



(21) 申請案號：112104876 (22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 10 日

(51) Int. Cl. : *A61K47/68 (2017.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2022/02/16 美國 63/310,967
 2022/10/04 美國 63/378,295

(71) 申請人：英商梅迪繆思有限公司 (英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)
 英國

(72) 發明人：雷歐 艾莉莎貝塔 LEO, ELISABETTA (IT)；托斯托 法蘭西斯 安 TOSTO,
 FRANCES ANNE (US)；金尼爾 克里斯塔 琳恩 KINNEER, KRISTA LYNNE
 (US)；庫克 金百利 COOK, KIMBERLY (US)；雀賽布魯 瓊恩 CHESEBROUGH,
 JON (US)

(74) 代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：54 項 圖式數：12 共 176 頁

(54) 名稱

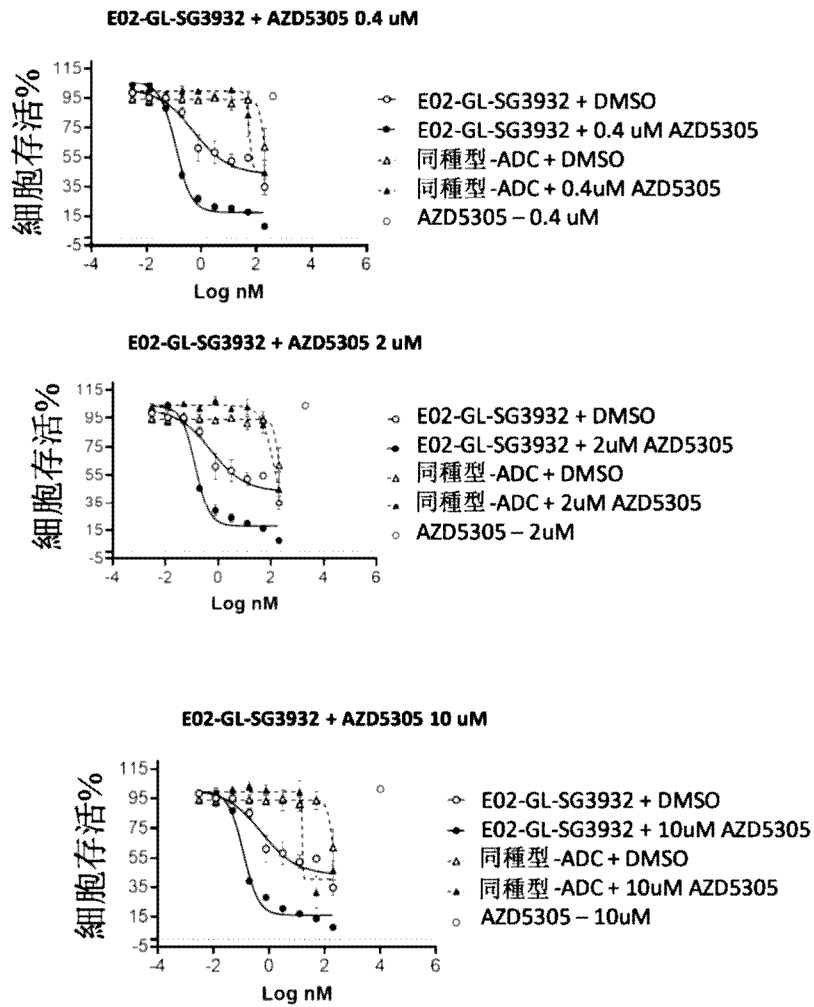
用治療性結合分子治療癌症的組合療法

(57) 摘要

提供了在受試者中治療癌症的方法，該方法包括向受試者投與：i) 抗體-藥物軛合物 (ADC)、ii) 細胞毒性劑和 iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係 PARP1 抑制劑或 ATR 抑制劑或其藥學上可接受的鹽。本揭露進一步提供了套組，其包含 i) 抗體-藥物軛合物 (ADC)、ii) 細胞毒性劑和 iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係 PARP1 抑制劑或 ATR 抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

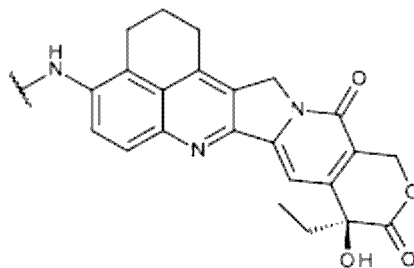
Provided are methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject: i) an antibody-drug conjugate (ADC), ii) a cytotoxic agent and iii) an additional agent, wherein the additional agent is a PARP1 inhibitor or an ATR inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present disclosure further provides kits comprising i) an antibody-drug conjugate (ADC), ii) a cytotoxic agent and iii) an additional agent, wherein the additional agent is a PARP1 inhibitor or an ATR inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 用治療性結合分子治療癌症的組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF

CANCER WITH THERAPEUTIC BINDING MOLECULES

【中文】

提供了在受試者中治療癌症的方法，該方法包括向受試者投與：i) 抗體-藥物軛合物（ADC）、ii) 細胞毒性劑和iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。本揭露進一步提供了套組，其包含i) 抗體-藥物軛合物（ADC）、ii) 細胞毒性劑和iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

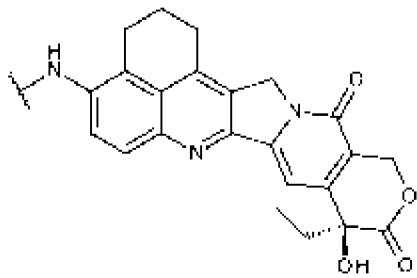
【英文】

Provided are methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject: i) an antibody-drug conjugate (ADC), ii) a cytotoxic agent and iii) an additional agent, wherein the additional agent is a PARP1 inhibitor or an ATR inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present disclosure further provides kits comprising i) an antibody-drug conjugate (ADC), ii) a cytotoxic agent and iii) an additional agent, wherein the additional agent is a PARP1 inhibitor or an ATR inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用治療性結合分子治療癌症的組合療法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF
CANCER WITH THERAPEUTIC BINDING MOLECULES

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了一種在人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向受試者投與：i) 抗體-藥物軛合物（ADC）、ii) 細胞毒性劑和iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。本揭露進一步提供了套組（kit），其包含i) 抗體-藥物軛合物（ADC）、ii) 細胞毒性劑和iii) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。

【先前技術】

【0002】 單獨或組合的手術、放射療法和化學療法係最傳統和最廣泛使用的癌症治療方法。雖然該等治療方法可有效去除或殺滅癌細胞，但它們通常會給受治療的患者帶來不希望的副作用，如脫髮、貧血、嚴重噁心和健康細胞死亡。該等局限使得急需創新性的且危害較小的癌症治療方法。

【0003】 基於抗體的癌症療法依賴於抗體-藥物軛合物對癌細胞上特定蛋白的識別和結合。抗體藥物軛合物（ADC）可以利用軛合物抗體部分的特異性將高毒性藥劑直接遞送至待殺滅的細胞。將抗體或ADC癌症療法與其他基於小分

子的癌症療法組合使用可以藉由以不止一種方式攻擊惡性細胞和腫瘤來改善治療結果。

【發明內容】

【0004】 在一些方面，本揭露關於一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物軛合物（ADC），該抗體-藥物軛合物包含：

i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1（HCDR1）、重鏈CDR2（HCDR2）、重鏈CDR3（HCDR3）、輕鏈CDR1（LCDR1）、輕鏈CDR2（LCDR2）和輕鏈CDR3（LCDR3），或其功能變體；

b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

- ii. 可切割連接子；和
- iii. 細胞毒性劑；以及

B) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。在一些方面，另外的藥劑係AZD5305。在一些方面，另外的藥劑係AZD6738。

【0005】 在方法的一些方面，癌症包含表現 B7-H4 的癌細胞。在一些方面，癌症進一步包含不表現 B7-H4 的癌細胞。在一些方面，癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC（鱗狀和/或腺癌）、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。在一些方面，癌症係乳癌，其選自激素受體陽性（HR+）乳癌、人上皮生長因子受體 2 陽性（HER2+）乳癌和三陰性乳癌（TNBC）。在一些方面，癌症係同源重組缺陷（HRD）癌症。在一些方面，癌症包含具有選自以下的 HRD 基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARD1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 和 *RAD54L*。在一些方面，突變的 HRD 基因選自 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *ATM*。

【0006】 在方法的一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重（VH）鏈和可變輕（VL）鏈，或其功能變體；
- ii. 分別含有SEQ ID NO: 33和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重（VH）鏈和可變輕（VL）鏈，或其功能變體；

- iii. 分別含有SEQ ID NO: 43和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- iv. 分別含有SEQ ID NO: 46和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- v. 分別含有SEQ ID NO: 47和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- vi. 分別含有SEQ ID NO: 31和SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- vii. 分別含有SEQ ID NO: 35和SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- viii. 分別含有SEQ ID NO: 37和SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；或
- ix. 分別含有SEQ ID NO: 39和SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

【0007】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體。

【0008】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

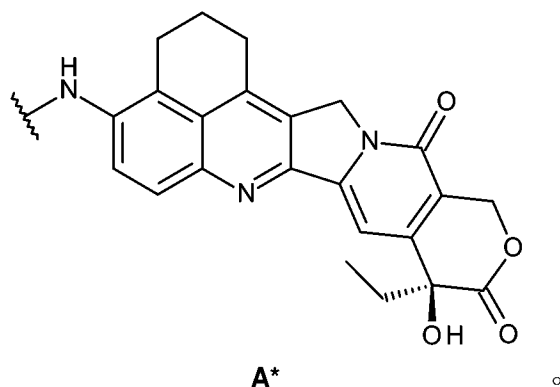
【0009】 在方法的一些方面，抗體或其抗原結合片段結合 OVCAR4 細胞系。

【0010】在方法的一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 41 的胺基酸序列的重鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 52 的胺基酸序列的重鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 42 的胺基酸序列的輕鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 51 的胺基酸序列的重鏈、以及含有 SEQ ID NO: 44 的胺基酸序列的輕鏈。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列的重鏈、以及含有 SEQ ID NO: 44 的胺基酸序列的輕鏈。

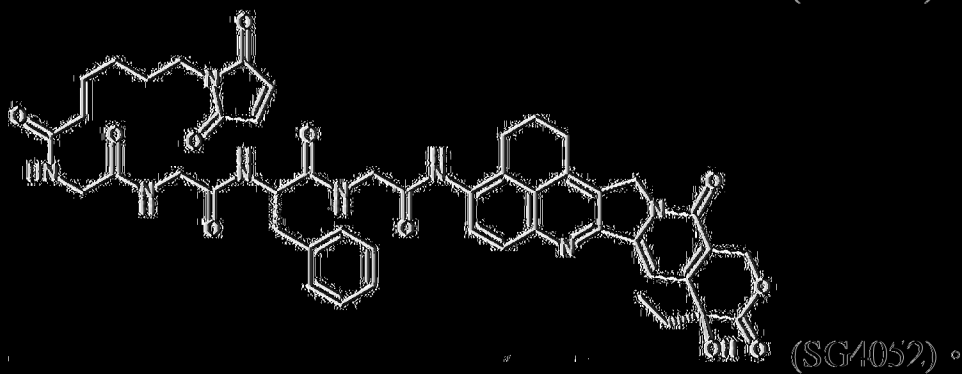
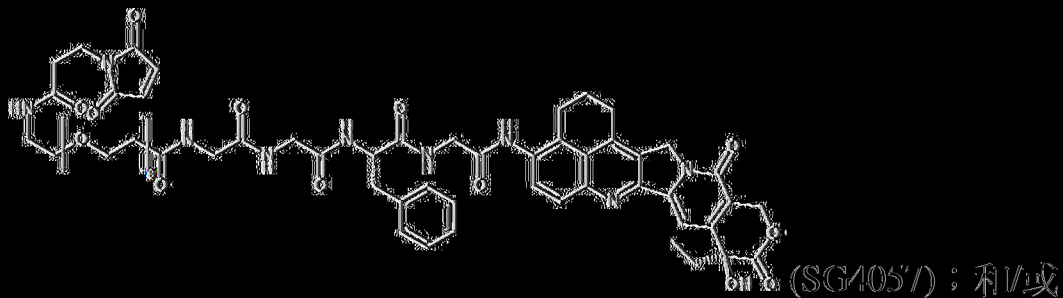
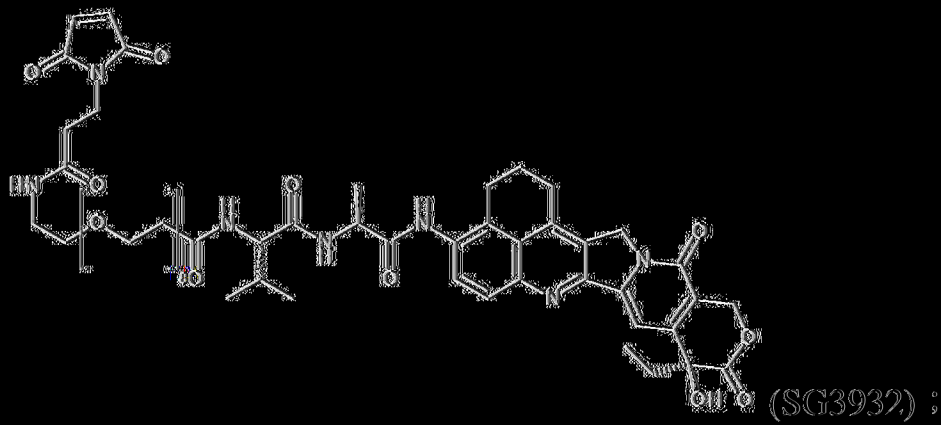
【0011】在一些方面，抗體或其抗原結合片段係單株抗體。在一些方面，抗體或其抗原結合片段係人源化單株抗體。

【0012】在一些方面，可切割連接子係 mp-PEG8-val-ala 連接子。

【0013】在一些方面，細胞毒性劑係拓樸異構酶抑制劑。在一些方面，拓樸異構酶抑制劑係具有式 A* 的化合物：



【0014】在方法的一些方面，ii) 連接子和 iii) 細胞毒性劑一起選自以下化合物：



[0015] 在方法的一些方面，ii) 連接子和 iii) 細胞毒性劑 一起為化合物 SG3932。

[0016] 在方法的一些方面，ADC 的藥物抗體比 (DAR) 在約 1 與約 8 之間。在一些方面，ADC 的 DAR 約為 8。

[0017] 在一些方面，本揭露關於 一種套組，其包含：

A) 抗體-藥物脈合物 (ADC)，該抗體-藥物脈合物包含：

i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2(HCDR2)、重鏈CDR3(HCDR3)、輕鏈CDR1(LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2) 和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；

b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

ii. 可切割連接子；和

iii. 細胞毒性劑；以及

B) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑或其藥學上可接受的鹽。在一些方面，另外的藥劑係AZD5305。在一些方面，另外的藥劑係AZD6738。

【0018】 在套組的一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體。

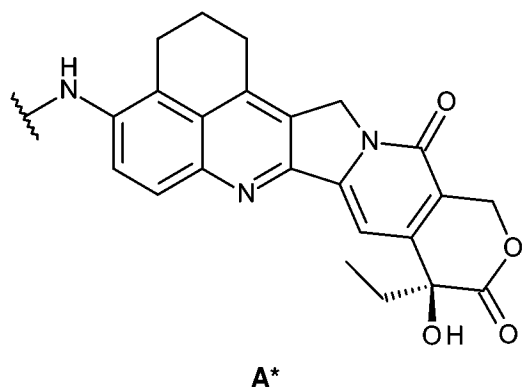
【0019】 在套組的一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

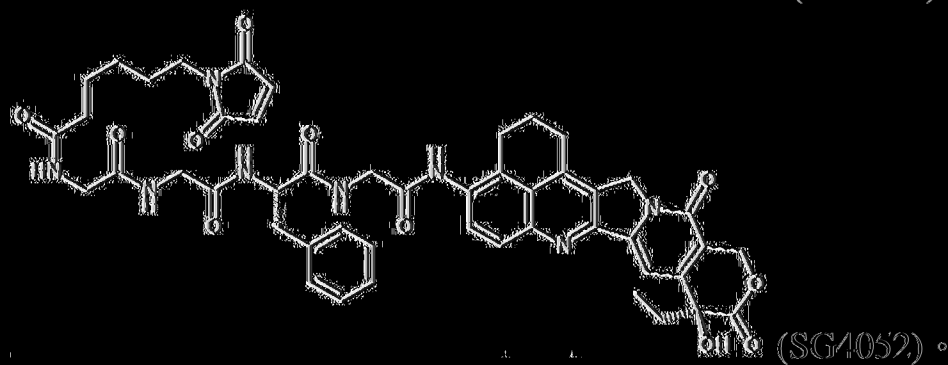
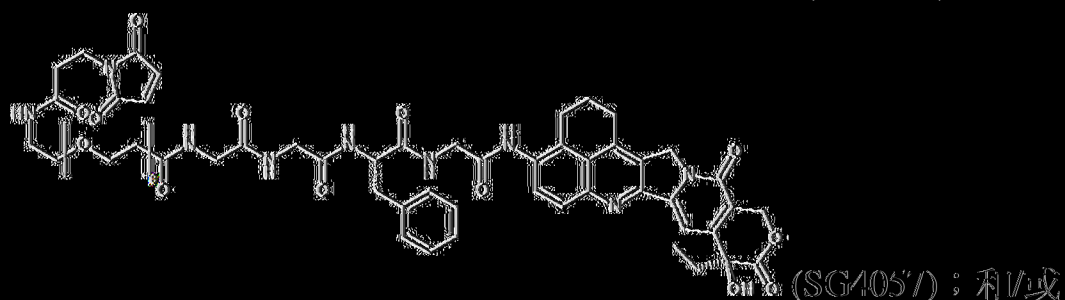
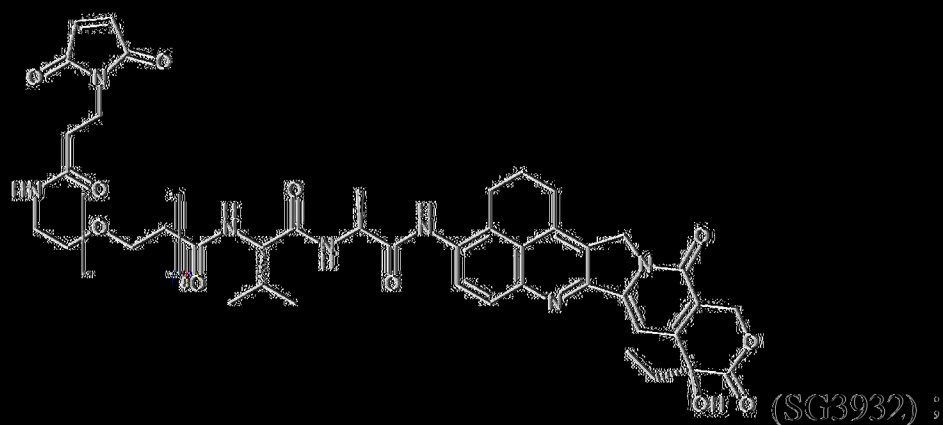
【0020】 在套組的一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 41 的胺基酸序列的重鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 52 的胺基酸序列的重鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 42 的胺基酸序列的輕鏈恒定區。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 51 的胺基酸序列的重鏈、以及含有 SEQ ID NO: 44 的胺基酸序列的輕鏈。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列的重鏈、以及含有 SEQ ID NO: 44 的胺基酸序列的輕鏈。

【0021】 在套組的一些方面，可切割連接子係 mp-PEG8-val-ala 連接子。

【0022】 在套組的一些方面，細胞毒性劑係拓樸異構酶抑制劑。在一些方面，拓樸異構酶抑制劑係具有式 A*的化合物：



【0023】 在套組的一些方面，ii) 連接子和 iii) 細胞毒性劑一起選自以下化合物：



(0024) 在套組的一些方面，ii) 連接子和 iii) 細胞毒性劑一起為化合物 SG3932。

(0025) 在套組的一些方面，ADC 的藥物抗體比 (DAR) 在約 1 與約 8 之間。在一些方面，ADC 的 DAR 約為 8。

(0026) 在一些方面，本揭露關於一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物軛合物 (ADC)，該抗體-藥物軛合物包含：

i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2(HCDR2)、重鏈CDR3(HCDR3)、輕鏈CDR1(LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2) 和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；

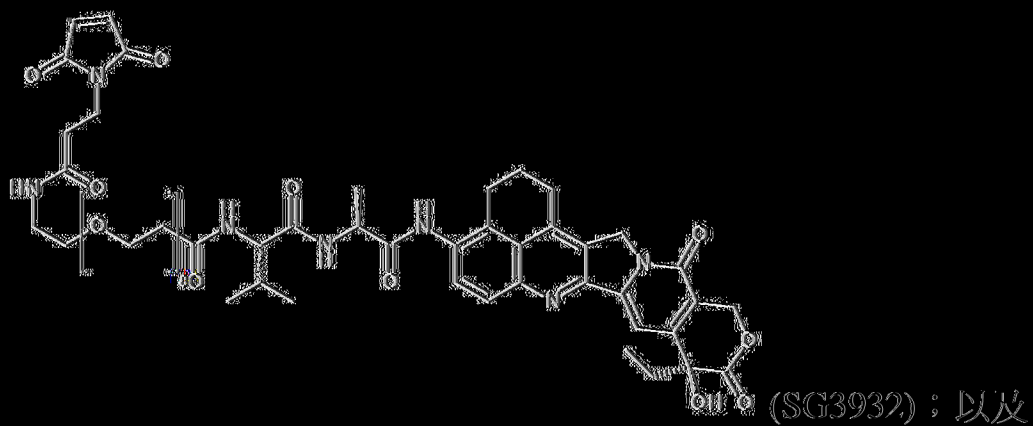
b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；和

ii. 可切割連接子和細胞毒性劑，該可切割連接子和細胞毒性劑與具有下式的抗體或其抗原結合片段軛合：



B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

(0027) 在一些方面，本揭露關於一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物複合物 (ADC)，該抗體-藥物複合物包含：

i. 結合B7-1/4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

f) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2) 和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；

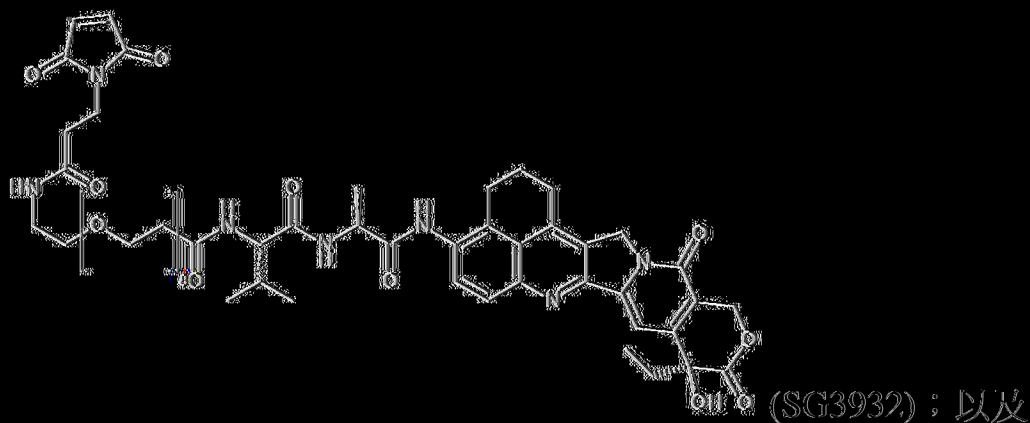
g) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

h) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

i) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

j) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；以及

ii. 可切割連接子和細胞毒性劑，該可切割連接子和細胞毒性劑與具有下式的抗體或其抗原結合片段耦合：



B) A/D6/38或其藥學上可接受的鹽。

[(0028)] 在方法的一些方面，癌症包含表現B7-1/CD4的癌細胞。在一些方面，癌症進一步包含不表現B7-1/CD4的癌細胞。在一些方面，癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC（鱗狀和/或腺癌）、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。在一些方面，癌症係乳癌，其選自激素受體陽性（HER+）乳癌、人上皮生長因子受體2陽性（HER2+）乳癌和B-陰性乳癌（TNBC）。在一些方面，癌症係同源重組缺陷（HRD）癌症。在一些方面，癌症包含具有選自以下的HRD基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARID1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、

RAD51C、*RAD51D*和*RAD54L*。在一些方面，突變的HRD基因選自*BRCA1*、*BRCA2*和*ATM*。

【圖式簡單說明】

【0029】 以下附圖形成本說明書的一部分，並且被包括在內以進一步展示本揭露之某些方面的示例性方面。

【0030】 [圖1]示出在經工程化以表現B7-H4的DLD-1-BRCA野生型細胞中使用E02-GL-SG3932和AZD5305處理的細胞毒活性測定的結果。

【0031】 [圖2]示出用E02-GL-SG3932和AZD5305組合療法處理的DLD-1-BRCA野生型細胞的Bliss協同評分矩陣。

【0032】 [圖3]示出在經工程化以表現B7-H4的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞中使用E02-GL-SG3932和AZD5305處理的細胞毒活性測定的結果。

【0033】 [圖4]示出用E02-GL-SG3932和AZD5305組合療法處理的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞的Bliss協同評分矩陣。

