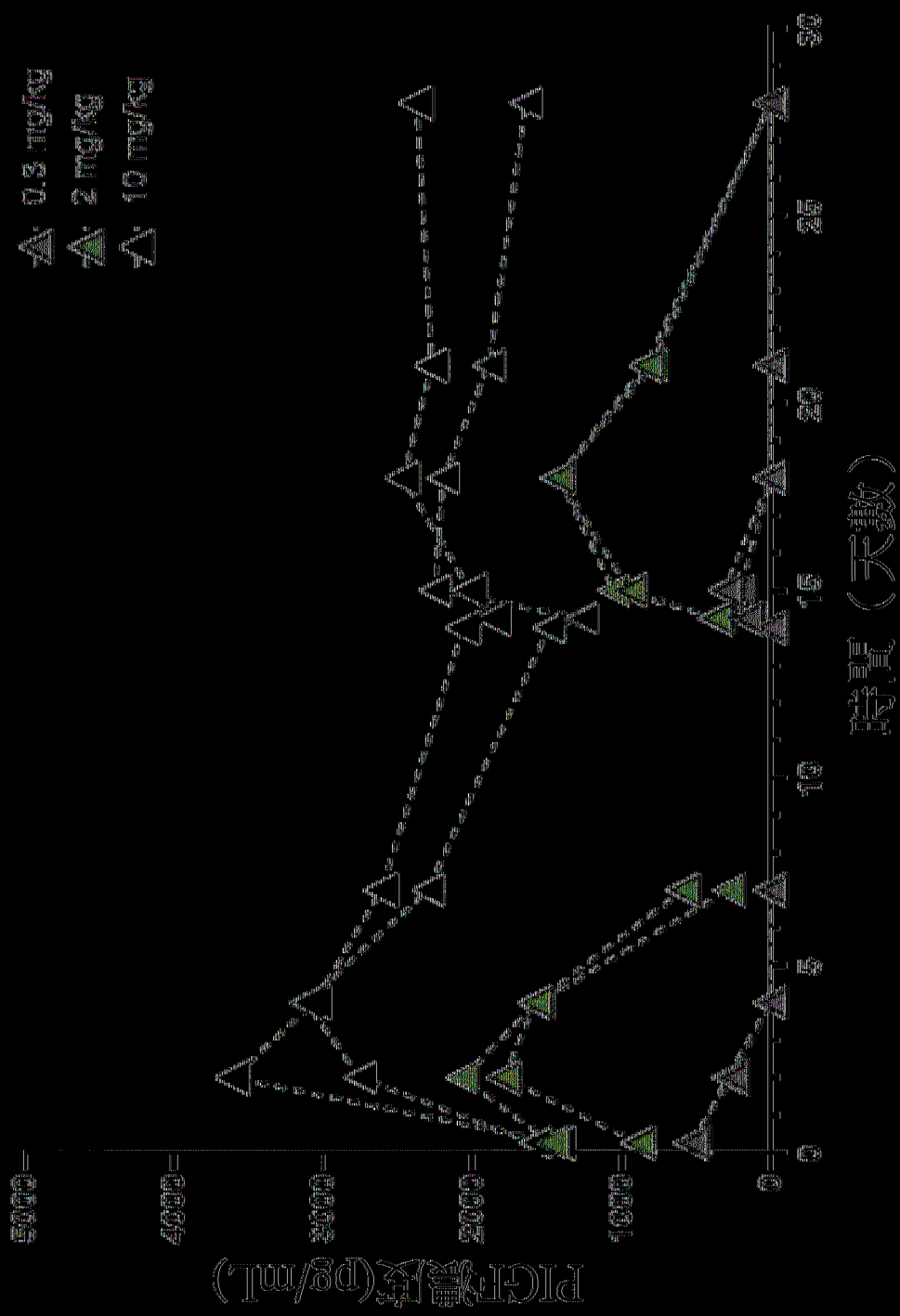
(圖9)