【0034】 [圖5]示出在MX-1細胞中使用E02-GL-SG3932和AZD5305處理的細胞毒活性測定的結果。

【0035】 [圖6]示出用E02-GL-SG3932和AZD5305組合療法處理的MX-1細胞的Bliss協同評分矩陣。

【0036】 [圖7]展示小鼠模型中單獨的E02-GL-SG3932和AZD5305處理的體內抗腫瘤功效。

【0037】 [圖8]示出小鼠模型中E02-GL-SG3932和AZD5305的組合療法的體內抗腫瘤功效實驗的結果。

【0038】 [圖9]展示小鼠模型中E02-GL-SG3932和AZD5305的單獨療法和組合療法的體內抗腫瘤功效實驗的平均腫瘤體積。

【0039】 [圖10]展示小鼠模型中E02-GL-SG3932和AZD6738的單獨療法和組合療法的體內抗腫瘤功效實驗的平均腫瘤體積。

【0040】 [圖11A-11C]示出在如實例6所述之人腫瘤中B7-H4表現的結果。**圖11A**：IHC用於評估B7-H4在多種腫瘤類型中的表現。適應症中B7-H4表現的表現率（prevalence）由在任何強度下表現B7-H4陽性的細胞的比例表示。**圖11B**：子宮內膜癌、膽管癌、ER+乳癌或TNBC、和卵巢癌中B7-H4 IHC染色的代表性圖像。**圖11C**：定量圖像分析，示出在TNBC的原發性腫瘤手術切除、福馬林固定、石蠟包埋（FFPE）樣本（n = 196）中每個腫瘤細胞膜中B7-H4表現的平均光密度（OD）的分佈。每個截短的小提琴樣圖代表單個供體樣本。線代表中值。

【0041】 [圖12A-12F]示出如實例6所述之TNBC PDX模型中與PARP1選擇性抑制劑AZD5305組合的E02-GL-SG3932的抗腫瘤功效的結果。如實例6所述建立腫瘤，並且以每個小圖中指示的劑量投與治療。將ADC作為單次大劑量IV注射進行遞送，並將AZD5305藉由口服灌胃進行遞送，每天一次，持續28天。**圖12A-12B**：在B7-H4高表現的BRCA WT HBCx-39模型中，由(A) 1.25 mg/kg或(B) 3.5 mg/kg ADC治療單獨或與AZD5305組合產生的抗腫瘤功效。**圖12C-12D**：由(C) B7-H4高表現的BRCA1突變型HBCx-24和(D) BRCA1亞效等位基因（hypomorphic）HBCx-11模型的治療產生的活性。**圖12E-12F**：由(E) HBCx-8（BRCA1突變型模型）和(F) HBCx-2（具有低B7-H4表現的BRCA WT模型）的治療產生的功效。數據指示腫瘤體積平均值 ± 平均值的標準誤差（n = 4或5隻動物/組）。

【實施方式】**相關申請的交叉引用**

【0042】 本申請要求於2022年2月16日提交的美國臨時專利申請案號63/310,967以及於2022年10月4日提交的美國臨時專利申請案號63/378,295的優先權權益，其出於所有目的藉由引用以其全文併入本文。

以電子方式提交的材料藉由引用而併入

【0043】 藉由引用以其全文併入本文的是電腦可讀的核苷酸/胺基酸序列表，該序列表在此同時提交，並確定如下：一個名為「B7H4-101-WO-PCT_SeqList.xml」、創建於2023年2月8日的54,907位元組的XML文件。

【0044】 本文揭露了包括將抗體-藥物軛合物(ADC)與第二藥劑(如小分子藥物)一起投與的方法、組合和套組。如本文所述，方法、組合和套組可用於在受試者中治療癌症。

【0045】 在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) 抗體-藥物軛合物(ADC)，該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) PARP1(聚(ADP-核糖)聚合酶1)抑制劑。在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) 抗體-藥物軛合物(ADC)，該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) ATR(FRAP相關蛋白1、FRP1、MEC1、SCKL、SECKL1R)抑制劑。

【0046】 在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B)

AZD5305或其藥學上可接受的鹽。在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

【0047】 在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2) 和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

【0048】 在一些方面，本揭露提供了一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多

肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

癌症的治療

【0049】 在一些方面，本文揭露了一種治療與B7-H4的表現相關的癌症的方法。在一些方面，癌症包含表現B7-H4的癌細胞。在一些方面，癌症係腫瘤或包含表現B7-H4的癌細胞的其他惡性細胞團。在一些方面，癌症進一步包含不表現B7-H4的癌細胞。

【0050】 B7-H4 (也稱為含V-set結構域T細胞活化抑制劑1，由VTCN1基因編碼) 係共刺激蛋白B7家族的跨膜多肽。B7-H4被理解為在抗原呈現細胞的表面上表現，用於與免疫細胞 (例如，T淋巴球，CD28為潛在的配體) 的配體相互作用

用。已觀察到B7-H4在各種癌症類型的細胞上高度表現，並被認為是腫瘤相關抗原。此外，B7-H4的表現不限於特定的癌症類型，因此它代表了用於治療廣譜癌症類型的靶抗原。

【0051】 在較佳的方面，本文提及的癌症係以B7-H4分子的表現（較佳的是過表現）為特徵的癌症。換言之，本文提及的癌症可包含表現B7-H4的癌性細胞。所述癌性細胞可包含在腫瘤內。在另一方面，B7-H4分子在癌細胞中以與在非癌細胞中的表現水平相似的水平表現。在另一方面，B7-H4分子在癌細胞中以低於在非癌細胞中的表現水平的水平表現。

【0052】 「治療」係指治癒、減慢已診斷的病理性病症或障礙、減輕已診斷的病理性病症或障礙的症狀和/或停止已診斷的病理性病症或障礙的進展的治療性措施。因此，需要治療的那些包括已患有障礙的那些。在一些方面，如果患者顯示例如全部、部分或者暫態減輕或消除了與疾病或障礙（較佳的是癌症）相關的症狀，則根據本文提供的方法成功地「治療」了受試者疾病或障礙（較佳的是癌症）。

【0053】 在一些方面，本揭露之方法可用於預防包含表現B7-H4的癌細胞的癌症的發作。「預防」係指預防和/或減緩靶向的病理性病症或障礙發展的預防性或預防措施。因此，需要預防的那些包括傾向於患有或易患障礙的那些。在一些方面，如果相比於未經本揭露方法治療的患者，患者暫態或永久地表現出例如與疾病或障礙相關的更少或嚴重程度更低的症狀、或與該疾病或障礙相關的症狀的更遲的發作，則根據本文提供的方法成功地預防了該疾病或障礙（較佳的是癌症）。

【0054】 術語「受試者」、「個體」和「患者」在本文中可互換使用以指哺乳動物受試者。在一些方面，「受試者」係人、家畜、農場動物、競賽動物和動物園動物，例如人、非人靈長類動物、狗、貓、天竺鼠、兔、大鼠、小鼠、馬、

牛等。在一些方面，受試者係石蟹獼猴 (*cynomolgus monkey*) (食蟹獼猴 (*Macaca fascicularis*))。在較佳的方面，受試者係人。在本揭露之方法中，受試者先前可能未被診斷為患有癌症。可替代地，受試者可能先前已被診斷為患有癌症。受試者也可為表現出疾病風險因素的人、或沒有癌症症狀的人。受試者也可為患有癌症或有患癌症的風險的人。因此，在一些方面，本揭露之方法可用於確認受試者中癌症的存在。例如，受試者可能先前已藉由可替代的手段被診斷出患有癌症。在一些方面，受試者先前已經投與癌症療法。

【0055】 在一些方面，本文揭露了治療癌症的方法，該癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC (鱗狀和/或腺癌)、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。在一些方面，癌症係卵巢癌。在用於治療乳癌的方法的一些方面，乳癌係激素受體陽性 (HR+) 乳癌、人上皮生長因子受體2陽性 (HER2+) 乳癌或三陰性乳癌 (TNBC)。在一些方面，乳癌係TNBC。

【0056】 在方法的一些方面，癌症係同源重組缺陷 (HRD) 癌症。在一些方面，癌症包含具有選自以下的HRD基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARD1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*和*RAD54L*。在一些方面，突變的HRD基因選自*BRCA1*、*BRCA2*和*ATM*。在一些方面，突變的HRD基因係*BRCA1*。在一些方面，突變的HRD基因係*BRCA2*。在一些方面，突變的HRD基因係*ATM*。

抗體和抗原結合片段

【0057】 本文提供的抗體藥物軛合物包含結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段。B7-H4的RNA、DNA和胺基酸序列係熟悉該項技術者已知的，並且可以在許多數據庫中 (例如，在美國國家生物技術資訊中心 (National Center for Biotechnology Information) (NCBI) 和UniProt的數據庫中) 找到。在UniProt找

到的該等序列的實例係人B7-H4的Q7Z7D3 (VTCN1_HUMAN)、和小鼠B7-H4的Q7TSP5 (VTCN1_MOUSE)。編碼人B7-H4的核苷酸序列可為SEQ ID NO: 53, 更較佳的是SEQ ID NO: 54。人B7-H4的多肽序列較佳的是SEQ ID NO: 55。

【0058】 在一些方面, 抗體或其抗原結合片段包含分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段在本文中可稱為「ZY0EPQ-E02」或「EPQ-E02」。

【0059】 在一些方面, 抗體或其抗原結合片段包含分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段在本文中可稱為「ZY0EOB-F05」或「EOB-F05」。

【0060】 在一些方面, 抗體或其抗原結合片段包含分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段在本文中可稱為「ZY0EO5-E07」或「EO5-E07」。

【0061】 在一些方面, 抗體或其抗原結合片段包含分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3, 或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段在本文中可稱為「ZY0EP0-C07」或「EP0-C07」。

【0062】 在特定的方面，抗體或其抗原結合片段包含分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體。

【0063】 換言之，抗體或其抗原結合片段可較佳的是包含：

- i. 含有SEQ ID NO: 7的胺基酸序列的HCDR1，或其功能變體；
- ii. 含有SEQ ID NO: 8的胺基酸序列的HCDR2，或其功能變體；
- iii. 含有SEQ ID NO: 9的胺基酸序列的HCDR3，或其功能變體；
- iv. 含有SEQ ID NO: 10的胺基酸序列的LCDR1，或其功能變體；
- v. 含有SEQ ID NO: 11的胺基酸序列的LCDR2，或其功能變體；以及
- vi. 含有SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的LCDR3，或其功能變體。

【0064】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 含有SEQ ID NO: 1的胺基酸序列的HCDR1，或其功能變體；
- ii. 含有SEQ ID NO: 2的胺基酸序列的HCDR2，或其功能變體；
- iii. 含有SEQ ID NO: 3的胺基酸序列的HCDR3，或其功能變體；
- iv. 含有SEQ ID NO: 4的胺基酸序列的LCDR1，或其功能變體；
- v. 含有SEQ ID NO: 5的胺基酸序列的LCDR2，或其功能變體；以及
- vi. 含有SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的LCDR3，或其功能變體。

【0065】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 含有SEQ ID NO: 13的胺基酸序列的HCDR1，或其功能變體；
- ii. 含有SEQ ID NO: 14的胺基酸序列的HCDR2，或其功能變體；
- iii. 含有SEQ ID NO: 15的胺基酸序列的HCDR3，或其功能變體；
- iv. 含有SEQ ID NO: 16的胺基酸序列的LCDR1，或其功能變體；
- v. 含有SEQ ID NO: 17的胺基酸序列的LCDR2，或其功能變體；以及

vi. 含有SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的LCDR3，或其功能變體。

【0066】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 含有SEQ ID NO: 19的胺基酸序列的HCDR1，或其功能變體；
- ii. 含有SEQ ID NO: 20的胺基酸序列的HCDR2，或其功能變體；
- iii. 含有SEQ ID NO: 21的胺基酸序列的HCDR3，或其功能變體；
- iv. 含有SEQ ID NO: 22的胺基酸序列的LCDR1，或其功能變體；
- v. 含有SEQ ID NO: 23的胺基酸序列的LCDR2，或其功能變體；以及
- vi. 含有SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的LCDR3，或其功能變體。

【0067】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 含有SEQ ID NO: 25的胺基酸序列的HCDR1，或其功能變體；
- ii. 含有SEQ ID NO: 26的胺基酸序列的HCDR2，或其功能變體；
- iii. 含有SEQ ID NO: 27的胺基酸序列的HCDR3，或其功能變體；
- iv. 含有SEQ ID NO: 28的胺基酸序列的LCDR1，或其功能變體；
- v. 含有SEQ ID NO: 29的胺基酸序列的LCDR2，或其功能變體；以及
- vi. 含有SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的LCDR3，或其功能變體。

【0068】 另外或可替代地，本文所述之抗體或其抗原結合片段可以藉由其可變重（VH）鏈和可變輕（VL）鏈來描述。

【0069】 合適的可變重（VH）鏈序列（抗體或其抗原結合片段可包含）以個體化的方式概述如下：

- SEQ ID NO: 31，或其功能變體；
- SEQ ID NO: 33，或其功能變體
- SEQ ID NO: 43，或其功能變體
- SEQ ID NO: 45，或其功能變體
- SEQ ID NO: 46，或其功能變體

- SEQ ID NO: 47，或其功能變體
- SEQ ID NO: 35，或其功能變體
- SEQ ID NO: 37，或其功能變體
- SEQ ID NO: 39，或其功能變體

【0070】 特別合適的可變重(VH)鏈序列(抗體或其抗原結合片段可包含)以個體化的方式概述如下：

- SEQ ID NO: 45，或其功能變體
- SEQ ID NO: 33，或其功能變體
- SEQ ID NO: 43，或其功能變體
- SEQ ID NO: 46，或其功能變體
- SEQ ID NO: 47，或其功能變體

【0071】 合適的可變輕(VL)鏈序列(抗體或其抗原結合片段可包含)以個體化的方式概述如下：

- SEQ ID NO: 32，或其功能變體
- SEQ ID NO: 34，或其功能變體
- SEQ ID NO: 36，或其功能變體
- SEQ ID NO: 38，或其功能變體
- SEQ ID NO: 40，或其功能變體

【0072】 較佳的可變輕(VL)鏈序列(抗體或其抗原結合片段可包含)可包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列(或其功能變體)。

【0073】 例如，在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

i. 含有與SEQ ID NO: 31、33、35、37或39的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及

ii. 含有與SEQ ID NO: 32、34、36、38或40的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0074】 例如，在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

i. 含有與SEQ ID NO: 31、33、35、37、39、43、45、46或47的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及

ii. 含有與SEQ ID NO: 32、34、36、38或40的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0075】 合適地，抗體或其抗原結合片段可包含：

i. 含有與SEQ ID NO: 33的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及

ii. 含有與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0076】 更合適地，抗體或其抗原結合片段可包含：

i. 含有與SEQ ID NO: 45的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及

ii. 含有與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0077】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：

- 分別含有SEQ ID NO: 31和SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的可變重（VH）鏈和可變輕（VL）鏈，或其功能變體；

- 分別含有SEQ ID NO: 33和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 43和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 46和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 47和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 35和SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- 分別含有SEQ ID NO: 37和SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；或
- 分別含有SEQ ID NO: 39和SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

【0078】 在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 45、33、43、46或47的胺基酸序列的可變重（VH）鏈（或其功能變體），以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕（VL）鏈（或其功能變體）。例如，SEQ ID NO: 33、45、46和/47的VH可以對應於SEQ ID NO: 33的VH的「種系化」版本（例如，全部都具有相同的CDR序列，但具有框架變異）。有利地，每個變體保留等同的結合特性。

【0079】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 31的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 32的胺基酸序列

的可變輕鏈，或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段可稱為「ZY0EPD-E02」或「EPD-E02」。

【0080】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 35的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段可稱為「ZY0EOB-F05」或「EOB-F05」。

【0081】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 37的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段可稱為「ZY0EO5-E07」或「EO5-E07」。

【0082】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 39的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段可稱為「ZY0EP0-C07」或「EP0-C07」。

【0083】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 33的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0084】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0085】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 46的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0086】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 47的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。

【0087】 在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含：含有SEQ ID NO: 45的胺基酸序列的可變重鏈，或其功能變體；以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈，或其功能變體。包含所述序列的抗體或其抗原結合片段可稱為「EQD-E02_GL」。

【0088】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 43具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的可變重鏈。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的可變重鏈。例如，抗體或其抗原結合片段可包含含有SEQ ID NO: 43的胺基酸序列的可變重鏈以及含有SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變輕鏈。

【0089】 另外或可替代地，本文所述之抗體或其抗原結合片段可以藉由其重鏈和/或輕鏈來描述。

【0090】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與SEQ ID NO: 44的胺基酸序列具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的輕鏈（例如，包含VL和恒定輕鏈）。在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈（例如，包含VL和恒定輕鏈）。

【0091】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 48具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。例如，抗體或其抗原結合片段可

包含含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。這樣的重鏈可稱為「E02-GL-Maia-重鏈」。

【0092】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 49具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。例如，抗體或其抗原結合片段可包含含有SEQ ID NO: 49的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。這樣的重鏈可稱為「E02-GLY-Maia-重鏈」。

【0093】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 50具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。例如，抗體或其抗原結合片段可包含含有SEQ ID NO: 50的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。這樣的重鏈可稱為「E02-GLQ-Maia-重鏈」。

【0094】 在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 51具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。在更較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。這樣的重鏈可稱為「E02-GL-WT-重鏈」。

【0095】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有與參考胺基酸序列SEQ ID NO: 42具有至少70%、75%、80%、90%、95%或100%序列同一性的胺基酸序列的輕鏈恒定區。在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的輕鏈恒定區。

【0096】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈恒定區。更較佳的是，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【0097】在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈（例如，包含VL和恒定輕鏈）以及含有SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的重鏈（例如，包含VH和恒定重鏈）。

【0098】有利地，已經證明與報告的靶向B7-H4的現有（商業上）可獲得的抗體相比，申請專利範圍中的抗體或抗原結合片段可以靶向更廣譜的表現B7-H4的細胞。因此，不僅已經證明本文揭露的抗體（或其抗原結合片段）對臨床相關靶標具有親和力和特異性，而且還證明了與其相關的獨特優勢（例如，意想不到的技術效果）。

【0099】較佳的是，本文所述之抗體或其抗原結合片段能夠結合作為癌細胞的不可或缺的組分的B7-H4（例如，B7-H4作為癌細胞的細胞膜的不可或缺的組分）。

【0100】本文所述之抗體或其抗原結合片段可結合OVCAR4細胞系和/或CHO細胞系（例如，其可缺乏編碼B7-H4的外源核酸）。例如，抗體或其抗原結合片段結合OVCAR4細胞系和/或CHO細胞系（例如，其可缺乏編碼B7-H4的外源核酸）的B7-H4（例如，B7-H4表位）。合適地，本文所述之抗體或其抗原結合片段可結合OVCAR4細胞系和CHO細胞系（例如，其可缺乏編碼B7-H4的外源核酸）。

【0101】術語「表位」係指能夠結合（例如，被結合）本揭露之抗體或抗原結合片段的靶蛋白區域（例如，多肽）。

【0102】在一些方面，與一或多種選自E Biosciences 14-5949抗人B7H4小鼠IgG、US biological B0000-35B抗人B7H4小鼠IgG、R and D systems AF2514抗小鼠B7H4山羊IgG1、Sigma SAB2500141抗B7H4山羊IgG1、同種型1 CAT004 SP06-003、同種型2 R and D正常山羊IgG對照(AB-108C)、AdD serotec MCA2632、Epitomics 2516-1、eBiosciences 145972-82、eBioscience 145970-85的抗體、或其

組合相比，該抗體或其抗原結合片段以更高的親和力結合OVCAR4細胞系和/或CHO細胞系（例如，其可缺乏編碼B7-H4的外源核酸）。例如，與一或多種選自E Biosciences 14-5949抗人B7H4小鼠IgG、US biological B0000-35B抗人B7H4小鼠IgG、R and D systems AF2514抗小鼠B7H4山羊IgG1和Sigma SAB2500141抗B7H4山羊IgG1的抗體、或其組合相比，該抗體或其抗原結合片段可以以更高的親和力結合OVCAR4細胞系和/或CHO細胞系（例如，其可缺乏編碼B7-H4的外源核酸）。

【0103】 在較佳的方面，與E Biosciences 14-5949抗人B7H4小鼠IgG相比，該抗體或其抗原結合片段以更高的親和力結合OVCAR4細胞系。

【0104】 提及「E Biosciences 14-5949抗人B7H4小鼠IgG」可與本文的術語「B7-H4單株抗體（H74），eBioscience」互換使用。所述抗體可從賽默飛世爾科技公司（ThermoFisher Scientific）（目錄號14-5949-82）獲得。

【0105】 在另一個較佳的方面，與US biological B0000-35B抗人B7H4小鼠IgG相比，該抗體或其抗原結合片段以更高的親和力結合OVCAR4細胞系。

【0106】 所述親和力（例如，結合親和力）可以藉由本文所述之任何合適的測量結合親和力的方法來測量。

【0107】 OVCAR4細胞系係人卵巢癌細胞系。OVCAR4細胞系可從美國國家癌症研究所（National Cancer Institute）獲得，從癌症治療和診斷部腫瘤庫（Division of Cancer Treatment and Diagnosis Tumor Repository）轉移細胞系。中國倉鼠卵巢（CHO）細胞系係源自中國倉鼠的卵巢的上皮細胞系，可廣泛獲得。

【0108】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段係單株抗體。

【0109】 「單株抗體」（mAb）係指涉及單一抗原決定位或表位的高度特异性識別和結合的均質抗體群體。這與典型地包括針對不同抗原決定位的不同抗體的多株抗體相反。術語「單株抗體」涵蓋完整和全長單株抗體以及抗體片段

(如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)突變體、包含抗體部分的融合蛋白和包含抗原識別位點的任何其他修飾的免疫球蛋白分子。此外，「單株抗體」係指以任何數目的方式製備的這樣的抗體，該等方式包括但不限於融合瘤、噬菌體選擇、重組表現和轉基因動物。

【0110】 在較佳的方面，本揭露之抗體或其抗原結合片段(例如，mAb)係人源化抗體或其抗原結合片段。合適地，所述人源化抗體或其抗原結合片段係IgG。

【0111】 術語「人源化抗體」係指源自非人(例如鼠)免疫球蛋白的抗體，其被工程化成含有最小的非人(例如鼠)序列。典型地，人源化抗體係人免疫球蛋白，其中來自互補決定區(CDR)的殘基被來自非人物種(例如，小鼠、大鼠、兔、或倉鼠)的CDR的殘基替代，該來自非人物種的CDR的殘基具有希望的特異性、親和力和能力(Jones等人, 1986, Nature [自然], 321:522-525; Riechmann等人, 1988, Nature [自然], 332:323-327; Verhoeyen等人, 1988, Science [科學], 239:1534-1536)。在一些情況下，人免疫球蛋白的Fv框架區(FW)殘基被來自非人物種的具有所希望特異性、親和力和能力的抗體中的對應殘基替代。

【0112】 人源化抗體可以藉由在Fv框架區和/或替代的非人殘基內的另外殘基的取代來進一步修飾，以改善和優化抗體特異性、親和力和/或能力。通常，人源化抗體將包含基本上所有至少一個(並且典型地兩個或三個)可變結構域，該等可變結構域含有對應於非人免疫球蛋白的所有或基本上所有CDR區，而所有或基本上所有FR區係人免疫球蛋白共通序列的FR區。人源化抗體還可以包含免疫球蛋白恒定區或結構域(Fc)的至少一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定區或結構域的至少一部分。用於產生人源化抗體的方法的實例描述於美國專利案號5,225,539或5,639,641中。

【0113】 抗體的「可變區」係指單獨的抗體輕鏈的可變區或抗體重鏈的可變區或它們的組合。重鏈和輕鏈的該等可變區各自由藉由三個互補決定區（CDR）（也稱為高度變異區）連接的四個框架區（FW）組成。每條鏈中的CDR由FW區緊密靠近地保持在一起，並且與來自另一條鏈的CDR促成了抗體的抗原結合位點的形成。存在至少兩種用於確定CDR的技術：(1) 基於跨物種序列變異性的方法（即，Kabat等人 Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學感興趣的蛋白質序列]（第5版, 1991, National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], Bethesda Md.[馬里蘭州貝什斯達]））；和(2) 基於抗原-抗體複合物的晶體學研究的方法（Al-lazikani等人 (1997) J. Molec.Biol. [分子生物學雜誌] 273:927-948）。另外，本領域有時使用這兩種方法的組合來確定CDR。

【0114】 當提及可變結構域中的殘基（大約輕鏈的殘基1-107和重鏈的殘基1-113）時，通常使用「Kabat編號系統」（例如，Kabat等人, Sequences of Immunological Interest [免疫學感興趣的序列], 第5版 Public Health Service [美國公共衛生服務部], National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], Bethesda Md. [馬里蘭州貝什斯達] (1991)）。

【0115】 在Kabat中的胺基酸位置編號係指在Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學感興趣的蛋白質序列], 第5版 Public Health Service [美國公共衛生服務部], National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], Bethesda, Md. [馬里蘭州貝什斯達] (1991) 中用於彙編抗體的重鏈可變結構域或輕鏈可變結構域的編號系統。使用此編號系統，實際的線性胺基酸序列可以含有對應於可變結構域的FW或CDR的縮短或向其中的插入的較少或另外的胺基酸。例如，重鏈可變結構域可以包括在H2的殘基52之後的單個胺基酸插入（根據Kabat的殘基52a）以及在重鏈FW殘基82之後的插入的殘基（例如，根據Kabat的殘基82a、82b和82c等）。

【0116】可以藉由在抗體序列與「標準」Kabat編號序列的同源性區域進行比對來確定給定抗體的殘基的Kabat編號。相反，Chothia係指結構環的位置（Chothia和Lesk, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 196:901-917 (1987)）。Chothia CDR-H1環的末端在利用Kabat編號慣例編號時在H32與H34之間變化，這取決於環的長度（這係因為Kabat編號方案將插入放在H35A和H35B處；如果35A和35B都不存在，那麼環在32處結束；如果只存在35A，那麼環在33處結束；如果35A和35B都存在，那麼環在34處結束）。AbM高度變異區表示Kabat CDR和Chothia結構環之間的折衷，並且被牛津分子公司（Oxford Molecular）的AbM抗體建模軟體使用。下表列出了構成每個系統中的抗體可變區的胺基酸的位置。

區域	Kabat	AbM	Chothia
LCDR1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
LCDR2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
LCDR3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
HCDR1 ¹	H31-H35B	H26-H35B	H26-H32..34
HCDR1 ²	H31-H35	H26-H35	H26-H32
HCDR2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
HCDR3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

¹Kabat編號

²Chothia編號

【0117】免疫遺傳學（IMGT）還提供了一種用於免疫球蛋白可變區（包括CDR）的編號系統。參見例如，Lefranc, M.P.等人, Dev. Comp. Immunol. [發育與比較免疫學] 27: 55-77(2003)。IMGT編號系統係基於高變環的多於5,000個序列的比對、結構數據和表徵，並且允許容易地比較所有物種的可變區和CDR區。根據

IMGT編號方案，VH-CDR1在位置26至35處，VH-CDR2在位置51至57處，VH-CDR3在位置93至102處，VL-CDR1在位置27至32處，VL-CDR2在位置50至52處，並且VL-CDR3在位置89至97處。

【0118】如貫穿說明書使用的，所述VH CDR序列對應於經典的Kabat編號位置，即Kabat VH-CDR1在位置31-35處，VH-CDR2在位置50-65處，並且VH-CDR3在位置95-102處。VL-CDR1、VL-CDR2和VL-CDR3也對應於經典的Kabat編號位置，即分別對應於位置24-34、50-56和89-97。

【0119】在一些方面，本揭露之抗體係人抗體。

【0120】術語「人抗體」意指在人體中產生的抗體或具有與使用本領域已知的任何技術製備的在人體中產生的抗體對應的胺基酸序列的抗體。人抗體的此定義包括完整或全長抗體、其片段和/或包含至少一個人重鏈和/或輕鏈多肽的抗體，例如像包含鼠輕鏈和人重鏈多肽的抗體。

【0121】在一些方面，本揭露之抗體係嵌合抗體。

【0122】術語「嵌合抗體」係指其中免疫球蛋白分子的胺基酸序列源自兩種或更多種物種的抗體。典型地，輕鏈和重鏈兩者的可變區對應於源自具有所希望的特異性、親和力和能力的一種哺乳動物（例如，小鼠、大鼠、兔等）物種的抗體的可變區，而恒定區與源自另一種（通常為人）的抗體中的序列同源，以避免在該物種中引起免疫響應。

【0123】術語「YTE」或「YTE突變體」係指IgG1 Fc中的突變，這導致與人FcRn的結合增加，且改善具有該突變的抗體的血清半衰期。YTE突變體包含引入IgG1的重鏈中的三個突變M252Y/S254T/T256E的組合（EU編號，Kabat等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學感興趣的蛋白序列], U.S. Public Health Service [美國公共衛生服務部], National Institutes of Health [美國國立衛生研究院], Washington, D.C.[華盛頓特區]）。參見美國專利案號

7,658,921，其藉由引用併入本文。與相同抗體的野生型版本相比，YTE突變體顯示出使抗體的血清半衰期增加了大約四倍（Dall'Acqua等人, J. Biol. Chem. [生物化學雜誌] 281:23514-24 (2006)；Robbie等人, (2013) Antimicrob. Agents Chemother. [抗微生物藥劑與化學療法] 57, 6147-6153）。還參見美國專利案號7,083,784，其藉由引用以其全文特此併入。

【0124】 合適地，本揭露之抗體或抗原結合片段以足夠的親和力結合B7-H4分子，使得該抗體可用作靶向B7-H4的治療劑或診斷試劑。

【0125】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段以如下解離常數（KD）結合B7-H4（較佳的是人B7-H4）： $\leq 1 \mu\text{M}$ 、 $\leq 100 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ nM}$ 、 $\leq 1 \text{ nM}$ 、 $\leq 0.1 \text{ nM}$ 、 $\leq 10 \text{ pM}$ 、 $\leq 1 \text{ pM}$ 、或 $\leq 0.1 \text{ pM}$ 。在一些方面，抗體或其抗原結合片段以如下KD結合B7-H4（較佳的是人B7-H4）：約0.1 nM至約40 nM之間、約0.5 nM至約30 nM之間、約1 nM至約20 nM之間、或約1.5 nM至約20 nM之間。

【0126】 在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段以約23 nM至約27 nM之間的KD結合B7-H4（較佳的是人B7-H4）。在更較佳的方面，抗體或其抗原結合片段以約1 nM至約1.5 nM之間的KD結合B7-H4（較佳的是人B7-H4）。

【0127】 KD測量（結合親和力）可以藉由本領域已知的任何合適的測定法進行。合適的測定法包括可經由KinExA系統（例如，KinExA 3100、KinExA 3200或KinExA 4000）（賽必因儀器公司（Sapidyne Instruments），愛達荷州（Idaho））或ForteBio Octet系統進行的親和力測定法。

【0128】 在一些方面，本揭露之抗體或其抗原結合片段與無關的非B7-H4蛋白的結合程度比該抗體（或其抗原結合片段）與B7-H4（較佳的是人B7-H4）的結合少約10%、5%、2%或1%（較佳的是少約10%）。所述結合可以例如藉由放射性免疫分析法（RIA）、BIAcore®（使用重組B7-H4作為分析物並且抗體

作為配體，或反之亦然）、KINEXA®、ForteBio Octet系統或本領域已知的其他結合測定法來測量。

【0129】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段不結合選自人B7-H1分子、人B7-H2分子、人B7-H3分子、人BTN1A1分子、人HHLA2分子、人BTN3A2分子、或其組合中之一或多種。在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段不結合選自人B7-H1分子、人B7-H2分子、人B7-H3分子、或其組合中之一或多種。

【0130】 術語「不結合」意指本文所述之抗體或其抗原結合片段基本上不結合一或多種所述分子（例如，人B7-H1分子、人B7-H2分子、人B7-H3分子、人BTN1A1分子、人HHLA2分子、人BTN3A2分子、或其組合）。當在本文的結合背景下使用時，術語「基本上沒有」可意指細胞培養物中表現一或多種所述分子的細胞的少於5%、2%、1%、0.5%或0.1%被本文所述之抗體或其抗原結合片段結合（在與其接觸時）。合適地，當在本文的結合背景下使用時，術語「基本上沒有」可意指沒有這樣的細胞被結合。

【0131】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段不結合人B7-H1分子、人B7-H2分子、人B7-H3分子、人BTN1A1分子、人HHLA2分子或人BTN3A2分子。在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段不結合人B7-H1分子、人B7-H2分子或人B7-H3分子。

【0132】 在一些方面，B7-H4多肽包含在B7-H4多肽序列或其片段內。

【0133】 「B7-H4多肽」可包含B7-H4的全長多肽序列（例如，SEQ ID NO.: 55），或可包含B7-H4的全長多肽序列的任何長度的B7-H4片段（例如，包含B7-H4的全長多肽序列的5%、15%、25%、35%、45%、55%、65%、75%、85%或95%的多肽序列），該片段包含可以結合（例如，被結合）本揭露之抗體或抗原結合片段的表位。B7-H4多肽可包含與SEQ ID NO.: 55的序列具有75%、80%、85%、

90%或90%序列同一性的序列。較佳的是，B7-H4多肽包含SEQ ID NO.: 55的序列。

抗體和抗原結合片段的特徵

【0134】 該抗體或抗原結合片段在體外和體內均對B7-H4具有高親和力，因此可有利地用於檢測B7-H4表位的方法和相關的診斷方法中。

【0135】 術語「抗體」涵蓋單株抗體及其片段（例如表現出所希望的生物活性的片段）。在較佳的方面，本揭露之抗體係單株抗體。在更較佳的方面，抗體係完全人單株抗體。在一些方面，本揭露之方法可以使用多株抗體。

【0136】 特別地，抗體係包括至少一或兩個重（H）鏈可變區（本文縮寫為VHC）以及至少一或兩個輕（L）鏈可變區（本文縮寫為VLC）的蛋白質。VHC和VLC區可以進一步細分為被稱為「互補決定區」（「CDR」）的高度變異區，其間插有被稱為「框架區」（FR）的更保守的區域。框架區和CDR的範圍已經被精確定義（參見，Kabat, E. A.等人 Sequences of Proteins of Immunological Interest [免疫學感興趣的蛋白質序列]，第五版，U.S. Department of Health and Human Services [美國衛生與公眾服務部]，NIH公開案號91-3242，1991，以及Chothia, C等人, J. Mol. Biol. [分子生物學雜誌] 196:901-917, 1987）。較佳的是，每個VHC和VLC由三個CDR和四個FR構成，從胺基末端到羧基末端按照以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、DR2、FR3、CDR3、FR4。抗體的VHC或VLC鏈可以進一步包括所有的或部分的重鏈或輕鏈恒定區。在一些方面，抗體係兩個重免疫球蛋白鏈和兩個輕免疫球蛋白鏈的四聚物，其中重和輕免疫球蛋白鏈由例如二硫鍵相互連接。重鏈恒定區包括三個結構域，即CH1、CH2和CH3。輕鏈恒定區由一個結構域CL構成。重鏈和輕鏈的可變區含有與抗原相互作用的結合結構域。術語「抗體」包括類型IgA、IgG、IgE、IgD、IgM（及其亞型）的完整免疫球蛋白，其中免疫球蛋白的輕鏈可為κ或λ類型。如本文所使用的，術語抗體還指與上述標誌物之一結

合的抗體的一部分，例如，其中一或多個免疫球蛋白鏈不是全長但與標誌物結合的分子。涵蓋在術語抗體中的結合部分的實例包括 (i) Fab片段：由VLC、VHC、CL和CH1結構域組成的單價片段；(ii) F(ab')₂片段：包含兩個在鉸鏈區由雙硫鍵連接的Fab片段的二價片段；(iii) 由VHC和CH1結構域組成的Fc片段；(iv) 由抗體單臂的VLC和VHC結構域組成的Fv片段；(v) 由VHC結構域組成的dAb片段（Ward等人, Nature [自然] 341:544-546, 1989）；以及 (vi) 具有足以發生結合的框架的分離的互補決定區（CDR），例如，可變區的抗原結合部分。輕鏈可變區的抗原結合部分和重鏈可變區的抗原結合部分（例如Fv片段的兩個結構域VLC和VHC）可以使用重組方法藉由合成連接子連接，該合成連接子允許它們成為單個蛋白鏈，其中VLC和VHC區配對形成單價分子（稱為單鏈Fv（scFv）；參見例如，Bird等人 (1988) Science [科學] 1A1-ATi-A1β；以及Huston等人 (1988) Proc. Natl. Acad. Sci USA [美國國家科學院院刊] 85:5879-5883）。這樣的單鏈抗體也涵蓋在術語抗體內。該等可使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得，並且以與完整抗體相同的方式針對實用性來篩選該等部分。

【0137】 在一些方面，抗體或抗原結合片段係選自以下中之一或多種：鼠抗體、人源化抗體、嵌合抗體、單株抗體、多株抗體、重組抗體、多特異性抗體、或其組合。

【0138】 在一些方面，抗原結合片段係選自以下中之一或多種：Fv片段、Fab片段、F(ab')₂片段、Fab'片段、dsFv片段、scFv片段、sc(Fv)₂片段、或其組合。

【0139】 在一些方面，本揭露之抗體或其抗原結合片段（例如，mAb）係scFV。

【0140】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段可以跨物種結合B7-H4分子，例如，該抗體或片段可以結合小鼠B7-H4、大鼠B7-H4、兔、人B7-H4和/或石蟹

獼猴B7-H4。在一些方面，抗體或片段可以結合人B7-H4和石蟹獼猴B7-H4。在一些方面，抗體或抗原結合片段還可以結合小鼠B7-H4。

【0141】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段可以特異性結合B7-H4，例如人B7-H4和石蟹獼猴B7-H4，但不特異性結合人B7-H1、B7-H2和/或B7-H3。

【0142】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段除了VH和VL之外還可以包括重鏈恒定區或其片段。在一些方面，重鏈恒定區係人重鏈恒定區，例如人IgG恒定區，例如人IgG1恒定區。在一些方面（較佳的是在抗體或其抗原結合片段與藥劑（如細胞毒性劑）軛合的情況下），將半胱胺酸殘基插入到IgG1的CH2區中的胺基酸S239與V240之間。該半胱胺酸被稱為「239插入」或「239i」。

【0143】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段可以包含含有SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈恒定區。較佳的是，抗體或其抗原結合片段可以包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【0144】 「E02-GL」抗體具有ZY0EQD-E02的CDR序列（例如與其對應）（「GL」意指抗體已被種系化）。例如，E02-GL可以包含SEQ ID NO: 45的VH鏈序列（例如SEQ ID NO: 43的種系化版本）以及SEQ ID NO: 34的VL鏈序列。E02-GL還可以包含SEQ ID NO: 51的重鏈序列和SEQ ID NO: 44的輕鏈序列。因此，如本文所述，與拓樸異構酶I有效負載SG3932軛合的「E02-GL」被稱為「E02-GL-SG3932」。在一個方面，殖株E02-GL以8的平均藥物抗體比（DAR）與拓樸異構酶I有效負載SG3932軛合。

【0145】 在一些方面，重鏈恒定區或其片段（例如，人IgG恒定區或其片段）可相對於野生型IgG恒定結構域包括一或多個胺基酸取代，其中與具有野生型IgG恒定結構域的IgG的半衰期相比，經修飾的IgG具有增加的半衰期。例如，IgG恒定結構域可以含有在位置251-257、285-290、308-314、385-389和428-436處的胺基酸殘基的一或多個胺基酸取代，其中根據如Kabat中所闡述的EU索引進行胺

基酸位置編號。在一些方面，IgG恒定結構域可以含有以下中之一或多個取代：Kabat位置252處的胺基酸被酪胺酸（Y）、苯丙胺酸（F）、色胺酸（W）、或蘇胺酸（T）取代，Kabat位置254處的胺基酸被蘇胺酸（T）取代，Kabat位置256處的胺基酸被絲胺酸（S）、精胺酸（R）、麩醯胺（Q）、麩胺酸（E）、天冬胺酸（D）、或蘇胺酸（T）取代，Kabat位置257處的胺基酸被白胺酸（L）取代，Kabat位置309處的胺基酸被脯胺酸（P）取代，Kabat位置311處的胺基酸被絲胺酸（S）取代，Kabat位置428處的胺基酸被蘇胺酸（T）、白胺酸（L）、苯丙胺酸（F）、或絲胺酸（S）取代，Kabat位置433處的胺基酸被精胺酸（R）、絲胺酸（S）、異白胺酸（I）、脯胺酸（P）、或麩醯胺（Q）取代，或Kabat位置434處的胺基酸被色胺酸（W）、甲硫胺酸（M）、絲胺酸（S）、組胺酸（H）、苯丙胺酸（F）、或酪胺酸取代。在較佳的方面，IgG恒定結構域可相對於野生型人IgG恒定結構域含有胺基酸取代，包括Kabat位置252處的胺基酸被酪胺酸（Y）取代、Kabat位置254處的胺基酸被蘇胺酸（T）取代、以及Kabat位置256處的胺基酸被麩胺酸（E）取代。在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含重鏈，其中該重鏈係人IgG1 YTE突變體。

【0146】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段除了VH和VL以外還可以視需要地包括重鏈恒定區或其片段、輕鏈恒定區或其片段。在一些方面，輕鏈恒定區係 κ λ 輕鏈恒定區，例如，人 κ 恒定區或人 λ 恒定區。

【0147】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的輕鏈恒定區。

【0148】 在一些方面，VH和/或VL胺基酸序列可以與本文所闡述的序列具有85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的相似性。在一些方面，VH和/或VL胺基酸序列可相對於本文所闡述的序列包含1、2、3、4、5或更多個取代，例如保守取代。含有與VH區或VL區具有一定百分比相似性或具有一或多個取代

(例如，保守取代)的VH和VL區的B7-H4抗體可以藉由編碼本文所述之VH和/或VL區的核酸分子的誘變(例如，定點誘變或PCR介導的誘變)獲得，隨後測試所編碼的改變的抗體對B7-H4的結合，並且視需要地使用本文所述之功能測定測試保留的功能。

【0149】 抗體或其抗原結合片段對抗原的親和力或親合力可以使用本領域熟知的任何合適的方法(例如，流動式細胞分析術、酶聯免疫吸附測定法(ELISA)、或放射性免疫分析法(RIA)、或動力學(例如KINEXA®或BIACORE™分析))經實驗確定。可以容易地採用直接結合測定以及競爭性結合測定形式。(參見例如, Berzofsky等人, Antibody-Antigen Interactions [抗體-抗原相互作用], 於Fundamental Immunology [基礎免疫學], Paul, W. E., 編輯, Raven Press [雷文出版社]: New York, N.Y. [紐約州紐約] (1984); Kuby, Immunology [免疫學], W. H. Freeman和Company出版商: New York, N.Y. [紐約州紐約] (1992); 以及本文所述之方法。)如果在不同條件(例如，鹽濃度、pH、溫度)下測量，特定抗體-抗原相互作用的所測量的親和力可以變化。因此，用如本領域中已知的抗體和抗原的標準化溶液和標準化緩衝液進行親和力和其他抗原結合參數(例如，KD或Kd、Kon、Koff)的測量。

【0150】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段能以以下IC50結合表現B7-H4的細胞：低於約500 nM、低於約350 nM、低於約250 nM、低於約150 nM、低於約100 nM、低於約75 nM、低於約60 nM、低於約50 nM、低於約40 nM、低於約30 nM、低於約20 nM、低於約15 nM、低於約10 nM、低於約5 nM、低於約1 nM、低於約500 pM、低於約350 pM、低於約250 pM、低於約150 pM、低於約100 pM、低於約75 pM、低於約60 pM、低於約50 pM、低於約40 pM、低於約30 pM、低於約20 pM、低於約15 pM、低於約10 pM、或低於約5 pM。較佳的是，藉由流動式細胞分析術測量所述IC50。

可切割連接子和細胞毒性劑

【0151】 在本文揭露的抗體-藥物軛合物的一些方面，抗體或其抗原結合片段藉由連接子與細胞毒性劑連接。在一些方面，抗體或其抗原結合片段藉由連接子與細胞毒性劑軛合。如本文所使用的，「軛合」意指經由共價鍵或離子鍵連接。細胞毒性劑在本文中可稱為「藥劑」或「活性劑」。在一些方面，細胞毒性劑係藥物。

【0152】 在一些方面，ADC上的細胞毒性劑（有時也稱為「彈頭」）係公開的國際申請WO 2020/200880中揭露的細胞毒性劑之一，該申請藉由引用以其全文併入本文。

【0153】 細胞毒性劑或細胞毒素可為本領域中已知的任何分子，該分子抑制或阻止細胞的功能和/或造成細胞破壞（細胞死亡）和/或發揮抗腫瘤/抗增殖作用。已知許多類別的細胞毒性劑在ADC分子中具有潛在效用。該等包括但不限於：拓撲異構酶I抑制劑、瓢菌素、奧瑞斯他汀（auristatin）、道諾黴素、多柔比星、多卡米星、尾海兔素、烯二炔、來紅黴素（lexitropsin）、紫杉烷類、嘌呤黴素、美登木素生物鹼、長春花生物鹼、微管溶素以及吡咯并苯并二氮呋（PBD）。這樣的細胞毒性劑的實例係AFP、MMAF、MMAE、AEB、AEVB、奧瑞斯他汀E、紫杉醇、多西他賽、CC-1065、SN-38、拓撲替康、味啉代多柔比星、根黴素、氰基味啉代多柔比星、尾海兔素-10、棘黴素、康普瑞汀、杯形生長抑制素（chaliceamicin）、美登素、DM-1、長春鹼、胺甲喋呤和紡錘菌素、以及其衍生物和類似物。關於適合在ADC中使用的細胞毒素的另外的揭露可以例如在國際專利申請公開案號WO 2015/155345和WO 2015/157592中找到，其藉由引用以其全文併入本文。

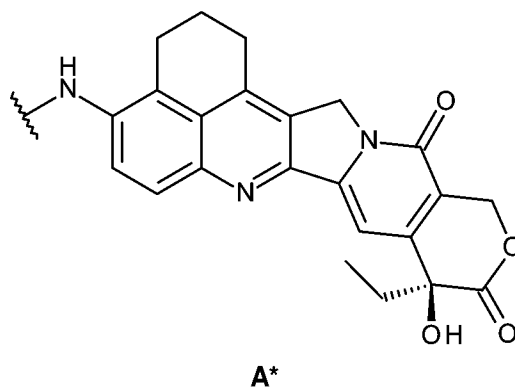
【0154】 在一些方面，抗體或抗原結合片段與一或多種異源藥劑軛合，該一或多種異源藥劑選自由以下組成之群組：拓撲異構酶I抑制劑、微管溶素衍生

物、吡咯并苯并二氮呋、抗微生物劑、治療劑、前驅藥、肽、蛋白質、酶、脂質、生物響應調節劑、藥學藥劑、淋巴激素、異源抗體、異源抗體的片段、可檢測標記、聚乙二醇（PEG）、放射性同位素、或其組合。

【0155】 在一些方面，抗體抗原結合片段與一或多種細胞毒素軛合，該一或多種細胞毒素選自拓樸異構酶I抑制劑、微管溶素衍生物、吡咯并苯并二氮呋、或其組合。例如，抗體或其抗原結合片段與一或多種細胞毒素軛合，該一或多種細胞毒素選自由以下組成之群組：拓樸異構酶I抑制劑SG3932、SG4010、SG4057或SG4052（其結構如下提供）；微管溶素AZ1508；吡咯并苯并二氮呋SG3315；吡咯并苯并二氮呋SG3249；或其組合。

【0156】 在較佳的方面，抗體或其抗原結合片段與拓樸異構酶I抑制劑軛合。拓樸異構酶抑制劑係阻斷拓樸異構酶（拓樸異構酶I和II）的作用的化學化合物，拓樸異構酶係在正常的細胞週期中藉由催化DNA鏈的磷酸二酯骨架的斷裂和重新連接來控制DNA結構的變化的一種類型的酶。

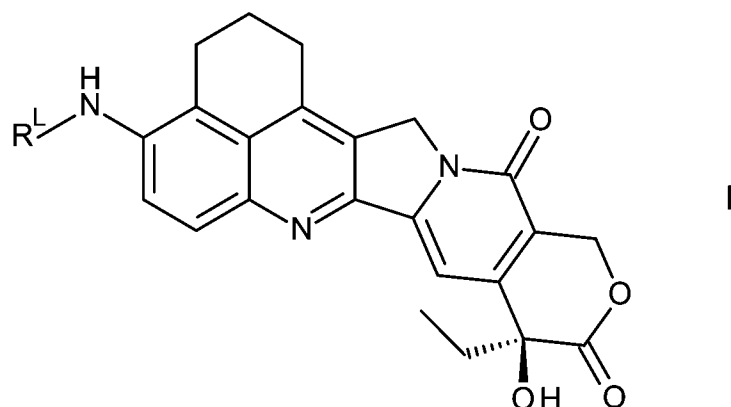
【0157】 合適的拓樸異構酶I抑制劑的一般實例由以下化合物A*表示：



其在本文中可以被稱為「藥物單元」。

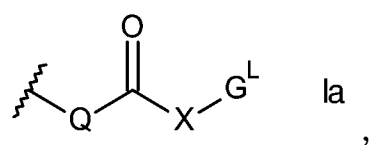
【0158】 該化合物（例如，A*）較佳的是提供有用於連接（較佳的是軛合）至本文所述之抗體或抗原結合片段（其可稱為「配體單元」）的连接子。合適地，該连接子以可切割的方式附接（例如，軛合）至胺基殘基，例如，本文所述之抗體或抗原結合片段的胺基酸。

【0159】更特別地，合適的拓樸異構酶I抑制劑的實例由具有式「I」的以下化合物：



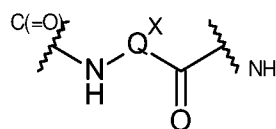
及其鹽和溶劑合物表示，其中 R^L 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的连接子，其中所述连接子較佳的是選自：

(ia)：



其中

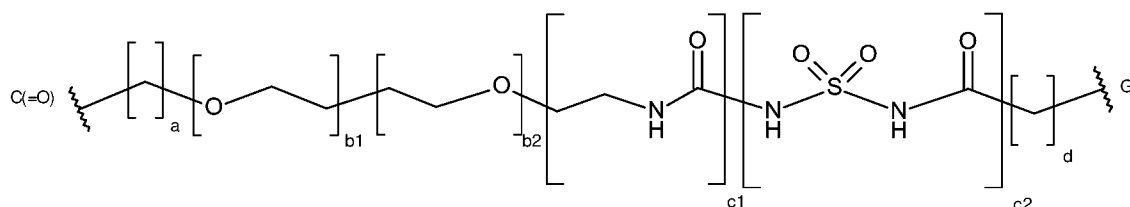
Q係：



，其中 Q^X 使得Q為胺基酸殘基、二肽殘基、三肽殘基或四

肽殘基；

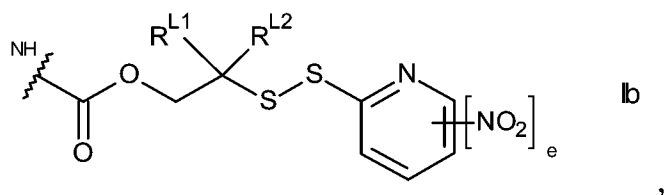
X係：



其中 $a = 0$ 至 5 ， $b_1 = 0$ 至 16 ， $b_2 = 0$ 至 16 ， $c_1 = 0$ 或 1 ， $c_2 = 0$ 或 1 ， $d = 0$ 至 5 ，其中至少 b_1 或 $b_2 = 0$ （即， b_1 和 b_2 中只有一個可以不係 0 ）並且至少 c_1 或 $c_2 = 0$ （即 c_1 和 c_2 中只有一個可以不係 0 ）；