# VGF B78 血漿PIGF



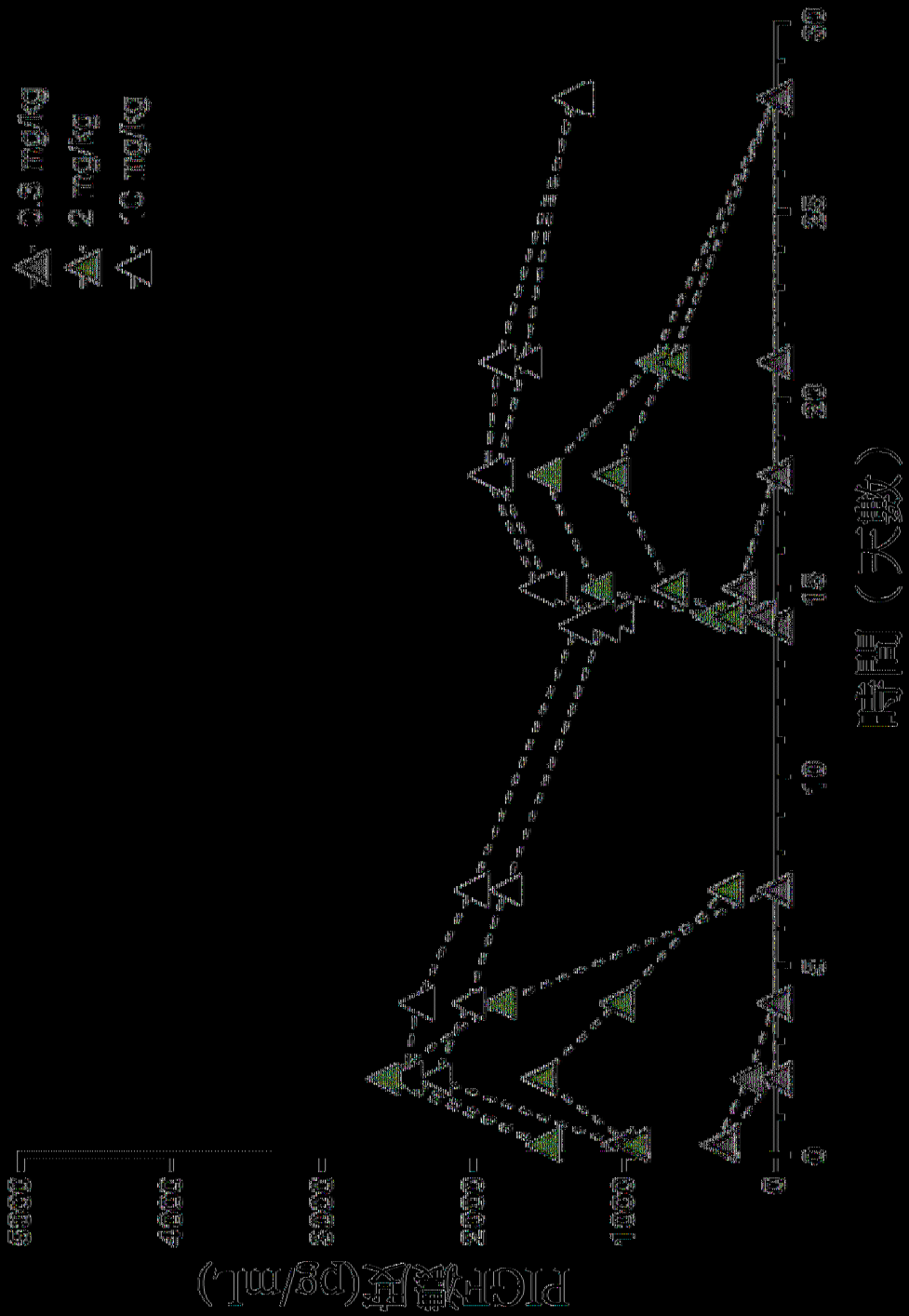
(圖10)

# VGFB82 血漿PIGF



(11) [圖]

VGF B80  
血漿PIGF



(圖12)