G^L 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子；或

(ib) :



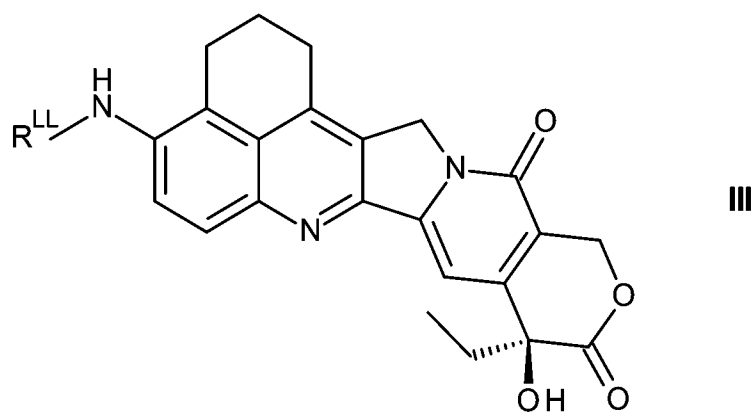
其中 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自H和甲基，或與它們所結合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且
 e 係 0 或 1 。

【0160】熟悉該項技術者將理解，所述一或多種藥劑（例如，拓樸異構酶I抑制劑）中的多於一種可以與該抗體或其抗原結合片段軛合。

【0161】例如，本揭露之軛合物（例如，抗體-藥物軛合物）可以具有通式IV：

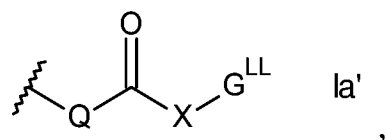


或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其中L係本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）， D^L 係具有連接子的拓樸異構酶I抑制劑（例如，藥物連接子單元）並且具有式III：



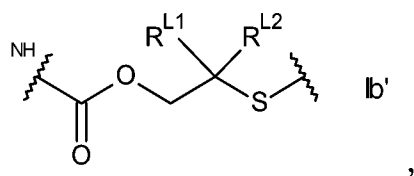
R^{LL} 係連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子，其中該連接子較佳的是選自

(ia') :



其中Q和X如以上所定義，並且 G^{LL} 係連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子；以及

(ib') :



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 如以上所定義；並且

p係1至20的整數。

【0162】 載藥量由p表示，即每個抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）上的一或多種拓撲異構酶I抑制劑（例如，藥物單元）的數量。載藥量可以在1至20個藥物單元（D）/配體單元的範圍內。對於組成物，p表示組成物中軛合物的平均載藥量，並且p的範圍為1至20。

【0163】 因此，本文揭露的ADC的方面涵蓋軛合物，該軛合物包含共價連接至至少一種拓樸異構酶I抑制劑（例如，藥物單元，如以上說明的A*）的本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）。所述抑制劑較佳的是藉由連接子（例如，連接子單元，如以上描述為R^L和/或R^{LL}的連接子）連接至該抗體或其抗原結合片段。換言之，本文揭露的ADC的方面涵蓋附接有（較佳的是經由連接子）一或多種拓樸異構酶I抑制劑（例如，藥物-連接子單元）的本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）。以上更全面描述的抗體或其抗原結合片段（表示配體單元）係結合靶標部分的靶向劑。更特別地，該配體單元可以例如特異性結合靶細胞上的B7-H4，由此將藥物單元遞送至該靶細胞。因此，本文所述之方法可用於使用ADC治療例如各種癌症和其他障礙（例如，與表現B7-H4的細胞、較佳的是癌性細胞的存在相關的癌症/障礙），如本文其他地方所討論。

【0164】 上述拓樸異構酶I抑制劑的某些特徵係特別較佳的並且可以如下所闡述更詳細地定義。舉例來說，將概述特徵Q^x（例如在上述1a的連接子內）的較佳的方面。

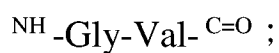
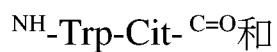
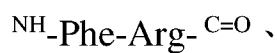
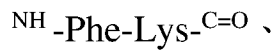
【0165】 以下偏好可以應用於本文所述之方法、組合和套組的所有方面，或者可以涉及單個方面。該等偏好能以任何組合被組合在一起。

Q^x

【0166】 在一些方面，Q係胺基酸殘基。胺基酸可為天然胺基酸或非天然胺基酸。例如，Q可以選自：Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg和Trp，其中Cit係瓜胺酸。

【0167】 在一些方面，Q包含二肽殘基。二肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些方面，二肽包含天然胺基酸。當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，二肽係組織蛋白酶介導的切割的作用位點。然後，二肽係組織蛋白酶的識別位點。

【0168】 在一些方面，Q選自：



其中Cit係瓜胺酸。

【0169】 較佳的是，Q選自：



【0170】 更較佳的是，Q選自 NH-Phe-Lys-C=O 、 NH-Val-Cit-C=O 或 NH-Val-Ala-C=O 。

【0171】 其他合適的二肽組合包括：



$\text{NH}_2\text{-Pro-Pro-C=O}$ 和

$\text{NH}_2\text{-Val-Glu-C=O}$ 。

【0172】 可以使用其他二肽組合，包括由Dubowchik等人, *Bioconjugate Chemistry* [生物軛合化學], 2002, 13,855-869描述的那些，其藉由引用併入本文。

【0173】 在一些方面，Q係三肽殘基。三肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些方面，三肽包含天然胺基酸。當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，三肽係組織蛋白酶介導的切割的作用位點。然後，三肽係組織蛋白酶的識別位點。特別感興趣的三肽連接子係：

$\text{NH}_2\text{-Glu-Val-Ala-C=O}$

$\text{NH}_2\text{-Glu-Val-Cit-C=O}$

$\text{NH}_2\text{-}\alpha\text{Glu-Val-Ala-C=O}$

$\text{NH}_2\text{-}\alpha\text{Glu-Val-Cit-C=O}$

【0174】 在一些方面，Q係四肽殘基。四肽中的胺基酸可為天然胺基酸和非天然胺基酸的任何組合。在一些方面，四肽包含天然胺基酸。當連接子係組織蛋白酶不穩定連接子時，四肽係組織蛋白酶介導的切割的作用位點。然後，四肽係組織蛋白酶的識別位點。特別感興趣的四肽連接子係：

$\text{NH}_2\text{-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$ ；和

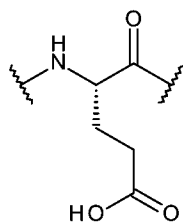
$\text{NH}_2\text{-Gly-Phe-Gly-Gly-C=O}$ 。

【0175】 在一些方面，四肽係：

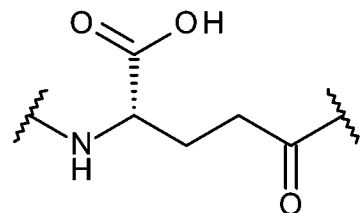
$\text{NH}_2\text{-Gly-Gly-Phe-Gly-C=O}$ 。

【0176】 在上述肽殘基的表示中， NH_2 -表示殘基的N末端，並且 -C=O 表示殘基的C末端。C末端結合至A*的NH。

【0177】 Glu表示麩胺酸的殘基，即：



α Glu表示當經由 α 鏈結合時的麩胺酸的殘基，即：



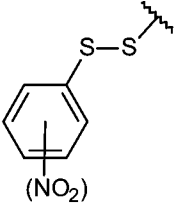
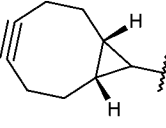
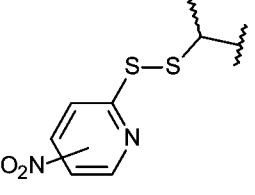
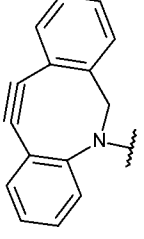
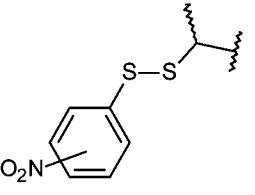
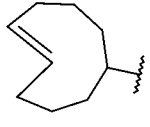
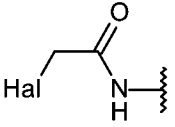
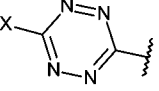
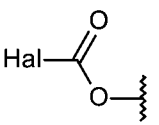
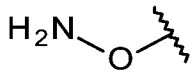
【0178】 在一些方面，在適當的情況下，胺基酸側鏈被化學保護。側鏈保護基團可為如上所討論的基團。被保護的胺基酸序列可被酶切割。例如，包含Boc側鏈保護的Lys殘基的二肽序列可被組織蛋白酶切割。

【0179】 胺基酸側鏈的保護基團係本領域熟知的，並且描述於Novabiochem公司目錄中，並且如上所述。

G^L

【0180】 G^L 可以選自：

(G^{L1-1})		(G^{L6})	
(G^{L1-2})		(G^{L7})	
(G^{L2})		(G^{L8})	
(G^{L3-1})		(G^{L9})	

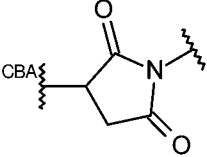
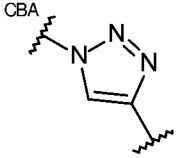
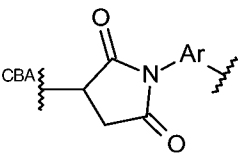
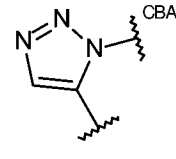
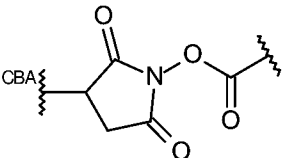
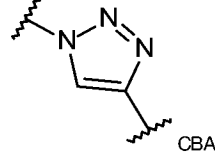
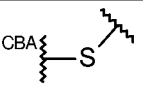
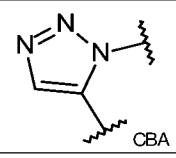
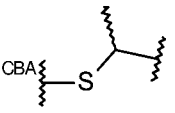
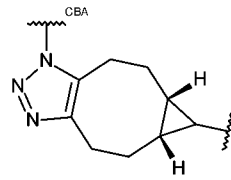
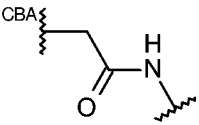
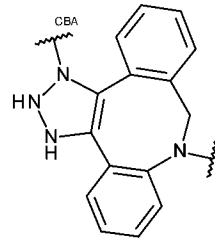
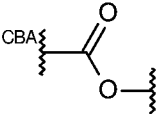
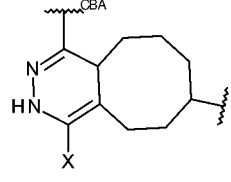
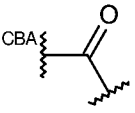
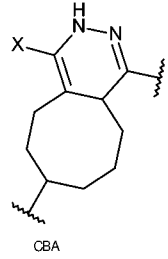

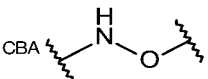
	其中NO ₂ 基團係視需要的		
(G ^{L3-2})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L11})	
(G ^{L3-4})	 其中NO ₂ 基團係視需要的	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 其中Hal = I、Br、Cl	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，例如伸苯基，並且X表示C₁₋₄烷基。

【0181】 在一些方面，G^L選自G^{L1-1}和G^{L1-2}。在該等方面中之一些中，G^L係G^{L1-1}。

G^{LL}

【0182】 G^{LL}可以選自：

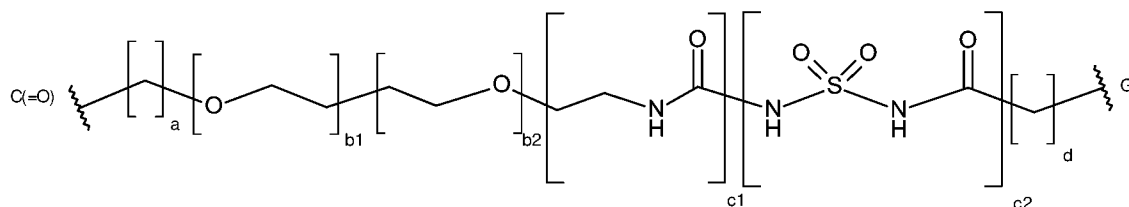
(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

其中Ar表示C₅₋₆伸芳基基團，例如伸苯基，並且X表示C₁₋₄烷基。

【0183】 在一些方面， G^{LL} 選自 G^{LL1-1} 和 G^{LL1-2} 。在該等方面中之一些中， G^{LL} 係 G^{LL1-1} 。

X

【0184】 X較佳的是：



其中 $a = 0$ 至 5 ， $b1 = 0$ 至 16 ， $b2 = 0$ 至 16 ， $c = 0$ 或 1 ， $d = 0$ 至 5 ，其中至少 $b1$ 或 $b2 = 0$ 並且至少 $c1$ 或 $c2 = 0$ 。

a 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些方面， a 係 0 至 3 。在該等方面中之一些中， a 係 0 或 1 。在另外的方面， a 係 0 。

$b1$ 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些方面， $b1$ 係 0 至 12 。在該等方面中之一些中， $b1$ 係 0 至 8 ，並且可為 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

$b2$ 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些方面， $b2$ 係 0 至 12 。在該等方面中之一些中， $b2$ 係 0 至 8 ，並且可為 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。較佳的是， $b1$ 和 $b2$ 中只有一個可以不係 0 。

$c1$ 可為 0 或 1 。 $c2$ 可為 0 或 1 。較佳的是， $c1$ 和 $c2$ 中只有一個可以不係 0 。

d 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些方面， d 係 0 至 3 。在該等方面中之一些中， d 係 1 或 2 。在另外的方面， d 係 2 。在另外的方面， d 係 5 。

【0185】 在 X 的一些方面， a 係 0 ， $b1$ 係 0 ， $c1$ 係 1 ， $c2$ 係 0 並且 d 係 2 ，並且 $b2$ 可為 0 至 8 。在該等方面中之一些中， $b2$ 係 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。在 X 的一些方面， a 係 1 ， $b2$ 係 0 ， $c1$ 係 0 ， $c2$ 係 0 並且 d 係 0 ，並且 $b1$ 可為 0 至 8 。在該等方面中之一些中， $b1$ 係 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。在 X 的一些方面， a 係 0 ， $b1$ 係 0 ， $c1$ 係 0 ， $c2$ 係 0 並且

d係1，並且b2可為0至8。在該等方面中之一些中，b2係0、2、3、4、5或8。在X的一些方面，b1係0，b2係0，c1係0，c2係0並且a和d中之一個係0。a和d中的另一個係1至5。在該等方面中之一些中，a和d中的另一個係1。在該等方面中的其他方面中，a和d中的另一個係5。在X的一些方面，a係1，b2係0，c1係0，c2係1，d係2，並且b1可為0至8。在該等方面中之一些中，b2係0、2、3、4、5或8。

【0186】 在一些方面， R^L 具有式Ib。在一些方面， $R^{L'}$ 具有式Ib'。

【0187】 R^{L1} 和 R^{L2} 可以獨立地選自H和甲基，或與它們所結合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團。

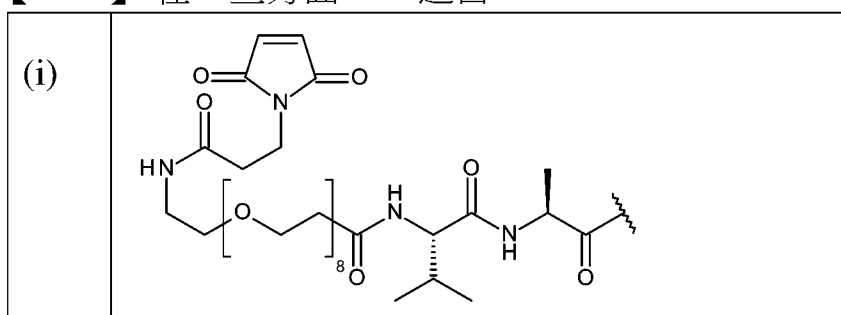
【0188】 在一些方面， R^{L1} 和 R^{L2} 均是H。在一些方面， R^{L1} 係H並且 R^{L2} 係甲基。在一些方面， R^{L1} 和 R^{L2} 均是甲基。

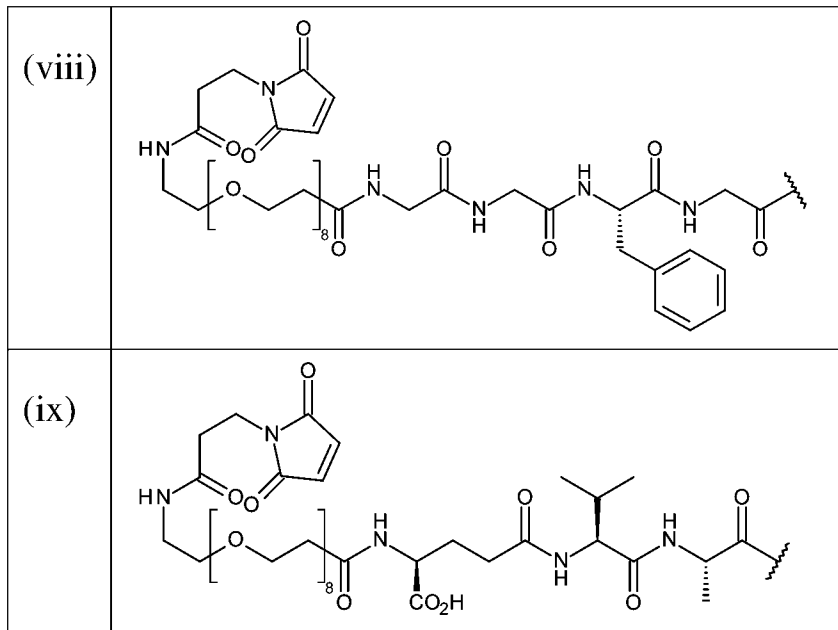
【0189】 在一些方面， R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所結合的碳原子一起形成環丙烯基團。在一些方面， R^{L1} 和 R^{L2} 與它們所結合的碳原子一起形成環丁烯基團。

【0190】 在基團Ib中，在一些方面，e係0。在其他方面，e係1並且硝基基團可以在環的任何可用位置。在該等方面中之一些中，它在鄰位。在該等方面中的其他方面中，它在對位。

【0191】 在其中以單一鏡像異構物或以鏡像異構增濃的形式提供本文所述之化合物的一些方面，鏡像異構增濃的形式具有大於60:40、70:30、80:20或90:10的鏡像異構比率。在另外的方面，鏡像異構比率大於95:5、97:3或99:1。

【0192】 在一些方面， R^L 選自：

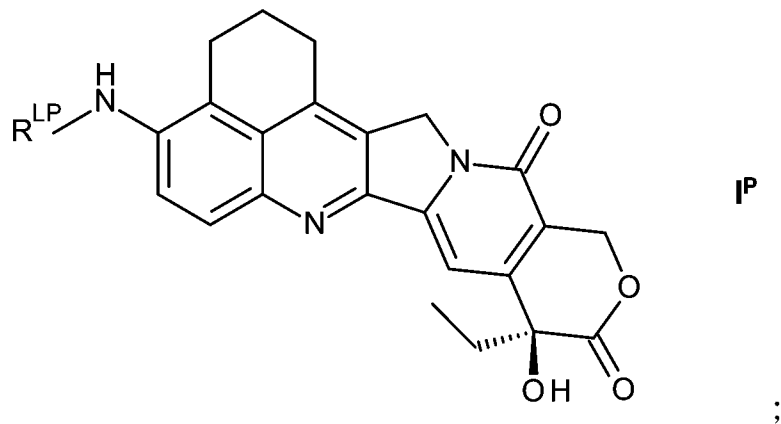




【0193】 在一些方面， R^{LL} 係源自上述 R^L 基團的基團。

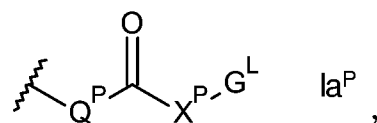
【0194】 已經概述了上述偏好，現在描述某些較佳的拓樸異構酶I-連接子（例如，藥物連接子單元）的式。

【0195】 在一些方面，具有式I的化合物具有式I^P：



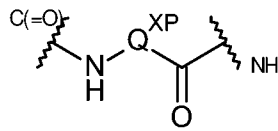
及其鹽和溶劑合物，其中 R^{LP} 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段的連接子，其中所述連接子選自：

(ia)：



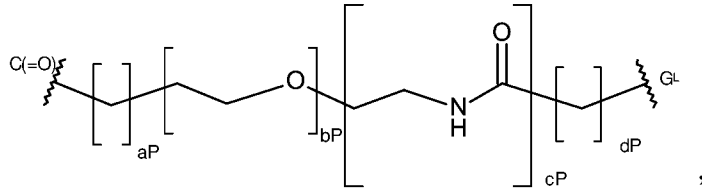
其中

Q^P 係：



，其中 Q^{XP} 使得 Q^P 為胺基酸殘基、二肽殘基或三肽殘基；

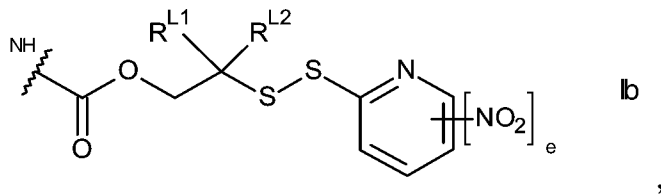
X^P 係：



其中 $aP = 0$ 至 5 ， $bP = 0$ 至 16 ， $cP = 0$ 或 1 ， $dP = 0$ 至 5 ；

G^L 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子；

(ib)：



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自H和甲基，或與它們所結合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且

e 係 0 或 1 。

aP 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些方面， aP 係 0 至 3 。在該等方面中之一些中， aP 係 0 或 1 。在另外的方面， aP 係 0 。

bP 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些方面， b 係 0 至 12 。在該等方面中之一些中， bP 係 0 至 8 ，並且可為 0 、 2 、 4 或 8 。

cP 可為 0 或 1 。

dP可為0、1、2、3、4或5。在一些方面，dP係0至3。在該等方面中之一些中，dP係1或2。在另外的方面，dP係2。

【0196】在X^P的一些方面，aP係0，cP係1並且dP係2，並且bP可為0至8。在該等方面中之一些中，bP係0、4或8。

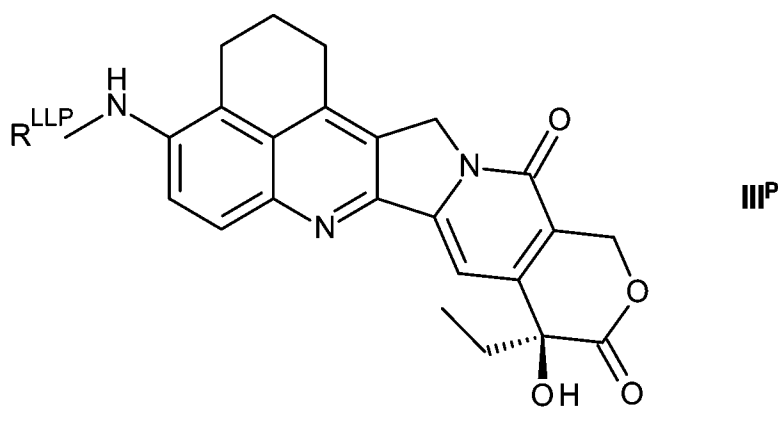
【0197】上述對於具有式I的化合物的Q^X的偏好可以適用於Q^{XP}（例如，在適當的情況下）。

【0198】上述對於具有式I的化合物的G^L、R^{L1}、R^{L2}和e的偏好可以適用於具有式I^P的化合物。

【0199】在一些方面，具有式IV的軀合物具有式IV^P：

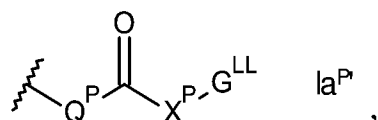


或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其中L係本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元），D^{LP}係拓撲異構酶I抑制劑（例如，藥物連接子單元）並且具有式III^P：



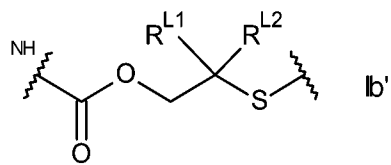
R^{LLP}係連接至該抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子，其中所述連接子選自

(ia')：



其中 Q^P 和 X^P 如以上所定義，並且 G^{L1} 係連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子；和

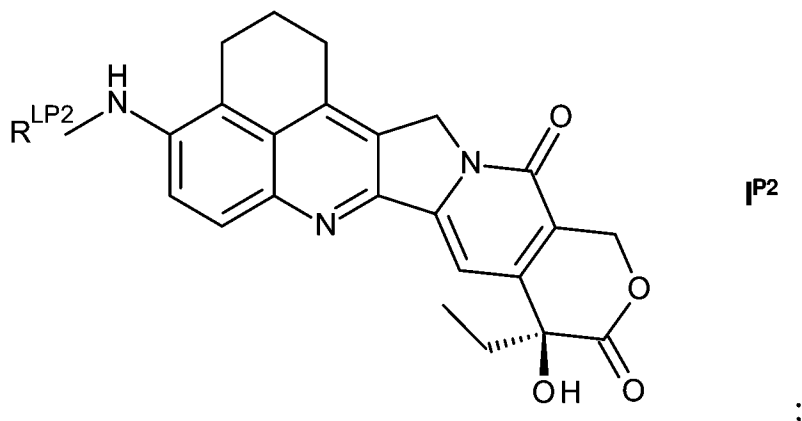
(ib') :



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 如以上所定義；並且

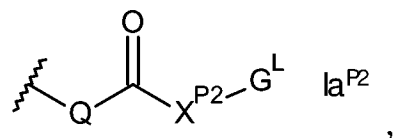
p 係1至20的整數。

【0200】 在一些方面，具有式I的化合物具有式I^{P2}：



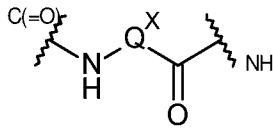
及其鹽和溶劑合物，其中 R^{LP2} 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段的連接子，其中所述連接子選自：

(ia) :



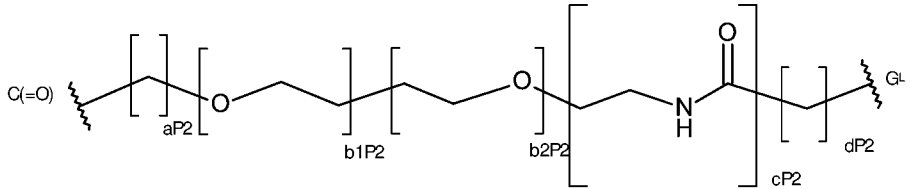
其中

Q 係：



，其中 Q^X 使得 Q 為胺基酸殘基、二肽殘基、三肽殘基或四肽殘基；

X^{P2} 係：

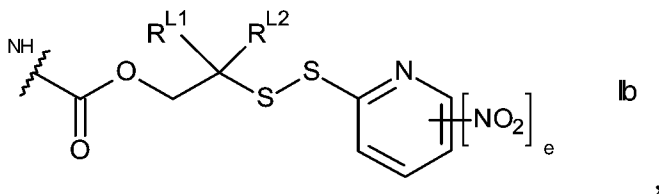


其中 $aP2 = 0$ 至 5 ， $b1P2 = 0$ 至 16 ， $b2P2 = 0$ 至 16 ， $cP2 = 0$ 或 1 ， $dP2 = 0$ 至 5 ，

其中至少 $b1P2$ 或 $b2P2 = 0$ （即 $b1$ 和 $b2$ 中只有一個可以不是 0 ）；

G^L 係用於連接至本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子；

(ib)：



其中 R^{L1} 和 R^{L2} 獨立地選自 H 和甲基，或與它們所結合的碳原子一起形成環丙烯或環丁烯基團；並且

e 係 0 或 1 。

【0201】 $aP2$ 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 或 5 。在一些方面， $aP2$ 係 0 至 3 。在該等方面中之一些中， $aP2$ 係 0 或 1 。在另外的方面， $aP2$ 係 0 。

【0202】 $b1P2$ 可為 0 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 8 、 9 、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 或 16 。在一些方面， $b1P2$ 係 0 至 12 。在該等方面中之一些中， $b1P2$ 係 0 至 8 ，並且可為 0 、 2 、 3 、 4 、 5 或 8 。

【0203】 b_{2P2} 可為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或16。在一些方面， b_{2P2} 係0至12。在該等方面中之一些中， b_{2P2} 係0至8，並且可為0、2、3、4、5或8。

【0204】 較佳的是， b_{1P2} 和 b_{2P2} 中只有一個可以不是0。

【0205】 c_{P2} 可為0或1。

【0206】 d_{P2} 可為0、1、2、3、4或5。在一些方面， d_{P2} 係0至3。在該等方面中之一些中， d_{P2} 係1或2。在另外的方面， d_{P2} 係2。在另外的方面， d_{P2} 係5。

【0207】 在 X^{P2} 的一些方面， a_{P2} 係0， b_{1P2} 係0， c_{P2} 係1並且 d_{P2} 係2，並且 b_{2P2} 可為0至8。在該等方面中之一些中， b_{2P2} 係0、2、3、4、5或8。在 X^{P2} 的一些方面， a_{P2} 係1， b_{2P2} 係0， c_{P2} 係0並且 d_{P2} 係0，並且 b_{1P2} 可為0至8。在該等方面中之一些中， b_{1P2} 係0、2、3、4、5或8。在 X^{P2} 的一些方面， a_{P2} 係0， b_{1P2} 係0， c_{P2} 係0並且 d_{P2} 係1，並且 b_{2P2} 可為0至8。在該等方面中之一些中， b_{2P2} 係0、2、3、4、5或8。在 X^{P2} 的一些方面， b_{1P2} 係0， b_{2P2} 係0， c_{P2} 係0並且 a_{P2} 和 d_{P2} 中之一個係0。 a_{P2} 和 d 中的另一個係1至5。在該等方面中之一些中， a_{P2} 和 d 中的另一個係1。在該等方面中的其他方面中， a_{P2} 和 d_{P2} 中的另一個係5。

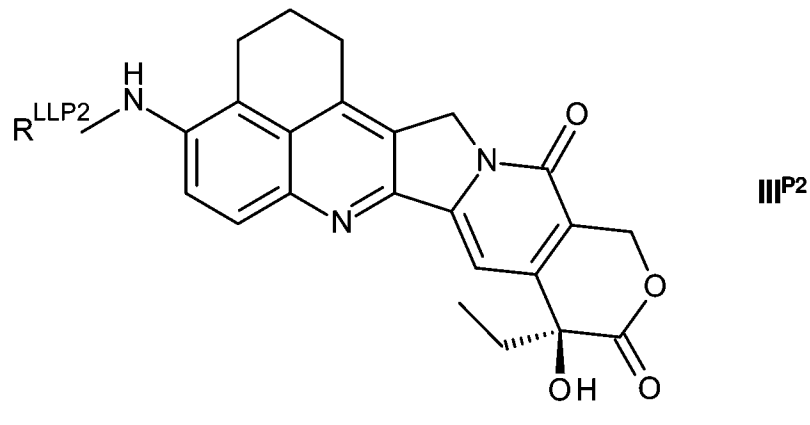
【0208】 上述對於具有式I的化合物的 Q^X 的偏好可以適用於式Ia P2 中的 Q^X （例如，在適當的情況下）。

【0209】 上述對於具有式I的化合物的 G^L 、 R^{L1} 、 R^{L2} 和 e 的偏好可以適用於具有式I P2 的化合物。

【0210】 在一些方面，具有式IV的軀合物具有式IV P2 ：

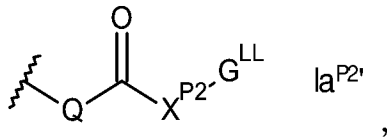


或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，其中L係本文所述之抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）， D^{LP2} 係拓樸異構酶I抑制劑（例如，藥物連接子單元）並且具有式III P2 ：



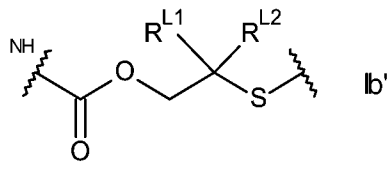
R^{LLP2} 係連接至該抗體或其抗原結合片段（例如，配體單元）的連接子，其中所述連接子選自

(ia') :



其中Q和 X^{P2} 如以上所定義，並且 G^{LL} 係連接至該抗體或其抗原結合片段的連接子；和

(ib') :

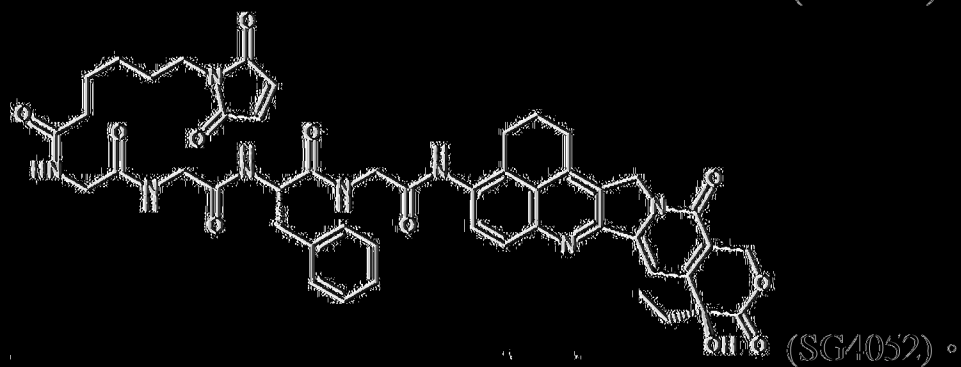
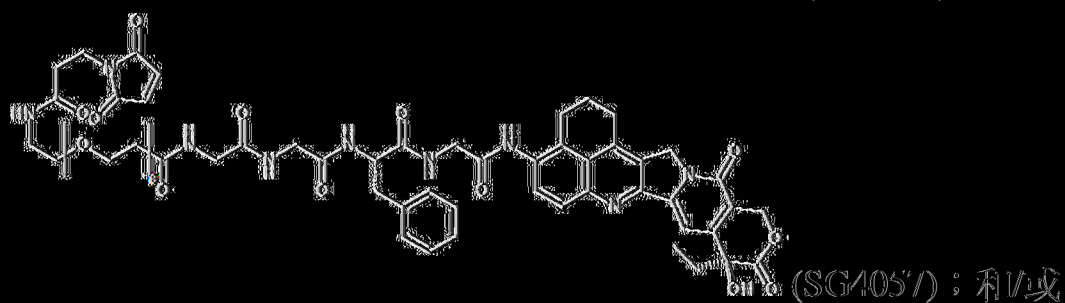
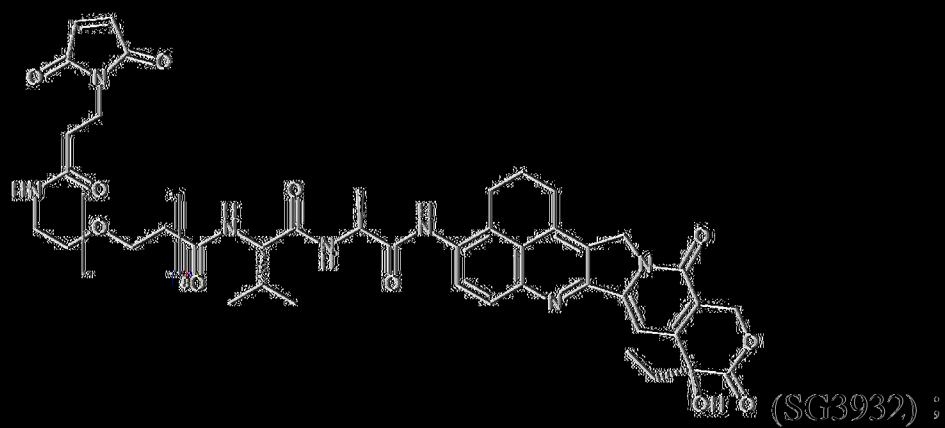


其中 R^{L1} 和 R^{L2} 如以上所定義；並且

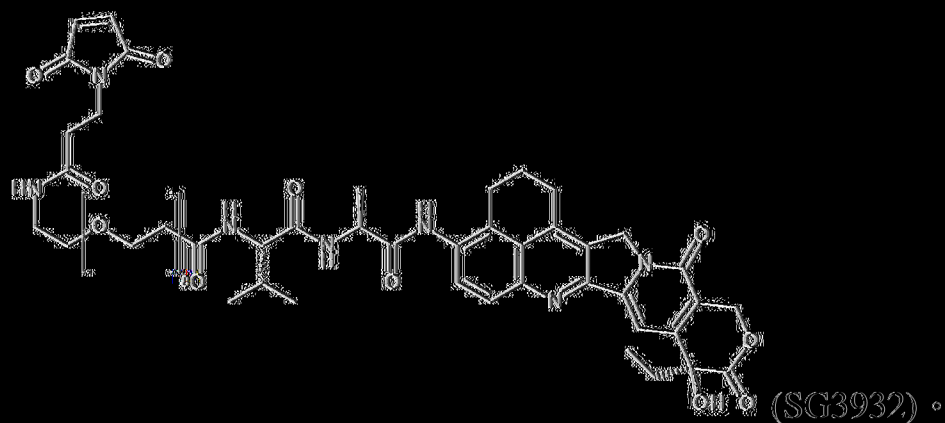
p係1至20的整數。

【0211】 在一些方面，連接子係mp-PEG8-val-ala連接子。如名稱所指示，mp-PEG8-val-ala連接子具有8個連續的聚乙二醇單元，隨後是附接到細胞毒性劑的纈胺酸-丙胺酸（val-ala）二肽。

【0212】 在一些方面，連接子和細胞毒性劑一起包含以下化合物中的一個：



〔0213〕 在一些方面，連接了和細胞毒性劑一起包含SG3932：



藥物抗體比

【0214】藥劑典型地連接至該抗體或抗原結合片段或「載入到」該抗體或抗原結合片段上。藥劑載入量 (p) 係每個抗體或抗原結合片段 (例如, 配體單元) 上的一或多種藥劑的平均數量。

【0215】來自軛合反應的ADC製劑中每個抗體 (或抗原結合片段) 上的平均藥劑數量可以藉由常規方式進行表徵, 該等方式如UV、逆相HPLC、HIC、質譜、ELISA分析和電泳。也可以確定依據 p 的ADC的定量分佈。藉由ELISA, 可以確定特定ADC製劑中 p 的平均值 (Hamblett等人 (2004) Clin. Cancer Res. [臨床癌症研究] 10:7063-7070; Sanderson等人 (2005) Clin. Cancer Res. [臨床癌症研究] 11:843-852)。在一些情況下, 均質ADC (其中 p 係來自具有其他載藥量的ADC的某個值) 的分離、純化和表徵可以藉由如逆相HPLC或電泳來實現。這樣的技術也適用於其他類型的軛合物。

【0216】半胱胺酸胺基酸可在抗體 (或其抗原結合片段) 中的反應性位點處被工程化, 並且較佳的是不形成鏈內或分子間二硫鍵 (Junutula等人, 2008b Nature Biotech. [自然生物技術], 26(8):925-932; Dornan等人 (2009) Blood [血液] 114(13):2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO 2009/052249)。工程化的半胱胺酸硫醇可以與藥劑 (例如, 具有以下式I) 內的連接子反應以形成具有半胱胺酸工程化的抗體的ADC, 該連接子可以具有硫醇反應性親電基團 (如順丁烯二醯亞胺或 α -鹵代醯胺)。因此, 可以設計、控制和知道藥物單元的位置。由於工程化的半胱胺酸硫醇基團通常以高產率與藥物連接子試劑反應, 因此可以控制載藥量。藉由在重鏈或輕鏈上的單個位點進行取代, 對IgG抗體進行工程化以引入半胱胺酸胺基酸, 在對稱抗體上給出兩個新的半胱胺酸。可以達到接近2的載藥量, 其中軛合產物ADC接近均質性。

【0217】 當抗體或其抗原結合片段的一個以上的親核或親電基團與藥劑反應，則所得產物可為ADC化合物的混合物，其中附接至抗體的藥劑單元分佈為例如1、2、3等。液相層析法（如聚合逆相（PLRP）和疏水相互作用（HIC））可以藉由藥劑載入值來分離混合物中的化合物。可以分離具有單一藥劑載入值（p）的ADC製劑。

【0218】 因此，本揭露之抗體-藥物軛合物組成物可以包括抗體-藥物軛合物的混合物，其中該抗體或其抗原結合片段具有一或多個藥劑部分，並且其中該等藥劑部分可以在各個胺基酸殘基處附接至該抗體或其抗原結合片段。

【0219】 在一些方面，每個抗體（或其抗原結合片段）上的平均藥劑數量在1至20的範圍內。在一些方面，該範圍選自1至10、2至10、2至8、2至6、以及4至10。在一些方面，每個抗體（或其抗原結合片段）上存在一個藥劑。在一些方面，每個抗體（或其抗原結合片段）上的藥劑數量可以表示為藥劑（即，藥物）與抗體的比率。這個比率被稱為藥物抗體比（DAR）。DAR係連接至每個抗體的藥物（即，藥劑）的平均數量。在本揭露之一些方面，DAR的範圍在1至20。在一些方面，DAR的範圍選自1至10、2至10、2至8、2至6、以及4至10。在一些方面，DAR在約1與約8之間。在本揭露之特定方面，DAR約為8。在本揭露之特定方面，DAR為8。

ADC的投與和藥學上可接受的化合物

【0220】 在一些方面，將ADC直接遞送至有害細胞群體的位點處（例如從而增加患病組織對治療劑的暴露）。在一些方面，直接投與至氣道，例如藉由吸入或鼻內投與。

【0221】 本文所述之ADC可以包含在藥物組成物中。該藥物組成物可以包含一或多種藥學上可接受的賦形劑。在一些方面，本揭露藥物組成物可以包含藥學上可接受的無毒的無菌載劑，如生理鹽水、無毒緩衝液、防腐劑等。在本文揭

露之治療方法中使用的適合的配製物描述於Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第22版, Lloyd V. Allen, Jr.編輯 (2012)中。

【0222】 在一些方面，本揭露之ADC藥物組成物可以包含在一或多種配製物中，該一或多種配製物選自膠囊、片劑、水性懸浮液、溶液、鼻噴霧劑、或其組合。

【0223】 在一些方面，ADC藥物組成物包含多於一種類型的ADC。例如，藥物組成物可包含具有不同抗體、抗原結合片段、連接子或細胞毒性劑、或其不同組合的兩種或更多種ADC。

【0224】 術語抗體或抗原結合片段的「藥學上有效的量」意指足以實現與靶標的有效結合並實現益處（例如，改善疾病或病症的症狀，或者檢測物質或細胞）的量。

【0225】 在一些方面，藥物組成物可以包含緩衝液（例如，乙酸鹽、磷酸鹽或檸檬酸鹽緩衝液）、界面活性劑（例如，聚山梨醇酯）、視需要的穩定劑試劑（例如，人白蛋白）等。

抗體製備

【0226】 本揭露之抗體可以使用熟悉該項技術者已知的常規技術獲得，並且它們的效用藉由常規結合研究來證實——示例性方法描述於實例2中。舉例來說，簡單的結合測定係用抗體孵育表現抗原的細胞。如果將抗體用螢光團標記，則可以藉由FACS分析來檢測抗體與抗原的結合。

【0227】 本揭露之抗體可以在多種動物中產生，包括小鼠、大鼠、兔、山羊、綿羊、猴或馬。可以在用單獨莢膜多糖或用多種莢膜多糖進行免疫後產生抗體。從該等動物中分離出的血液含有多株抗體——與相同抗原結合的多種抗體。也可以將抗原注射至雞中或在蛋黃中產生多株抗體。為了獲得對抗原的單一表位具有特異性的單株抗體，從動物中分離出分泌抗體的淋巴球，並且藉由將它們

與癌細胞系融合而使其永生化。融合的細胞被稱為融合瘤，並且在培養中會不斷生長並分泌抗體。藉由稀釋選殖法分離單一融合瘤細胞以生成全部都產生相同抗體的細胞殖株；該等抗體被稱為單株抗體。用於產生單株抗體的方法係熟悉該項技術者已知的常規技術（參見例如，*Making and Using Antibodies: A Practical Handbook*. [製備和使用抗體：實用手冊] GC Howard. CRC Books. [CRC書籍] 2006. ISBN 0849335280）。通常使用蛋白A/G或抗原親和層析法純化多株和單株抗體。

【0228】 本揭露之抗體或其抗原結合片段可製備為單株抗B7-H4抗體，其可使用融合瘤方法製備，該等方法如Kohler和Milstein, *Nature* [自然] 256:495 (1975) 描述的那些。使用融合瘤方法，如上所述對小鼠、倉鼠、或其他適當的宿主動物進行免疫，以引發淋巴球產生會特異性結合免疫抗原的抗體。淋巴球也可以在體外被免疫。免疫後，分離淋巴球，並且利用例如聚乙二醇與適合的骨髓瘤細胞系融合，以形成然後可以從未融合的淋巴球和骨髓瘤細胞選擇出的融合瘤細胞。然後可以在體外培養物中使用標準方法（*Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* [單株抗體：原理和實踐], Academic Press [學術出版社], 1986）或在體內作為動物的腹水腫瘤繁殖融合瘤，該等融合瘤產生特異性針對選定的抗原的單株抗體，如藉由免疫沈澱、免疫墨點、或體外結合測定（例如，放射性免疫分析法（RIA）或酶聯免疫吸附測定（ELISA））所確定的。然後可以使用已知的方法從培養基或腹水流體中純化單株抗體。

【0229】 可替代地，抗體或其抗原結合片段（例如，作為單株抗體）還可以使用如在美國專利案號4,816,567中所述之重組DNA方法製備。如藉由使用寡核苷酸引物（其特異性擴增編碼抗體的重鏈和輕鏈的基因）的RT-PCR從成熟B細胞或融合瘤細胞分離編碼單株抗體的多核苷酸，並且使用常規程序確定它們的序列。然後將編碼重鏈和輕鏈的分離的多核苷酸選殖到適合的表現載體中，該

等表現載體在轉染到不產生免疫球蛋白蛋白質的宿主細胞(如大腸桿菌(*E. coli*)細胞、猿類COS細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或骨髓瘤細胞)中時,由該等宿主細胞產生單株抗體。此外,所希望物種的重組單株抗體或其抗原結合片段可以從表現所希望物種的CDR的噬菌體顯示文庫中分離,如以下文獻所述: McCafferty等人, *Nature* [自然] 348:552-554 (1990); Clackson等人, *Nature* [自然], 352:624-628 (1991); 以及Marks等人, *J. Mol. Biol.* [分子生物學雜誌] 222:581-597 (1991)。

【0230】 編碼本揭露之抗體或其抗原結合片段的一或多種多核苷酸可進一步使用重組DNA技術以多種不同的方式修飾以產生可替代的抗體。在一些方面,例如,小鼠單株抗體的輕鏈和重鏈的恒定結構域可以被(1)例如人抗體的那些區域取代以便產生嵌合抗體或被(2)非免疫球蛋白多肽取代以便產生融合抗體。在一些方面,截短或去除該等恒定區以便產生單株抗體的所希望的抗體片段。定點誘變或高密度誘變可變區可以用於優化單株抗體的特異性、親和力等。

【0231】 在一些方面,抗體或其抗原結合片段係人抗體或其抗原結合片段。可以使用本領域已知的各種技術來直接製備人抗體。可以產生在體外免疫的或從產生針對靶抗原的抗體的免疫個體分離的永生化的B淋巴球。參見例如, Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy* [單株抗體和癌症療法], Alan R. Liss [奧蘭李斯公司], 第77頁(1985); Boemer等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 147(1):86-95 (1991); 美國專利5,750,373。

【0232】 在一些方面,抗體或其抗原結合片段可以選自噬菌體文庫,其中該噬菌體文庫表現人抗體,如例如在以下文獻中所述之: Vaughan等人, *Nat. Biotech.* [自然生物技術] 14:309-314 (1996); Sheets等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [美國國家科學院院刊], 95:6157-6162 (1998); Hoogenboom和Winter, *J. Mol. Biol.* [分子生物學雜誌] 227:381 (1991); 以及Marks等人, *J. Mol. Biol.* [分子生物學雜

誌] 222:581 (1991)。用於產生和使用抗體噬菌體文庫的技術還描述在美國專利案號5,969,108、6,172,197、5,885,793、6,521,404、6,544,731、6,555,313、6,582,915、6,593,081、6,300,064、6,653,068、6,706,484、和7,264,963，以及Rothe等人, *J. Molec. Biol.* [分子生物學雜誌] 376:1182-1200 (2008) 中，將該等文獻中之每一篇藉由引用以其全文併入。

【0233】 親和力成熟策略和鏈混排原則係本領域已知的，並且可用於產生高親和力人抗體或其抗原結合片段。參見Marks等人, *BioTechnology* [生物技術] 10:779-783 (1992)，將其藉由引用以其全文併入。

【0234】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段（例如，單株抗體）可為人源化抗體。用於工程化、人源化或表面重修非人抗體或人抗體的方法也可以使用並且係本領域熟知的。人源化、表面重修或類似工程化的抗體可以具有來自非人來源的一或多個胺基酸殘基，該來源例如但不限於小鼠、大鼠、兔、非人靈長類動物或其他哺乳動物。該等非人胺基酸殘基被經常稱為「輸入」殘基的殘基替代，該等殘基典型地取自已知人序列的「輸入」可變結構域、恒定結構域或其他結構域。這樣的輸入序列可以用於降低免疫原性或減小、增強或修飾結合、親和力、結合速率、解離速率、親合力、特異性、半衰期、或如本領域已知的任何其他合適的特徵。合適地，CDR殘基可直接且最實質性地參與影響B7-H4結合。因此，較佳的是維持非人或人CDR序列的一部分或全部，同時可變區和恒定區的非人序列可以被胺基酸或其他胺基酸替代。

【0235】 抗體還可以視需要地被人源化、表面重修、工程化或人抗體工程化，其中保留對抗原B7-H4的高親和力以及其他有利的生物特性。為實現這個目標，人源化（或人）或工程化的抗B7-H4抗體以及表面重修的抗體可視需要地藉由使用親本、工程化和人源化序列的三維模型分析親本序列和各種概念性人源化和工程化產物的方法來製備。三維免疫球蛋白模型通常是可獲得的並且對於

熟悉該項技術者而言係熟悉的。說明並展示所選定的候選免疫球蛋白序列的可能三維構象結構的電腦程式係可獲得的。檢查該等展示允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列功能中的可能作用，即分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原如B7-H4的能力的殘基。以這種方式，可以從共通序列和輸入序列中選擇並且組合FW殘基，使得所希望的抗體特徵（如增加對一或多種靶抗原的親和力）得以實現。

【0236】 本揭露之抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的人源化、表面重修或工程化可以使用任何已知方法進行，該已知方法如但不限於以下文獻中所述之那些：Jones等人, *Nature* [自然] 321:522 (1986)；Riechmann等人, *Nature* [自然] 332:323 (1988)；Verhoeyen等人, *Science* [科學] 239:1534 (1988)；Sims等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 151: 2296 (1993)；Chothia和Lesk, *J. Mol. Biol.* [分子生物學雜誌] 196:901 (1987)；Carter等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* [美國國家科學院院刊] 89:4285 (1992)；Presta等人, *J. Immunol.* [免疫學雜誌] 151:2623 (1993)；美國專利案號5,639,641、5,723,323、5,976,862、5,824,514、5,817,483、5,814,476、5,763,192、5,723,323、5,766,886、5,714,352、6,204,023、6,180,370、5,693,762、5,530,101、5,585,089、5,225,539、4,816,567、7,557,189、7,538,195、和7,342,110；國際申請案號 PCT/US98/16280、PCT/US96/18978、PCT/US91/09630、PCT/US91/05939、PCT/US94/01234、PCT/GB89/01334、PCT/GB91/01134、PCT/GB92/01755；國際專利申請公開案號WO 90/14443、WO 90/14424、WO 90/14430；以及歐洲專利公開案號EP 229246；將該等文獻中之每一篇藉由引用全文併入本文，包括其中引用的參考文獻。

【0237】 抗B7-H4人源化抗體及其抗原結合片段還可以在含有人免疫球蛋白基因座的轉基因小鼠中製備，該等基因座在免疫時能夠在內源性免疫球蛋白的產生不存在的情況下產生全套人抗體。該方法描述於美國專利案號5,545,807、5,545,806、5,569,825、5,625,126、5,633,425、以及5,661,016中。

【0238】 在一些方面，提供了抗體（例如，抗B7-H4抗體）的片段（例如抗體片段）。已知各種用於產生抗體片段的技術。傳統上，該等片段經由完整抗體的蛋白水解消化獲得，如例如由Morimoto等人, *J. Biochem. Biophys. Meth.* [生物化學和生物物理方法雜誌] 24:107-117 (1993) 以及Brennan等人, *Science* [科學] 229:81 (1985) 所描述的。在一些方面，重組產生抗B7-H4抗體片段。Fab、Fv和scFv抗體片段都可以在大腸桿菌或其他宿主細胞中表現並且從其分泌，因而允許產生大量的該等片段。這樣的抗B7-H4抗體片段也可以從以上論述的抗體噬菌體文庫分離。該等抗B7-H4抗體片段還可為如美國專利案號5,641,870中所述之線性抗體。用於產生抗體片段的其他技術對於熟練的從業人員將是清楚的。

【0239】 根據本揭露，技術可經改編以產生對B7-H4具有特異性的單鏈抗體。參見例如，美國專利案號4,946,778）。此外，方法可經改編以構建Fab表現文庫，以允許快速且有效地鑒定對B7-H4具有所希望特異性的單株Fab片段或其衍生物、片段、類似物或同源物。參見例如，Huse等人, *Science* [科學] 246:1275-1281 (1989)。藉由本領域已知的技術可以生產抗體片段，包括但不限於：由抗體分子的胃蛋白酶消化產生的F(ab')₂片段；藉由還原F(ab')₂片段的雙硫鍵產生的Fab片段；藉由用木瓜蛋白酶和還原劑處理抗體分子產生的Fab片段；或Fv片段。

【0240】 在一些方面，可以對本揭露之抗體或其抗原結合片段進行修飾以增加其血清半衰期。這可以例如藉由將補救受體結合表位併入抗體或抗體片段中、藉由使抗體或抗體片段中的適當的區域突變、或藉由將表位併入隨後融合至抗體或抗體片段的末端或中間的肽標籤（例如，藉由DNA或肽合成）、或藉由YTE突變來實現。本領域中已知其他增加抗體或其抗原結合片段的血清半衰期的方法，例如，軛合至異源分子如PEG。

【0241】 如本文所提供的經修飾的抗體或其抗原結合片段可以包含任何類型的提供該抗體或多肽與B7-H4的締合的可變區。在這點上，可變區可包含或

源自可誘導增加體液響應並生成針對所希望抗原的免疫球蛋白的任何類型的哺乳動物。正因如此，抗B7-H4抗體或其抗原結合片段的可變區可為例如人、鼠、非人靈長類動物（例如，石蟹獼猴、獼猴等）或狼來源的。在一些方面，經修飾的抗體或其抗原結合片段的可變區和恒定區兩者均是人的。在一些方面，相容性抗體的可變區（通常源自非人來源）可以經工程化或專門特製來改善結合特性或減少分子的免疫原性。在這點上，在本揭露中有用的可變區可經人源化或另外藉由納入輸入的胺基酸序列改變。

【0242】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段的重鏈和輕鏈兩者中的可變結構域藉由至少部分替代一或多個CDR和/或藉由部分框架區替代和序列改變而被改變。雖然CDR可源自與框架區所源自的抗體相同的類別或甚至亞類的抗體，但是設想CDR將源自不同類別的抗體並且在某些方面源自不同物種的抗體。不必用來自供體可變區的完整CDR來替代所有CDR以將一個可變結構域的抗原結合能力轉移至另一個。而是，只需要轉移維持抗原結合位點的活性所必需的那些殘基。考慮到在美國專利案號5,585,089、5,693,761和5,693,762中所闡述的解釋，熟悉該項技術者完全有能力開展常規實驗以獲得具有減少的免疫原性的功能抗體。

【0243】 儘管對可變區進行改變，熟悉該項技術者將理解，本揭露之經修飾的抗體或其抗原結合片段將包含抗體（例如，全長抗體或其抗原結合片段），其中至少一或多個恒定區結構域的一部分已被缺失或以其他方式改變，以便提供所希望的生物化學特徵，如當與包含天然或未改變的恒定區的具有大約相同免疫原性的抗體相比時增加的腫瘤定位或減少的血清半衰期。在一些方面，經修飾的抗體的恒定區包含人恒定區。對與本揭露相容的恒定區的修飾包括在一或多個結構域中之一或多個胺基酸的添加、缺失或取代。即，本文揭露的經修飾的抗體可包含對三個重鏈恒定結構域（CH1、CH2或CH3）中之一或多個和/或對輕

鏈恒定結構域（CL）的改變或修飾。在一些方面，考慮了經修飾的恒定區，其中一或多個結構域部分或全部缺失。在一些方面，經修飾的抗體將包含缺失結構域的構建體或變體，其中整個CH2結構域被去除（ Δ CH2構建體）。在一些方面，省略的恒定區結構域可以被短胺基酸間隔子（例如，10個殘基）替代，該間隔子提供典型地由不存在的恒定區所賦予的一些分子柔性。

【0244】 除它們的組態以外，本領域中已知恒定區介導幾種效應子功能。例如，抗體經由Fc區與細胞結合，其中抗體Fc區上的Fc接受位與細胞上的Fc受體（FcR）結合。許多Fc受體對不同類別的抗體（包括IgG（ γ 受體）、IgE（ η 受體）、IgA（ α 受體）和IgM（ μ 受體））具有特異性。抗體與細胞表面上的Fc受體的結合觸發許許多樣的生物學響應，包括抗體包覆的顆粒的吞噬和破環、免疫複合物的清除、殺滅細胞溶解抗體包覆的靶細胞（稱為抗體依賴性細胞介導的細胞毒性，或ADCC）、炎症介質的釋放、胎盤轉移、以及對免疫球蛋白產生的控制。

【0245】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段提供改變的效應子功能，進而影響投與的抗體或其抗原結合片段的生物學特性。例如，恒定區結構域的缺失或失活（藉由點突變或其他手段）可以減少循環的經修飾的抗體的Fc受體結合。在其他情況下，與本揭露一致的，恒定區修飾可以緩和補體結合並且因而減少軛合的細胞毒素的血清半衰期和非特異性締合。恒定區的其他修飾可以用於消除二硫鍵或寡糖部分，從而允許由於抗原特異性或抗體柔性增加而增強定位。類似地，根據本揭露對恒定區的修飾可容易地利用技術者認知範圍內的熟知的生物化學或分子工程技術進行。

【0246】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段不具有或多種效應子功能。例如，在一些方面，抗體或其抗原結合片段無抗體依賴性細胞毒性（ADCC）活性和/或無補體依賴性細胞毒性（CDC）活性。在一些方面，抗體或其抗原結

合片段不結合Fc受體和/或補體因子。在一些方面，抗體或其抗原結合片段無效應子功能。

【0247】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段可以被工程化以將CH3結構域直接融合到相應的經修飾的抗體或其片段的鉸鏈區。在其他構建體中，可以將肽間隔子插在鉸鏈區與經修飾的CH2和/或CH3結構域之間。例如，可表現相容性構建體，其中CH2結構域已經缺失，且剩餘的CH3結構域（經修飾的或未修飾的）與具有5-20個胺基酸的間隔子的鉸鏈區連接。可添加這樣的間隔子，例如以確保恒定結構域的調節元件保持游離且可接觸，或者鉸鏈區保持柔性。在一些情況下，胺基酸間隔子可被證明具有免疫原性，並引發針對構建體的非所需免疫響應。在一些方面，添加至構建體的任何間隔子都可為相對無免疫原性的，或甚至被完全省略，以便維持經修飾的抗體的所希望的生物化學性質。

【0248】 除了缺失整個恒定區結構域之外，本文提供的抗體或其抗原結合片段可藉由恒定區中的幾個或甚至單個胺基酸的部分缺失或取代來修飾。例如，CH2結構域中的選定區域中的單個胺基酸的突變可足以實質性地減少Fc結合，並且從而增加腫瘤定位。類似地，控制效應子功能（例如，補體C1Q結合）的一或多個恒定區結構域可以完全或部分缺失。恒定區的這樣的部分缺失可以改善抗體或其抗原結合片段的選定特徵（例如，血清半衰期），同時使與受試者恒定區結構域相關的其他所希望的功能保持完整。此外，抗體及其抗原結合片段的恒定區可藉由增強所得構建體特性的一或多個胺基酸的突變或取代來修飾。在這個方面，可以干擾由保守結合位點所提供的活性（例如，Fc結合），同時基本上維持經修飾的抗體或其抗原結合片段的組態和免疫原性特性。在一些方面，可以向恒定區添加一或多個胺基酸以增強所希望的特徵，如減少或增加效應子功能，或提供更多細胞毒素或碳水化合物附接。在一些方面，可以希望插入或複製源自選定的恒定區結構域的特定序列。

【0249】 本文所述之方法、組合和套組包括與本揭露之抗體或抗原結合片段（例如，鼠、嵌合、人源化或人抗體、或其抗原結合片段）基本同源的變體和等同物。該等可以含有例如保守取代突變，即藉由相似的胺基酸取代一或多個胺基酸。例如，保守取代係指用相同通用類別內的另一個胺基酸取代一個胺基酸，例如像用另一個酸性胺基酸取代一個酸性胺基酸、用另一個鹼性胺基酸取代一個鹼性胺基酸或用另一個中性胺基酸取代一個中性胺基酸。保守胺基酸取代所指的内容在本領域係熟知的。

【0250】 在一些方面，抗體或其抗原結合片段可以被進一步修飾為含有正常情況下不是蛋白質的一部分的另外的化學部分。那些衍生的部分可以改善蛋白質的溶解性、生物半衰期或吸收。該等部分還可以減少或消除蛋白質的任何所希望的副作用等。對那些部分的綜述可以在Remington's Pharmaceutical Sciences [雷明頓藥物科學], 第22版, Lloyd V. Allen, Jr. 編輯, (2012) 中找到。

定義

【0251】 以下定義特別涉及對以上拓撲異構酶I抑制劑的描述，並且甚至可能更特別地涉及標題為「另外的偏好」的部分。

【0252】 C₅₋₆伸芳基：如本文所使用的，術語「C₅₋₆伸芳基」涉及藉由從芳香族化合物的芳香族環原子上去除兩個氫原子而獲得的二價部分。

【0253】 在該背景下，前標（例如，C₅₋₆）表示環原子的數量或環原子的數量的範圍，無論是碳原子還是雜原子。

【0254】 環原子可以全部都是碳原子，如在「碳伸芳基基團」中那樣，在該情況下，該基團係伸苯基（C₆）。

【0255】 可替代地，環原子可以包括一或多個雜原子，如在「雜伸芳基基團」中那樣。雜伸芳基基團的實例包括但不限於源自如下的那些：

N₁：吡咯（唑（azole））（C₅）、吡啶（吡啶（azine））（C₆）；

O₁：呋喃（氧雜環戊二烯（oxole））（C₅）；

S₁：噻吩（硫雜環戊二烯（thiole））（C₅）；

N₁O₁：呋唑（C₅）、異呋唑（C₅）、異呋啉（isoxazine）（C₆）；

N₂O₁：呋二唑（呋咱）（C₅）；

N₃O₁：呋三唑（C₅）；

N₁S₁：噻唑（C₅）、異噻唑（C₅）；

N₂：咪唑(1,3-二唑)（C₅）、吡唑(1,2-二唑)（C₅）、嗒啉(1,2-二啉)（C₆）、嘍啉(1,3-二啉)（C₆）（例如胞嘍啉、胸腺嘍啉、尿嘍啉）、吡啉(1,4-二啉)（C₆）；
和

N₃：三唑（C₅）、三啉（C₆）。

【0256】 C₁₋₄烷基：如本文所使用的，術語「C₁₋₄烷基」涉及藉由從具有從1至4個碳原子的烴化合物的碳原子上去除氫原子而獲得的單價部分，該烴化合物可為脂族或脂環族，並且可為飽和或不飽和的（例如，部分不飽和、完全不飽和）。如本文所使用的，術語「C_{1-n}烷基」涉及藉由從具有1至n個碳原子的烴化合物的碳原子上去除氫原子而獲得的單價部分，該烴化合物可為脂族或脂環族，並且可為飽和或不飽和的（例如，部分不飽和、完全不飽和）。因此，術語「烷基」包括以下討論的亞類：烯基、炔基、環烷基等。

【0257】 飽和烷基基團的實例包括但不限於甲基（C₁）、乙基（C₂）、丙基（C₃）和丁基（C₄）。

【0258】 飽和線性烷基基團的實例包括但不限於甲基（C₁）、乙基（C₂）、正丙基（C₃）和正丁基（C₄）。

【0259】 飽和支鏈烷基基團的實例包括異丙基（C₃）、異丁基（C₄）、二級丁基（C₄）和三級丁基（C₄）。

【0260】 C₂₋₄烯基；如本文所使用的，術語「C₂₋₄烯基」涉及具有一或多個碳-碳雙鍵的烷基基團。

【0261】 不飽和烯基基團的實例包括但不限於乙烯基 (ethenyl、vinyl) (-CH=CH₂)、1-丙烯基 (-CH=CH-CH₃)、2-丙烯基 (烯丙基，-CH-CH=CH₂)、異丙烯基 (1-甲基乙烯基，-C(CH₃)=CH₂) 和丁烯基 (C₄)。

【0262】 C₂₋₄炔基；如本文所使用的，術語「C₂₋₄炔基」涉及具有一或多個碳-碳三鍵的烷基基團。

【0263】 不飽和炔基基團的實例包括但不限於乙炔基 (-C≡CH) 和2-丙炔基 (炔丙基，-CH₂-C≡CH)。

【0264】 C₃₋₄環烷基；如本文所使用的，術語「C₃₋₄環烷基」涉及還是環基基團的烷基基團；即，藉由從環狀烴 (碳環) 化合物的脂環族環原子上去除氫原子而獲得的單價部分，該部分具有3至7個碳原子，包括3至7個環原子。

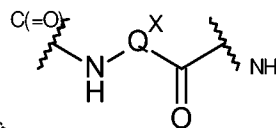
【0265】 環烷基基團的實例包括但不限於源自如下的那些：

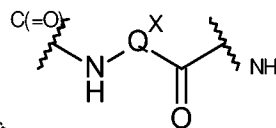
飽和單環烴化合物：

環丙烷 (C₃) 和環丁烷 (C₄)；和

不飽和單環烴化合物：

環丙烯 (C₃) 和環丁烯 (C₄)。



【0266】 連接標記：在式  中，上標^{C(=O)}和^{NH}表示原子所結合的基團。例如，NH基團顯示為與羰基 (其不是所展示部分的一部分) 結合，並且羰基顯示為與NH基團 (其不是所展示部分的一部分) 結合。

鹽

【0267】 可以方便地或令人希望地製備、純化和/或處理活性化合物/藥劑的對應的鹽，例如藥學上可接受的鹽。藥學上可接受的鹽的實例在Berge等人, *J. Pharm. Sci. [藥物科學雜誌]*, **66**, 1-19 (1977)中討論。

【0268】 例如，如果化合物係陰離子的、或具有可為陰離子的官能基（例如，-COOH可為-COO⁻），則可以與合適的陽離子形成鹽。合適的無機陽離子的實例包括但不限於鹼金屬離子如Na⁺和K⁺、鹼土金屬陽離子如Ca²⁺和Mg²⁺、以及其他陽離子如Al³⁺。合適的有機陽離子的實例包括但不限於銨離子（即，NH₄⁺）和經取代的銨離子（例如，NH₃R⁺、NH₂R₂⁺、NHR₃⁺、NR₄⁺）。一些合適的經取代的銨離子的實例係源自以下的那些：乙胺、二乙胺、二環己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、苄胺、苄基苄胺、膽鹼、葡甲胺和三木甲胺、以及胺基酸（如離胺酸和精胺酸）。常見的季銨離子的實例係N(CH₃)₄⁺。

【0269】 如果化合物係陽離子的、或具有可為陽離子的官能基（例如，-NH₂可為-NH₃⁺），則可以與合適的陰離子形成鹽。合適的無機陰離子的實例包括但不限於源自以下無機酸的那些：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、亞硫酸、硝酸、亞硝酸、磷酸和亞磷酸。

【0270】 合適的有機陰離子的實例包括但不限於源自以下有機酸的那些：2-乙醯氧基苯甲酸、乙酸、抗壞血酸、天冬胺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、肉桂酸、檸檬酸、依地酸（edetic）、乙二磺酸（ethanedisulfonic）、乙磺酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸（glucheptonic）、葡糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基順丁烯二酸、羥基萘甲酸、羥基乙磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、順丁烯二酸、蘋果酸、甲磺酸、黏液酸、油酸、草酸、棕櫚酸、撲酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水楊酸、硬脂酸、琥珀酸、對胺基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和戊酸。合適的聚合有機陰離子的實例包括但不限於源自以下聚合酸的那些：單寧酸、羧甲基纖維素。

溶劑合物

【0271】 可以方便地或令人希望地製備、純化和/或處理活性化合物的對應的溶劑合物。術語「溶劑合物」在本文中以常規意義使用，係指溶質（例如，活性化合物、活性化合物的鹽）和溶劑的複合物。如果溶劑係水，則溶劑合物可以方便地稱為水合物，例如一水合物、二水合物、三水合物等。

異構物

【0272】 本揭露之某些化合物/藥劑能以一或多種特定的幾何、光學、鏡像異構、非鏡像異構、差向異構、阻轉異構、立體異構、互變異構、構象或變旋異構形式（anomeric form）存在，包括但不限於順式和反式形式；E-和Z-形式；c-、t-和r-形式；內-和外-形式；R-、S-和內消旋-形式；D-和L-形式；d-和l-形式；(+)和(-)形式；酮-、烯醇-和烯醇酯-形式；順式-和反式-形式；順錯-和反錯-形式； α -和 β -形式；軸向和赤道形式；船型-、椅型-、扭曲-、信封型-和半椅型-形式；及其組合，在下文中統稱為「異構物」（或「異構形式」）。

【0273】 術語「手性」係指具有鏡像配偶體的不可重疊性特性的分子，而術語「非手性」係指可重疊在其鏡像配偶體上的分子。

【0274】 術語「立體異構物」係指具有相同化學組成、但關於原子或基團在空間中的排列上不同的化合物。

【0275】 「非鏡像異構物」係指具有兩個或更多個手性中心並且其分子不是彼此鏡像的立體異構物。非鏡像異構物具有不同的物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性和反應性。非鏡像異構物的混合物可以在高解析度分析程式（例如電泳和層析）下分離。

【0276】 「鏡像異構物」係指化合物的兩種立體異構物，它們係彼此不可重疊的鏡像。

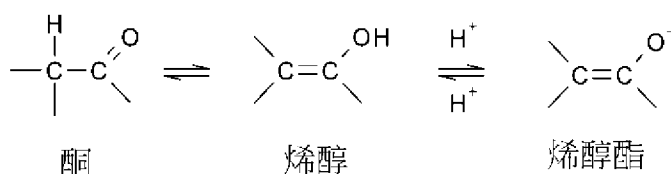
【0277】 本文所用的立體化學定義和慣例通常遵循S. P. Parker, 編輯, *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* [麥格勞-希爾化學術語詞典] (1984) McGraw-Hill Book Company [麥格勞-希爾出版社], 紐約; 以及Eliel, E.和Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compound [有機化合物的立體化學]", John Wiley & Sons, Inc. [約翰威利父子公司], 紐約, 1994。本揭露之化合物可以含有不對稱或手性中心, 並因此以不同的立體異構形式存在。意圖係本揭露之化合物的所有立體異構形式(包括但不限於非鏡像異構物、鏡像異構物和構型異構物、及其混合物, 如外消旋混合物)均形成本揭露之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在, 即它們具有旋轉平面偏光的平面的能力。在描述光學活性化合物時, 前標D和L、或R和S用於表示分子圍繞其一或多個手性中心的絕對組態。前標d和l或(+)和(-)用來表示該化合物使平面偏光旋轉的符號, 其中(-)或l表示該化合物係左旋的。帶有(+)或d前標的化合物係右旋的。對於給定的化學結構, 該等立體異構物係相同的, 只是它們係彼此的鏡像。特定的立體異構物也可以被稱為鏡像異構物, 並且這樣的異構物的混合物通常被稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物的50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋物, 其可以發生在化學反應或過程中沒有立體選擇或立體特異性的地方。術語「外消旋混合物」和「外消旋物」係指兩種鏡像異構種類的等莫耳混合物, 沒有光學活性。

【0278】 「鏡像異構增濃的形式」係指手性物質的樣本, 其鏡像異構比率大於50:50但小於100:0。

【0279】 注意, 除下文關於互變異構形式的討論外, 如本文所使用的, 術語「異構物」特別排除的是結構(或構成)異構物(即, 在原子之間的連接而不僅僅是原子在空間上的位置不同的異構物)。例如, 對甲氧基基團(-OCH₃)的引用不應被解釋為對其結構異構物羥甲基基團-CH₂OH的引用。類似地, 對鄰氯苯基的引用不應被解釋為對其結構異構物間氯苯基的引用。但是, 對一類結構的

引用很可能包括屬於該類的結構異構形式(例如, C₁₋₇烷基包括正丙基和異丙基; 丁基包括正、異、二級和三級丁基; 甲氧基苯基包括鄰、間和對甲氧基苯基)。

【0280】 上面的排除不涉及互變異構形式, 例如酮、烯醇和烯醇酯形式, 如在例如以下互變異構對中: 酮/烯醇(如下所展示)、亞胺/烯胺、醯胺/亞胺醇(imino alcohol)、脘/烯二胺(enediamine)、亞硝基/脞、硫酮/烯硫醇(enethiol)、N-亞硝基/羥基偶氮(hydroxyazo)和硝基/酸硝基(aci-nitro)。



【0281】 術語「互變異構物」或「互變異構形式」係指經由低能障可相互轉化的不同能量的結構異構物。例如, 質子互變異構物(也稱為質子異變互變異構物)包括經由質子遷移的相互轉化, 如酮-烯醇和亞胺-烯胺異構化。價互變異構物包括藉由成鍵電子中之一些的重組而進行的相互轉化。

【0282】 注意, 術語「異構物」中特別包括的是具有一或多個同位素取代的化合物。例如, H可以為任何同位素形式, 包括¹H、²H(D)和³H(T); C可以為任何同位素形式, 包括¹²C、¹³C和¹⁴C; O可以為任何同位素形式, 包括¹⁶O和¹⁸O; 等等。

【0283】 可以摻入本揭露化合物的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素, 例如但不限於²H(氘, D)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl和¹²⁵I。本揭露之各種同位素標記的化合物, 例如其中摻入了放射性同位素如³H、¹³C和¹⁴C的那些。這樣的同位素標記的化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、檢測或成像技術(如正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描攝影術(SPECT), 包括藥物或基質組織分佈測定), 或用於患者的放射治療。與分佈、代謝和排泄(ADME)有關, 本揭

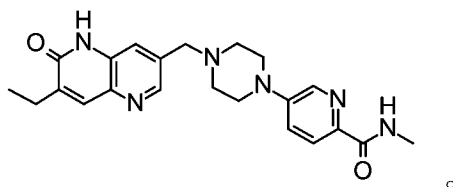
露之氘標記的或經取代的治療性化合物可以具有改善的DMPK(藥物代謝和藥物動力學)特性。用較重同位素(如氘)取代可能會提供某些治療優勢(由更高的代謝穩定性導致),例如增加的體內半衰期或降低的劑量要求。18F標記的化合物可用於PET或SPECT研究。本揭露之同位素標記的化合物及其前驅藥通常可以藉由進行以下描述的方案中或實例和製備中揭露的程序來製備,該程序係用容易獲得的同位素標記的試劑取代非同位素標記的試劑。此外,用較重的同位素(特別是氘(即2H或D))取代可以提供某些治療優勢(由於更高的代謝穩定性導致),例如增加的體內半衰期或降低的劑量要求或治療指數的改善。應當理解,在該背景下,氘被視為取代基。這樣的較重同位素(特別是氘)的濃度可以由同位素增濃因數定義。在本揭露之化合物中,未特別指定為特定同位素的任何原子均旨在表示該原子的任何穩定同位素。

【0284】 除非另有說明,否則對特定化合物的引用包括所有這樣的異構形式,包括其(全部或部分)外消旋及其他混合物。這樣的異構形式的製備(例如,不對稱合成)和分離(例如,分段結晶和層析方式)的方法在本領域中係已知的,或者藉由以已知方式改編本文教導的方法或已知方法係容易地獲得的。

PARP1抑制劑

【0285】 在一些方面,本文所述之ADC與PARP1(聚(ADP-核糖)聚合酶1)的抑制劑組合投與。在一些方面,PARP1的抑制劑係AZD5305。語言「抑制」(「inhibit」、「inhibition」或「inhibiting」)包括生物活性或過程的基線活性的降低。

【0286】 術語「AZD5305」係指以下化合物:其具有化學名5-[4-[(7-乙基-6-側氧基-5H-1,5-噻啉-3-基)甲基]哌啶-1-基]-N-甲基-吡啶-2-甲醯胺,並且具有以下顯示的結構:



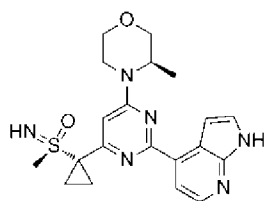
【0287】 AZD5305的製備揭露於美國公開案號US 2021/0040084 A1中，其揭露藉由引用以其全文併入。在一些方面，將AZD5305的游離鹼向受試者投與。在一些方面，將AZD5305的藥學上可接受的鹽向受試者投與。在一些方面，將結晶AZD5305向受試者投與。在一些方面，將晶型A的AZD5305向受試者投與。

【0288】 包含AZD5305的「藥物組成物」包括含有活性成分和藥學上可接受的賦形劑、載劑或稀釋劑的組成物，其中該活性成分係AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

ATR抑制劑

【0289】 在一些方面，本文所述之ADC與ATR（也稱為FRAP相關蛋白1、FRP1、MEC1、SCKL、SECKL1R）的抑制劑組合投與。在一些方面，ATR的抑制劑係AZD6738。語言「抑制」（「inhibit」、「inhibition」或「inhibiting」）包括生物活性或過程的基線活性的降低。

【0290】 術語「AZD6738」係指ATR（也稱為FRAP相關蛋白1、FRP1、MEC1、SCKL、SECKL1R）抑制劑，4-{4-[(3R)-3-甲基咪啉-4-基]-6-[1-((R)-S-甲磺醯亞胺基)環丙基]嘧啶-2-基}-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶，由下式表示：



或其藥學上可接受的鹽。ATR抑制劑的另外的實例可以在美國專利8,252,802中找到，其出於所有目的特此藉由引用以其全文併入。

【0291】 包含AZD6738的「藥物組成物」包括含有活性成分和藥學上可接受的賦形劑、載劑或稀釋劑的組成物，其中該活性成分係AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

組合

【0292】 本揭露進一步提供了用於治療癌症的ADC和PARP1抑制劑的組合。或者用於治療癌症的ADC和ATR抑制劑。

【0293】 在一些方面，本揭露提供了以下組合：A) 抗體-藥物軛合物（ADC），該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) PARP1（聚(ADP-核糖)聚合酶1）抑制劑，用於在有需要的人受試者中治療癌症。在一些方面，本揭露提供了以下組合：A) 抗體-藥物軛合物（ADC），該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) ATR抑制劑，用於在有需要的人受試者中治療癌症。

【0294】 在一些方面，本揭露提供了以下組合：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，ii. 可切割連接子，和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽，用於在有需要的人受試者中治療癌症。

【0295】 在一些方面，本揭露提供了以下組合：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1（HCDR1）、重鏈CDR2（HCDR2）、重鏈CDR3（HCDR3）、輕鏈CDR1（LCDR1）、輕鏈CDR2（LCDR2）和輕鏈CDR3（LCDR3），或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分

別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽，用於在有需要的人受試者中治療癌症。

【0296】 在一些方面，本揭露提供了以下組合：A) ADC，該ADC包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2) 和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、

LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD6738或其藥學上可接受的鹽，用於在有需要的人受試者中治療癌症。

【0297】 在本文提供的組合的一些方面，待治療的癌症係如本文所述之癌症。在一些方面，癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC（鱗狀和/或腺癌）、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。在一些方面，癌症係卵巢癌。在用於治療乳癌的方法的一些方面，乳癌係激素受體陽性（HR+）乳癌、人上皮生長因子受體2陽性（HER2+）乳癌或三陰性乳癌（TNBC）。在一些方面，乳癌係TNBC。

【0298】 在一些方面，癌症係同源重組缺陷（HRD）癌症。在一些方面，癌症包含具有選自以下的HRD基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARD1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*和*RAD54L*。在一些方面，突變的HRD基因選自*BRCA1*、*BRCA2*和*ATM*。在一些方面，突變的HRD基因係*BRCA1*。在一些方面，突變的HRD基因係*BRCA2*。在一些方面，突變的HRD基因係*ATM*。

【0299】 在本文提供的組合的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何抗體或其抗原結合片段。在本文提供的組合的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何連接子。在本文提供的組合的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何細胞毒性劑。

【0300】 在本文提供的組合的一些方面，ADC包含與SG3932、SG4010、SG4057、SG4052、或其組合軛合的如本文所述之抗體或其抗原結合片段。在本文提供的組合的一些方面，ADC包含與SG3932軛合的如本文所述之抗體或其抗原結合片段。連接子-細胞毒性劑分子SG3932、SG4010、SG4057和SG4052在本文別處描述。

套組

【0301】 在一個方面，提供了一種套組，其包含如本文所述之ADC和如本文所述之PARP1抑制劑。在一個方面，提供了一種套組，其包含如本文所述之ADC和如本文所述之ATR抑制劑。進一步涵蓋所述套組在本揭露方法中之用途。

【0302】 在一些方面，本揭露提供了一種套組，其包含：A) 抗體-藥物軛合物 (ADC)，該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

【0303】 在一些方面，本揭露提供了一種套組，其包含：A) 抗體-藥物軛合物 (ADC)，該抗體-藥物軛合物包含：i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、

SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1 (HCDR1)、重鏈CDR2 (HCDR2)、重鏈CDR3 (HCDR3)、輕鏈CDR1 (LCDR1)、輕鏈CDR2 (LCDR2)和輕鏈CDR3 (LCDR3)，或其功能變體；b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；ii. 可切割連接子；和iii. 細胞毒性劑；以及B) AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

【0304】 在本文提供的套組的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何抗體或其抗原結合片段。在本文提供的組合的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何連接子。在本文提供的組合的一些方面，ADC可以具有如本文所述之任何細胞毒性劑。

【0305】 在本文提供的套組的一些方面，ADC包含與SG3932、SG4010、SG4057、SG4052、或其組合軛合的如本文所述之抗體或其抗原結合片段。在本文提供的組合的一些方面，ADC包含與SG3932軛合的如本文所述之抗體或其抗原結合片段。連接子-細胞毒性劑分子SG3932、SG4010、SG4057和SG4052在本文別處描述。

【0306】 在一些方面，套組包含如本文所述之分離的（例如，純化的）抗原或抗體結合片段。在一些方面，套組包含如本文所述之分離的（例如，純化的）ADC。在一些方面，套組包含一或多個容器。套組可單獨提供抗原或抗體結合片段以及連接子和/或細胞毒性劑（例如，藥劑未與該抗原或抗體結合片段軛合，而是呈適合與其軛合的形式）；視需要地，其中該套組進一步提供了用於將該藥劑與該抗原或抗體結合片段軛合的說明書和/或試劑。在一些方面，套組包含向受試者投與ADC和PARP1抑制劑的組合所必需和/或足以向受試者投與ADC和PARP1抑制劑的組合的所有組分。在一些方面，套組包含向受試者投與ADC和PARP1抑制劑的組合所必需和/或足以向受試者投與ADC和PARP1抑制劑的組合的所有說明。

實例

【0307】 現在將藉由參考以下非限制性實例來進一步解釋本文揭露的組合療法。

實例1 - 使用經工程化以表現B7-H4的DLD-1-BRCA WT細胞的細胞毒性測定

【0308】 為了確定組合的B7-H4-TOP1i ADC（E02-GL-SG3932）和PARP1選擇性抑制劑（AZD5305）療法殺滅表現B7-H4的DLD-1-BRCA野生型（WT）細胞的功效，進行了細胞毒性測定。將經工程化以表現B7-H4的DLD-1-BRCA WT細胞（Horizon Discovery公司）在含有10%熱滅活的FBS的RPMI培養基中以1,000個細胞/孔的接種密度鋪板在96孔板中。第二天，將細胞用濃度增加的E02-GL-SG3932、同種型匹配的對照ADC（0.003052-200 nM）或AZD5305（0.4-10 μ M）單獨或組合處理。處理後將細胞孵育7天，並使用CellTiter-Glo測定（普洛麥格公司（Promega））測量細胞活力，該測定基於存在的三磷酸腺苷（ATP）的量對細胞活力進行量化。結果表明，與以下的其他處理相比，在每個增加的濃度下，

E02-GL-SG3932和AZD5305的組合處理以更快的速率殺滅更多表現B7-H4的WT細胞：單獨E02-GL-SG3932、單獨AZD5305、同種型匹配的對照ADC以及同種型匹配的對照ADC和AZD5305（圖1）。

【0309】 Bliss協同模型用於評估AZD5305與E02-GL-SG3932 ADC組合的雙藥組合效應和藥理學協同（Bliss評分 > 0）或拮抗（Bliss評分 < 0）響應，使用Combeneft軟體（英國劍橋大學癌症研究所（Cancer Research UK Cambridge Institute））確定。Veroli等人 *Bioinformatics*. [生物資訊學] 2016年9月15日; 32(18): 2866–2868。如圖2所示，組合處理中增加的劑量導致Bliss能量評分大於10（藍色），這表明在增加的劑量下在E02-GL-SG3932與AZD5305之間的治療協同。

實例2 - 使用經工程化以表現B7-H4的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞的細胞毒性測定

【0310】 經工程化以表現B7-H4的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞用於評估E02-GL-SG3932和AZD5305的組合處理在殺滅靶細胞中的功效。DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞缺乏BRCA2基因，該基因為製造充當腫瘤抑制因子的蛋白質提供指示。將經工程化以表現B7-H4的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞（Horizon Discovery公司）在含有10%熱滅活的FBS的RPMI培養基中以1,000個細胞/孔的接種密度鋪板在96孔板中。第二天，將細胞用濃度增加的E02-GL-SG3932、同種型匹配的對照ADC（0.0001-6.7 nM）或AZD5305（0.04-1 nM）單獨或組合處理。處理後將細胞孵育7天，並使用CellTiter-Glo測定（普洛麥格公司）測量細胞活力。如圖3所示，與單獨E02-GL-SG3932、單獨AZD5305、同種型匹配的對照ADC、以及同種型匹配的對照ADC和AZD5305的其他處理相比，1 nM組合處理以更快的速率殺滅更多表現B7-H4的DLD-1-XMAN-BRCA2-/-細胞。

【0311】 Bliss協同模型用於評估AZD5305與E02-GL-SG3932 ADC組合的雙藥組合效應和藥理學協同（Bliss評分 > 0）或拮抗（Bliss評分 < 0）響應，使用

Combeneft軟體（英國劍橋大學癌症研究所）確定。如圖4所示，E02-GL-SG3932（0.02 nM）與AZD5305（0.04 nM、0.2 nM和1 nM）的組合劑量導致Bliss能量評分大於10（藍色），這表明在E02-GL-SG3932與AZD5305之間的治療協同。

實例3 - 使用經工程化以表現B7-H4的MX-1細胞的細胞毒性測定

【0312】 從乳癌組織的MX-1腫瘤異種移植模型建立為體外培養物的MX-1細胞用於評估E02-GL-SG3932和AZD5305組合處理殺滅靶細胞的功效。將MX-1細胞在含有10%熱滅活的FBS的DMEM培養基中以1,500個細胞/孔的接種密度鋪板在96孔板中。第二天，將細胞用濃度增加的E02-GL-SG3932、同種型匹配的對照ADC（0.001-400 nM）或AZD5305（0.2或1 nM）單獨或組合處理。處理後將細胞孵育7天，並使用CellTiter-Glo測定（普洛麥格公司）測量細胞活力。圖5示出了與單獨E02-GL-SG3932、單獨AZD5305、同種型匹配的對照ADC、以及同種型匹配的對照ADC和AZD5305的其他處理相比，在0.2 nM和1 nM濃度下，E02-GL-SG3932和AZD5305的組合處理殺滅更大的量的MX-1細胞的能力。

【0313】 Bliss協同模型用於評估AZD5305與E02-GL-SG3932 ADC組合的雙藥組合效應和藥理學協同（Bliss評分 > 0）或拮抗（Bliss評分 < 0）響應，使用Combeneft軟體（英國劍橋大學癌症研究所）確定。圖6示出了E02-GL-SG3932（0.128-3.2 nM和400 nM）與AZD5305（1 nM）的組合劑量導致Bliss能量評分 ≤ 16且大於10（藍色），這表明在該等組合中E02-GL-SG3932與AZD5305之間的治療協同。

實例4 - MDA-MB-468 乳癌異種移植模型

【0314】 進行體內實驗以測量E02-GL-SG3932和AZD5305治療在具有人雌激素非依賴性MDA-MB-468乳癌異種移植植物的小鼠中的抗腫瘤功效。將MDA-MB-468細胞以 5×10^6 個/小鼠注射到雌性CB-17 SCID小鼠的乳腺脂肪墊中。當腫瘤達到150-200 mm³的平均值時，活化同種型ADC、E02-GL-SG3932、AZD5305

或組合的給藥。同種型對照ADC和E02-GL-SG3932僅在第1天以單次IV尾靜脈注射方式給藥，對於組合研究，該注射之後每天一次口服給藥AZD5305，持續28天。在研究期間每週兩次記錄腫瘤和體重測量值。在用媒介物（對照）、單獨AZD5305（0.1 mg/kg和1 mg/kg）、同種型匹配的對照ADC（0.5 mg/kg）、同種型匹配的對照ADC和AZD5305（1 mg/kg）以及單獨E02-GL-SG3932（0.1 mg/kg和1 mg/kg）治療的小鼠中，隨時間測量的腫瘤大小增加或維持不變，這表明該等治療方法在體內幾乎沒有抗腫瘤活性（圖7）。

【0315】 E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）和AZD5305（0.1 mg/kg）、以及E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）和AZD5305（1 mg/kg）治療展示出高抗腫瘤活性。如圖8所示，E02-GL-SG3932和AZD5305的組合治療在小鼠中有效抑制大約67%的腫瘤的生長。圖9中示出了小鼠中各種治療組合的功効的進一步比較分析。在用E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）和AZD5305（0.1 mg/kg）、以及E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）和AZD5305（1 mg/kg）治療的小鼠中，平均腫瘤體積顯著小於其他治療方法的平均腫瘤體積。

實例5 - MDA-MB-468 乳癌異種移植模型

【0316】 進行體內實驗以測量E02-GL-SG3932和AZD6738治療在具有人雌激素非依賴性MDA-MB-468乳癌異種移植植物的小鼠中的抗腫瘤功効。將MDA-MB-468細胞以 5×10^6 個/小鼠注射到雌性CB-17 SCID小鼠的乳腺脂肪墊中。同種型對照ADC和E02-GL-SG3932僅在第1天以單次IV尾靜脈注射方式給藥，對於組合研究，該注射之後每天兩次（BID）口服給藥AZD6738，持續14天。在研究期間每週兩次記錄腫瘤和體重測量值。圖10中示出了在未治療（對照），以及用單獨AZD6738（25 mg/kg）、同種型匹配的對照ADC（0.5 mg/kg）、單獨E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）、以及E02-GL-SG3932（0.5 mg/kg）和AZD6738（25 mg/kg）治療的小鼠中隨時間測量的腫瘤。

【0317】如圖10所示，E02-GL-SG3932和AZD6738的組合治療在小鼠中有效進一步抑制腫瘤的生長。用E02-GL-SG3932(0.5 mg/kg)和AZD6738(25 mg/kg)治療的小鼠中，平均腫瘤體積顯著小於其他治療方法的平均腫瘤體積。

實例6 - 針對B7-H4的抗體-藥物軛合物與PARP1選擇性抑制劑的組合的臨床前評估

【0318】本研究在臨床前模型中評價了E02-GL-SG3932（一種針對B7-H4的抗體-藥物軛合物（ADC），具有新穎的拓撲異構酶I抑制劑（TOP1i）有效負載）與聚ADP核糖聚合酶1（PARP1）選擇性抑制劑AZD5305的組合的活性。對B7-H4表現率進行了綜合分析，並對人腫瘤中的瘤內異質性進行了評估。將下一代PARP1選擇性抑制劑AZD5305添加到E02-GL-SG3932治療中使低表現B7-H4的PDX腫瘤（包括代表對PARP抑制具有抗性的後天性或內在機制的同源成熟模型）敏化。該等發現支持抗B7H4 ADC和PARP抑制劑的組合的實施，即使是在已經用PARP抑制劑治療的受試者中和對PARP抑制劑治療具有抗性的受試者中。

材料與方法

【0319】 抗體

【0320】在VelocImmune V2小鼠中藉由使用SKBR3細胞和化學軛合至鑰孔蟲血藍蛋白的小鼠B7-H4細胞外結構域交替免疫而生成靶向人B7-H4的抗體。基於對人和石蟹獼猴B7-H4的特異性和交叉反應性選擇先導抗體，並將抗體框架突變為最接近的人種系。

【0321】 細胞系

【0322】HT29和MDA-MB-468細胞分別獲自德國微生物菌種保藏中心（Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, GmbH）（德國布倫瑞克（Braunschweig））和美國典型培養物保藏中心（American Type Culture

Collection) (美國馬里蘭州羅克維爾市 (Rockville, MD))，並在含有10%熱滅活的胎牛血清 (FBS) 的RPMI 1640培養基 (賽默飛世爾科技公司，美國麻塞諸塞州沃爾珊 (Waltham, MA)) 中培養。MX-1細胞獲自美國國家癌症研究所 (美國馬里蘭州貝什斯達)，並在含有10% FBS和2 mM L-麩醯胺的杜爾貝科 (Dulbecco) 改良必需/F12培養基 (賽默飛世爾科技公司) 中培養。穩定表現人B7-H4的HT29選殖細胞系 (HT29-huB7-H4) 藉由使用用pPACK H1 HIV Lentivector包裝套組 (System Biosciences公司，美國加利福尼亞州帕洛阿爾托 (Palo Alto, CA)) 製備的慢病毒表現載體生成，隨後進行轉導、遺傳黴素的選擇，並藉由使用抗B7-H4-PE抗體 (US Biological公司，美國麻塞諸塞州賽勒姆 (Salem, MA)) 直接染色進行螢光活化細胞分選來分離。所有細胞系均在37°C的溫度下在5% CO₂的潮濕氣氛中培養，藉由短串聯重複DNA分析 (IDEXX生物研究實驗室 (IDEXX BioResearch Laboratories)，美國密蘇里州哥倫比亞 (Columbia, MO)) 進行驗證，並藉由聚合酶鏈反應和MycoSEQ黴漿菌 (*Mycoplasma*) 檢測套組 (賽默飛世爾科技公司) 發現其為黴漿菌陰性。

【0323】 免疫組織化學

【0324】 在4- μ m福馬林固定的、石蠟包埋的腫瘤或組織切片上使用自動化Leica Bond RX IHC染色平臺 (徠卡生物系統公司 (Leica Biosystems)，德國努斯洛赫 (Nussloch)) 進行B7-H4的免疫組織化學 (IHC) 檢測。將人正常和腫瘤組織切片用抗人B7-H4小鼠免疫球蛋白G1 (IgG1) (殖株ZY0EYT-D11; 阿斯利康公司 (AstraZeneca)，英國劍橋) 染色，並將來自患者來源腫瘤異種移植物 (PDX) 的腫瘤組織切片用抗人B7-H4兔IgG1染色。使用一系列已知的表現B7-H4的細胞系、B7-H4轉染的細胞系 (HT29-huB7H4) 和人乳腺腫瘤組織 (MX-1和MDA-MB-468) 對兩種抗體在IHC中的使用進行徹底驗證以確保特異性和敏感性 (表1)。B7-H4陰性HT29細胞用作陰性對照。從相同的細胞製備福馬林固定

的、石蠟包埋的細胞團塊，用於藉由IHC對B7-H4表現進行正交分析。蓋上蓋玻片並裝好後，用Leica Aperio Scanscope AT2載玻片掃描器掃描載玻片，然後由病理學家進行審查和評分。藉由定量流動式細胞分析術使用來自Bangs實驗室 (Bangs Laboratories) (費希爾公司 (Fisher)，美國印第安那州 (IN)) 的Quantum Simply Cellular套組測量抗體結合能力 (B7-H4受體密度的測量值)。

[表1] - 不同細胞類型中的B7H4表現

細胞系	B7-H4受體密度	B7-H4 IHC表現
MX-1	903,249	+++
HT29-huB7H4	538,257	+++
OvCAR4	357,257	+++
OAW28	353,432	++
SKBR3	292,103	++
MDA-MB-468	170,669	+ / ++
HCC1569	46,557	+ / ++
HT29	101	-

【0325】 ADC的製備

【0326】 將各種TOP1i彈頭藉由帶有或不帶有PEG₈間隔子的val-ala (VA) 或Gly-Gly-Phe-Gly (GGFG) 肽連接子與抗體中的天然半胱胺酸共價結合，從而產生藥物抗體比 (DAR) 大約為8的四種不同的ADC：SG3932、SG4057、SG4010和SG4052。該等ADC的製備也在WO 2022053650中進行了描述，其特此藉由引用以其全文併入。藉由使用同種型匹配的抗體以相同的方式合成DAR相當的非靶向同種型對照ADC (Iso-ADC)。E02-GL-SG3932抗體藥物軛合物為E02-GL抗體與SG3932彈頭軛合。

【0327】 向在含有PBS和1 mM乙二胺四乙酸並且最終抗體濃度為10 mg/mL的還原緩衝液中的E02-GL抗體（3.6 g，24.0微莫耳）中添加100 mM TCEP[三(2-羧乙基)膦]的PBS溶液（12.5莫耳當量/抗體，0.3 mmol）。使還原混合物在定軌振盪器中於37°C下輕微（60 rpm）振盪下加熱2小時（或直到藉由超高效液相層析[UPLC]觀察到完全還原）。將還原的抗體從孵育中移除並允許其冷卻至室溫。向該混合物中添加作為二甲亞砜(DMSO)溶液的SG3932、SG4057、SG4010或SG4052連接子-有效負載（11–14莫耳當量/抗體，26.4–33.6微莫耳），最終DMSO濃度為10%（v/v）。將溶液在25°C下振盪1小時，然後用*N*-乙醯半胱胺酸（作為100 mM儲備溶液，與有效負載相比過量5倍）淬滅軛合。使用表面積為375 cm²的mPES、MidiKros 30-kDa纖維過濾器經由切向流過濾單元將過量的游離藥物去除到含有30 mM組胺酸、30 mM精胺酸的緩衝液（pH 6.8）中。使用純軛合物藉由UPLC-RP監測游離藥物去除的程度。完全去除游離藥物（11-16 DV）後，將抗體-藥物軛合物（ADC）配製到20 mM組胺酸、240 mM蔗糖（pH 6.0）（5 DV）中，並在無菌氣氛下用0.22 μm過濾器過濾所得ADC。藥物抗體比(DAR)藉由UPLC-RP用還原軛合物計算，並藉由UPLC-粒徑篩析層析（SEC）用純軛合物測量單體純度。

【0328】 *體內功效研究*

【0329】 所有動物實驗均在實驗室動物護理評估和認證協會（Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care）認證的設施中依據阿斯利康公司的機構動物護理和使用委員會（Institutional Animal Care and Use Committee）的指南和適當的動物研究批准進行。藉由在雌性CB-17小鼠（恩維格公司（Envigo），美國馬里蘭州弗雷德里克（Frederick））的右乳腺脂肪墊（MX-1，MDA-MB-468）或左脅腹（HT29，HT29-huB7-H4）中皮下植入在50%基質膠（康寧公司（Corning），美國紐約州康寧市）中的細胞建立了細胞系異種移植

模型。當腫瘤體積達到150-200 mm³時，將小鼠隨機分組並給予媒介物對照（20 mM組胺酸，pH 6；240 mM蔗糖；0.02% PS-80）或ADC的單次靜脈內（IV）注射。每週一次或兩次確定體重和腫瘤測量值，並使用以下公式計算腫瘤體積

$$\text{【0330】 腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = \frac{[\text{長度(mm)} \times \text{寬度(mm)}^2]}{2}。$$

【0331】 藉由將腫瘤碎片皮下植入無胸腺裸鼠（恩維格公司，法國裡永（Riom））的脅腹建立了人TNBC的PDX模型，並在Xentech公司（法國埃夫裡（Evry））進行了測試。將動物按腫瘤體積進行匹配，然後將媒介物對照或ADC作為單次IV注射投與。使用時，將PARP1選擇性抑制劑AZD5305（阿斯利康公司）配製在水/HCl（pH 3.5-4）中，並藉由以10 mL/kg的最終劑量體積口服灌胃投與，每天一次，持續28天。在最後一天確定抗腫瘤活性，此時未處理的對照組中的所有小鼠都留在研究中。如果治療組中的最終腫瘤體積（ETV）小於初始腫瘤體積（ITV），則藉由使用以下公式從組平均值計算較基線的抗腫瘤響應

$$\text{【0332】 } \left[\frac{(\text{ETV} - \text{ITV})}{\text{ITV}} \right] \times 100。$$

【0333】 否則，將抗腫瘤響應表示為治療組中的腫瘤體積相對於未治療對照組中的腫瘤體積變化的百分比，藉由以下公式計算：

$$\text{【0334】 } 100 - \left\{ 1 - \left[\frac{(\text{ETV} - \text{ITV})_{\text{治療}}}{(\text{ETV} - \text{ITV})_{\text{未治療}}} \right] \times 100 \right\}。$$

【0335】 對於藥效學和藥物動力學研究，對具有HT29或HT29-huB7-H4腫瘤（250-300 mm³）的小鼠投與媒介物對照或ADC的單次IV注射。在指示的時間點採集血漿和腫瘤樣本，將腫瘤的一部分固定在福馬林中並包埋到石蠟塊中用於IHC分析，並將剩餘部分快速冷凍用於藉由液相層析-質譜法分析總單株抗體、ADC和游離彈頭。

【0336】 統計分析

【0337】數據呈現為平均值 ± 標準差或平均值 ± 平均值的標準誤差。為了評價PDX模型中響應相比於無響應的關聯，在R統計程式設計環境（版本4.1）中進行了用於組比較的Wilcoxon檢驗。認為 $P < 0.05$ 具有統計學顯著性。

【0338】腫瘤組織中的B7-H4表現和表現率

【0339】B7-H4在幾種腫瘤類型中表現，並且在子宮內膜癌（94%）、膽管癌（89%）、乳癌（HER2⁺ 78%、TNBC 74%、ER⁺ 74%）和卵巢癌（77%）中的表現率最高（圖11A、11B）。相比之下，B7-H4在有限數量的正常人組織（如輸卵管、肺、乳腺和前列腺）中檢測到，並且通常在樣本中 < 10%的總細胞中發現，限於導管或管狀上皮，並且主要位於頂端腔膜上（表2）。

【0340】為了瞭解單個腫瘤內的B7-H4瘤內異質性（影響ADC活性的關鍵因素），對分開採集的TNBC的組織學注釋樣本（ $n = 196$ ）進行染色，並利用基於深度學習的圖像分析演算法進行數位化分析以檢測並分隔單個腫瘤上皮細胞並對每個細胞的膜上的B7-H4表現水平進行量化。該方法允許在每個細胞的基礎上研究B7-H4表現的分佈，示出整個佇列中每個患者樣本中之一系列異質B7-H4表現（圖11C）。B7-H4表現與表現的異質性為弱相關（ $r = -0.84$ ， $P < 0.01$ ）。

[表2]- 人正常組織中的B7-H4表現

組織 ^a	B7-H4 IHC 染色的供體 數量/總數	有B7-H4 ⁺ 染色的組織 的相對比例	強度	細胞定 位	詳情
乳腺	6/6	< 10%	+ / +++	腔m	導管上皮細胞
附睪	3/3	< 5%	++	腔m	導管中的腔膜
輸卵 管	3/3	< 30%	++ / +++	腔m	導管上皮染色

組織 ^a	B7-H4 IHC 染色的供體 數量/總數	有B7-H4 ⁺ 染色的組織 的相對比例	強度	細胞定 位	詳情
腎	11/11	< 5%	++/+++	腔m > c	腔膜和偶見小管中之一 些細胞質染色
肝	2/3	1%	+ /+++	腔m	偶見小膽管的腔膜
肺-支 氣管	7/7	< 20%	++/+++	腔m > c	支氣管上皮中的基底細 胞和來自支氣管腺的偶 見導管上皮
食道	1/3	1%	+	腔m	黏膜下腺中偶見上皮細 胞的基底外側膜
卵巢	3/6	1%	+ /+++	c > m	顯示顆粒細胞的單個成 熟卵母細胞
胰臟	8/8	< 5%	+ /+++	腔m	泡心細胞的腔膜和細胞 質，以及間管的腔染色
垂體	3/3	< 5%	++/+++	m > c	中間部細胞中的偶見的 定位細胞，其顯示在毛 囊和顱頰裂（Rathke's Cleft）上皮細胞中的膠 體的染色
前列 腺	3/3	< 10%	++/+++	m > c	一些導管中的基底上皮 細胞
精腺	3/3	< 10%	++/+++	腔m	幾個導管上皮細胞

組織 ^a	B7-H4 IHC 染色的供體 數量/總數	有B7-H4 ⁺ 染色的組織 的相對比例	強度	細胞定 位	詳情
皮膚	15/16	< 5%	++/+++	腔m	偶見汗腺導管上皮膜、 毛囊上皮膜
輸尿管	3/3	< 5%	+ / ++	m > c	一些基底尿路上皮細胞 中的細胞質染色
膀胱	8/8	< 10%	++/+++	腔m > c	尿路上皮細胞的頂端

*E02-GL-SG3932*與下一代PARP1選擇性抑制劑AZD5305的組合

【0341】 PARP1藉由增強TOP1切割複合物的切除和修復限制了TOP1i的細胞毒性。因此，將E02-GL-SG3932與下一代PARP1選擇性抑制劑AZD5305的組合在HRP PDX模型的集合（包括BRCA WT腫瘤和代表PARP後抗性機制的模型）中進行了測試。在B7-H4高表現的BRCA WT HBCx-39模型中，AZD5305使腫瘤對1.25 mg/kg E02-GL-SG3932的單次、次優劑量敏感，最終五隻小鼠中有五隻腫瘤消退，相比之下，在E02-GL-SG3932單一療法組中觀察到24.5% TGI（圖12A）。用更高劑量（3.5 mg/kg）的E02-GL-SG3932也觀察到組合治療的更大活性，相對於E02-GL-SG3932單一療法的響應持續時間延長了響應持續時間（圖12B）。在其他B7-H4高表現的模型中獲得了類似的結果，該等模型包括BRCA1突變型HBCx-24模型（圖12C）（其中PARPi抗性可能是藉由BRCA1啟動子甲基化驅動的）以及HBCx-11模型（圖12D），其為BRCA1亞效等位基因的並對PARPi具有抗性。在HBCx-39和HBCx-11中觀察到的組合益處很有趣，因為該等模型不僅代表BRCA WT（HBCx-39）或PARPi抗性情況（HBCx-11），而且亦為SLFN11陰性的。因為SLFN11損失係提出的TOP1i和PARPi兩者的抗性生物標誌物，所以在該等模型中觀察到的穩健組合活性係出乎意料的。同樣令人驚訝的是，組合益處

延伸至HBCx-8，該模型具有非常低的B7-H4表現並且是對PARPi具有抗性的BRCA1突變型HRP模型（圖12E）。在該模型中，1.25 mg/kg E02-GL-SG3932的單次劑量提供了適度的抗腫瘤活性（32.9% TGI），而與AZD5305的組合在五隻小鼠中的五隻中提供了腫瘤消退。在B7-H4低表現的BRCA WT模型HBCx-2（圖12F）中觀察到類似的組合益處，因為隨著ADC劑量的增加觀察到活性改善。

【0342】 DNA損傷響應通路的藥理學抑制係最大化對TOP1i-ADC的響應並提供更大的抗腫瘤活性的有吸引力的方法。該研究評價了E02-GL-SG3932和AZD5305的組合，AZD5305係一種高效的PARP1選擇性抑制劑，與非選擇性PARPi相比，在臨床前模型中展現出降低的血液學毒性。E02-GL-SG3932和AZD5305的組合提供了比單一療法更大的抗腫瘤活性，即使在B7-H4低表現的模型中也實現更大的腫瘤消退或改善的響應持續時間。在代表PARPi抗性機制的HRP BRCA1 WT或BRCA1突變型模型中使用低、次優劑量的E02-GL-SG3932觀察到該組合益處。該等發現表明，該組合在具有PARPi抗性的情況中可為有效的，並且不需要達到最大ADC活性即可利用該機制。

序列

識別符	序列
ZY0EPQ-E02 ; CHDR1	SEQ ID NO: 1 : GYYWN
ZY0EPQ-E02 ; CHDR2	SEQ ID NO: 2 : EINHSGSTNYNPSLKS
ZY0EPQ-E02 ; CHDR3	SEQ ID NO: 3 : NLYNWNLDS
ZY0EPQ-E02 ; CLDR1	SEQ ID NO: 4 : RASQGIRNDLG
ZY0EPQ-E02 ; CLDR2	SEQ ID NO: 5 : VASSLQS
ZY0EPQ-E02 ; CLDR3	SEQ ID NO: 6 : LQHNSYPRT
ZY0EQD-E02 ; CHDR1	SEQ ID NO: 7 : GYYWN

ZY0EQD-E02 ; CHDR2	SEQ ID NO: 8 : EINHSGSTSYNPSLKS
ZY0EQD-E02 ; CHDR3	SEQ ID NO: 9 : VLYNWNVDS
ZY0EQD-E02 ; CLDR1	SEQ ID NO: 10 : RASQDIRNDVG
ZY0EQD-E02 ; CLDR2	SEQ ID NO: 11 : AASRLQS
ZY0EQD-E02 ; CLDR3	SEQ ID NO: 12 : LQHNSYPRT
ZY0EOB-F05 ; CHDR1	SEQ ID NO: 13 : SGGYYWS
ZY0EOB-F05 ; CHDR2	SEQ ID NO: 14 : NIYYSGSTYYNPSLKS
ZY0EOB-F05 ; CHDR3	SEQ ID NO: 15 : EKALATVTPSGYENYYTVDV
ZY0EOB-F05 ; CLDR1	SEQ ID NO: 16 : WASQGISSYLA
ZY0EOB-F05 ; CLDR2	SEQ ID NO: 17 : AASTLQS
ZY0EOB-F05 ; CLDR3	SEQ ID NO: 18 : QHLNSYPLT
ZY0EO5-E07 ; CHDR1	SEQ ID NO: 19 : SGGYYWS
ZY0EO5-E07 ; CHDR2	SEQ ID NO: 20 : NIYYSGSTYYNPSLKS
ZY0EO5-E07 ; CHDR3	SEQ ID NO: 21 : EKALASVIPSGYENYYVVDV
ZY0EO5-E07 ; CLDR1	SEQ ID NO: 22 : WASQGIAGYLA
ZY0EO5-E07 ; CLDR2	SEQ ID NO: 23 : AASTLQS
ZY0EO5-E07 ; CLDR3	SEQ ID NO: 24 : QHLNSYPLT
ZY0EP0-C07 ; CHDR1	SEQ ID NO: 25 : DYYMS
ZY0EP0-C07 ; CHDR2	SEQ ID NO: 26 : YISSSGSTIYYTDSVKG
ZY0EP0-C07 ; CHDR3	SEQ ID NO: 27 : DGVGFDY
ZY0EP0-C07 ; CLDR1	SEQ ID NO: 28 : RASQSVSSSYLA
ZY0EP0-C07 ; CLDR2	SEQ ID NO: 29 : AASSRAT
ZY0EP0-C07 ; CLDR3	SEQ ID NO: 30 : QQYGSSPLYT

SEQ ID NO: 31 (ZY0EPQ-E02, 可變重鏈)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTILVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNLYNWNLDSWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 32 (ZY0EPQ-E02, 可變輕鏈)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGRAPKRLIYVASSLQSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 33 (ZY0EQD-E02, 可變重鏈, 例如種系化前)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 34 (ZY0EQD-E02, 可變輕鏈)

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNDVWYQQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 35 (ZY0EOB-F05, 可變重鏈)

QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSDGSISSGGYYWSWIRQHHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLNVTAAADTAVYYCATEKALATVTPSGYENYYTVDVWGQGTTVT
VSS

SEQ ID NO: 36 (ZY0EOB-F05, 可變輕鏈)

DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCWASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSG
S GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 37 (ZY0EO5-E07, 可變重鏈)

QVQLQESGPGLVKPSQTLTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREKALASVIPSGYENYYVVDVWGQGTTVT
VSS

SEQ ID NO: 38 (ZY0EO5-E07, 可變輕鏈)

DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCWASQGIAGYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSG
S GSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 39 : (ZY0EP0-C07, 可變重鏈)

QVQLVESGGVLVKGPSLRSLSCAASGFTLSDYYMSWIRQAPGMGLEWVSYISSSGSTIYYTDS
VKGRFTISRDSAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGVGFDYWGQGTLLTVSS

SEQ ID NO: 40 (ZY0EP0-C07, 可變輕鏈)

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQSPRLLIYAASSRATGIPDRFS
GSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLYTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 41 (Maia重鏈恒定區，半胱胺酸插入帶底線)：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 42 (輕鏈恒定區)

RTVAAPSVEFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 43 (ZY0EQD-E02，可變重鏈，例如種系化前，例如SEQ ID NO:

33/ SEQ ID NO: 45的變體)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGRGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTISIDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 44 (ZY0EQD-E02，輕鏈)：

DIQMTQSPSSLSASVGRVITCRASQDIRNDVGVYQQKPGKAPKRLIYAASRLQSGVPSRFS
GSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVEFIFPPSDEQLKS
GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 45 (EQD-E02_GL，可變重鏈，GL = 種系化的)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 46 (EQD-E02-GLY，可變重鏈，GLY = 具有Y取代的種系化的)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE|YHSGSTSYNPS
LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 47 (EQD-E02-GLQ，可變重鏈，GLQ = 具有Q取代的種系化的)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE|QHSGSTSYNPS
LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 48 (E02-GL-Maia-重鏈，半胱胺酸插入帶底線)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
 LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTVTVSSASTKGPSV
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

SEQ ID NO: 49 (E02-GLY-Maia-重鏈, GLY = 具有Y取代的種系化的)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE|YHSGSTSYNPS
 LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTVTVSSASTKGPSV
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

SEQ ID NO: 50 (E02-GLQ-Maia-重鏈, GLQ = 具有Q取代的種系化的)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE|QHSGSTSYNPS
 LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTVTVSSASTKGPSV
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

SEQ ID NO: 51 (E02-GL-WT-重鏈)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
 LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTVTVSSASTKGPSV
 FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV
 PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
 MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
 AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
 KSLSLSPGK

SEQ ID NO: 52 (重鏈恒定區)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
 SLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLF
 PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL
 TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEA
 LHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 53 (人B7H4核酸序列，包括5'和3' UTR)

GCCACCatggttccctggggcagatcctcttctggagcataattagcatcatcattattctggtggagcaattgcactcatcattgg
 ctttggatctcagggagacactccatcacagtcactactgtcgccctcagctgggaacaltggggaggatggaatcctgagctgcacttt
 gaacctgacatcaaactttctgatalcgtgalacaatggctgaaggaagggttttaggcttggtccatgagttcaaagaaggcaaaga
 tgagctgctggagcaggatgaaatgttcagaggccggacagcagtggttctgatcaagtgatagttggcaatgacctcttggcgtga
 aaaacgtgcaactcacagatgctggcacctacaaalgltalcatcactctaaaggcaaggggaatgtaaccttgagtataaaac
 tggagccttcagcatgccggaagtgaatgtggactataatgccagctcagagacctgctgggtgtaggctccccgatggtccccag
 cccacagtggctgggcatcccaagttgaccagggagccaactctcggaagtctccaataccagctttgagctgaactctgagaatgt
 gacctgaagggtgtgtctgtctacaalgttacgatacaacaacacalactcctgtatgaltgaaaatgacattgccaaagcaacag
 gggatatacaaagtgacagaatcggagatcaaaaggcggagtcacctacagctgctaaactcaaaggctctctgtgtctctctctct
 tgccatcagctgggcactctgcctctcagccctacctgatgctaaaaTAATAA

SEQ ID NO: 54 (人B7H4核酸序列，編碼序列)

atggcttccctggggcagatcctcttctggagcataatlagcatcatcattattctggtggagcaattgcactcatcattggcttggatctc
 agggagacactccatcacagtcactactgtcgccctcagctgggaacaltggggaggatggaatcctgagctgcactttgaacctgac
 atcaaactttctgatalcgtgalacaatggctgaaggaagggttttaggcttggtccatgagttcaaagaaggcaaagatgagctgtcg
 gagcaggatgaaatgttcagaggccggacagcagtggttctgatcaagtgatagttggcaatgacctcttggcgtgaaaaactgctc
 aactcacagatgctggcacctacaaatgtalcatcactctaaaggcaaggggaatgtaaccttgagtataaaaactggagccttc
 agcatgccggaagtgaatgtggactataatgccagctcagagacctgctgggtgtaggctccccgatggtccccagccccagctg
 gctgggcatcccaagttgaccagggagccaactctcggaagtctccaataccagctttgagctgaactctgagaatgtgacctga
 aggtgtgtctgtctacaalgttacgatacaacaacacalactcctgtatgaltgaaaatgacattgccaaagcaacaggggatataca
 aagtgacagaatcggagatcaaaaggcggagtcacctacagctgctaaactcaaaggctctctgtgtgtctctctctcttgccatcag
 ctgggcactctgcctctcagccctacctgatgctaaaa

SEQ ID NO: 55 (人B7H4多肽序列；UniProt登錄號：Q7Z7D3)

MASLGQILFWSIISIIIIILAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDIKLSDIVIQWL
 KEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASLRLKNVQLTDAGTYKCYIITSK
 GKGNANLEYKTGAFSMPEVNVVDYNASSETLRCEAPRWFQPTVWASQVDQGANFSEVSNT
 SFELNSENVTMKVVSVLYNVTINNTYSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNSKASLCVS
 SFFAISWALLPLSPYLMLK

【符號說明】

【0343】 無

【生物材料寄存】

【0344】 無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C254060SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
07">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>WO</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>B7H4-101-WO-PCT</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>U. S. 63/310,967</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-02-16</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">英商梅迪繆思有限公司(MedImmune,
Limited)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>MedImmune, Limited</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">克里斯塔 琳恩 金尼爾(Krista Lynne
KINNEER)</InventorName>
  <InventorNameLatin>Krista Lynne KINNEER</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION THERAPIES FOR TREATMENT OF CANCER
WITH THERAPEUTIC BINDING MOLECULES</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="zh">用治療性結合分子治療癌症的組合療法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>55</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_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>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYWYWN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EINHSGSTNYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <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="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NLYNWNLDS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>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="q8">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQIRNDLG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VASSLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <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="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LQHNSYPRT</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYWYWN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q16">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EINHSGSTSYNPSLKS</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VLYNWNVDS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <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="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQDIRNDVG</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASRLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```

```
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q24">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>LQHNSYPRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <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="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>SGGYYS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NIYYSGSTYYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <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="q30">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EKALATVTPSGYENYYTVDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <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="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WASQGISSYLA</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AASTLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q36">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QHLNSYPLT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <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="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGGYYS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIYYSGSTYYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <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="q42">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EKALASVIPSGYENYYVVDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 22" >
  <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="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WASQGIAGYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <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="q46">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASTLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <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="q48">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHLNSYPLT</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>
          <INSDQualifier id=" q50" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYYSMS</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISSSGSTIYYTDSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <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="q54">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DGVGFDY</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <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="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASQSVSSSYLA</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASSRAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <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="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYGSSPLYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">

```

```

<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="q62">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKS RVTILVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARNLYNWNLDSWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q64">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQIRNDLGWYQQKPGRAPKRLIYVASSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <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="q66">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTIVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q68">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQDIRNDVGWYQQKPKGAPKRLIYAASRLQSGVPSRF
  SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</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="q70">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYN
PSLKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCATEKALATVTPSGYENYYTVDVWVGQTTVTVSS</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRTVITCWASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</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>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGNIYYSGSTYYN
    PSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREKALASVIPSGYENYYVVDVWVGQTTVTVSS</INSDSeq_se
    quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q76">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGRVTITCWASQGIAGYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHLNSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <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="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGLVVKPGGSLRLSCAASGFTLSDYYMSWIRQAPGMGLEWVSYISSGSIYYTD
SVKGRFTISRDSAKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDGVGFDYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <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="q80">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQSPRLLIYAASSRATGIPDR
    FSGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 41" >
  <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="q82">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSCVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q84">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSLSSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
  <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="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGRGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTISIDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 44" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q88">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDIRNDVGVYQQKPKGKPKRLIYAASRLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCLQHNSYPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <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="q90">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 46" >
  <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="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE IYHSGSTSYNPS
LKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <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="q94">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEIQHSGSTSYNPS
LKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <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="q96">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK
THTCPPCPAPELGGPSCVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
<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="q98">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGE IYHSGSTSYNPS
LKSRTVISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK
THTCPPCPAPELGGPSCVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 50" >
<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="q100">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEIQHSGSTSYNPS
LKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTQVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEPKSCDK
THTCPPCPAPPELLGGPSCVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 51" >
<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="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLACTVYGGSFSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTSYNPS
LKSRTVTSVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVLYNWNVDSWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
  <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>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q104">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPVSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YLSVSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSCVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q106">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gccaccatggccttcctggggcagatcctcttctggagcataattagcatcatcattattct
ggctggagcaattgcactcatcattggctttggtatttcagggagacactccatcacagtcactactgtcgcctcagctg
ggaacattggggaggatggaatcctgagctgcacttttgaaacctgacatcaaactttctgatatcgtgatacaatggctg

```

```
aaggaaggtgttttaggcttggccatgagttcaaagaaggcaaagatgagctgtcggagcaggatgaaatgttcagagg
ccggacagcagtggttctgatcaagtgatagttggcaatgcctctttgctggctgaaaaacgtgcaactcacagatgctg
gcacctacaaatgttataatcacttctaaaggcaaggggaatgctaaccttgagtataaaactggagccttcagcatg
ccggaagtgaatgtggactataatgccagctcagagaccttgcggtgtgaggctccccgatggttccccagcccacagt
ggtctgggcatccaagttgaccagggagccaacttctcgggaagtctccaataccagctttgagctgaactctgagaatg
tgaccatgaaggttgtgtctgtgctctacaatgttacgatcaacaacacatactctgtatgattgaaaatgacattgcc
aaagcaacaggggatatcaaagtgacagaatcggagatcaaaaggcggagtcacctacagctgctaaactcaaaggcttc
tctgtgtgtctcttcttcttggccatcagctgggcacttctgcctctcagcccttacctgatgctaaaataataa</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>846</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..846</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q108">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggcttccctggggcagatcctcttctggagcataattagcatcatcattattctggctgg
agcaattgcactcatcattggctttggtatttcagggagacactccatcacagtcactactgtcgcctcagctgggaaca
ttggggaggatggaatcctgagctgcacttttgaacctgacatcaaacttctgatatcgtgatacaatggctgaaggaa
ggtgttttaggcttggccatgagttcaaagaaggcaaagatgagctgtcggagcaggatgaaatgttcagaggccggac
agcagtggttctgatcaagtgatagttggcaatgcctctttgctggctgaaaaacgtgcaactcacagatgctggcacct
acaaatgttataatcacttctaaaggcaaggggaatgctaaccttgagtataaaactggagccttcagcatgccggaa
gtgaatgtggactataatgccagctcagagaccttgcggtgtgaggctccccgatggttccccagcccacagtggtctg
```

```

ggcatcccaagttgaccagggagccaacttctcggaagtctccaataccagctttgagctgaactctgagaatgtgacca
tgaaggttggtctgtgctctacaatgttacgatcaacaacacatactctgtatgattgaaaatgacattgccaaagca
acaggggataatcaaagtacagaatcggagatcaaaaggcggagtcacctacagctgctaaactcaaaggcttctctgtg
tgtctcttcttcttggccatcagctgggcacttctgcctctcagcccttacctgatgctaaaa</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>282</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..282</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q110">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MASLGQILFWSIISIILLAGAIALIIGFGISGRHSITVTTVASAGNIGEDGILSCTFEPDI
KLSDIVIQWLKEGVLGLVHEFKEGKDELSEQDEMFRGRTAVFADQVIVGNASRLKKNVQLTDAGTYKCYIITSKGKGNAN
LEYKTGAFSMPEVNVNDYNASSETLRCEAPRWFPPQPTVWVASQVDQGANFSEVSNTSFELNSENVTMKVVSVLNVNTINNT
YSCMIENDIAKATGDIKVTESEIKRRSHLQLLNSKASLCVSSFFAISWALLPLSPYLMLK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物軛合物（ADC），該抗體-藥物軛合物包含：

i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

f) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1（HCDR1）、重鏈CDR2（HCDR2）、重鏈CDR3（HCDR3）、輕鏈CDR1（LCDR1）、輕鏈CDR2（LCDR2）和輕鏈CDR3（LCDR3），或其功能變體；

g) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

h) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

i) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

j) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

ii. 可切割連接子；

iii. 細胞毒性劑；以及

B) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑。

【請求項2】如請求項1所述之方法，其中該另外的藥劑係AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

【請求項3】如請求項1所述之方法，其中該另外的藥劑係AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

【請求項4】如請求項1-3中任一項所述之方法，其中該癌症包含表現B7-H4的癌細胞。

【請求項5】如請求項4所述之方法，其中該癌症進一步包含不表現B7-H4的癌細胞。

【請求項6】如請求項1-5中任一項所述之方法，其中該癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC（鱗狀和/或腺癌）、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。

【請求項7】如請求項1至6中任一項所述之方法，其中該癌症係乳癌，其選自激素受體陽性（HR+）乳癌、人上皮生長因子受體2陽性（HER2+）乳癌和三陰性乳癌（TNBC）。

【請求項8】如請求項1至7中任一項所述之方法，其中該癌症係同源重組缺陷（HRD）癌症。

【請求項9】如請求項8所述之方法，其中該癌症包含具有選自以下的HRD基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARD1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D*和*RAD54L*。

【請求項10】如請求項9所述之方法，其中該HRD基因突變選自*BRCA1*、*BRCA2*和*ATM*。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

- i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- ii. 分別含有SEQ ID NO: 33和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- iii. 分別含有SEQ ID NO: 43和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- iv. 分別含有SEQ ID NO: 46和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- v. 分別含有SEQ ID NO: 47和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的可變重(VH)鏈和可變輕(VL)鏈，或其功能變體；
- vi. 分別含有SEQ ID NO: 31和SEQ ID NO: 32的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- vii. 分別含有SEQ ID NO: 35和SEQ ID NO: 36的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；
- viii. 分別含有SEQ ID NO: 37和SEQ ID NO: 38的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體；或
- ix. 分別含有SEQ ID NO: 39和SEQ ID NO: 40的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段結合OVCAR4細胞系。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【請求項16】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【請求項17】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的輕鏈恒定區。

【請求項18】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

【請求項19】 如請求項1至14中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

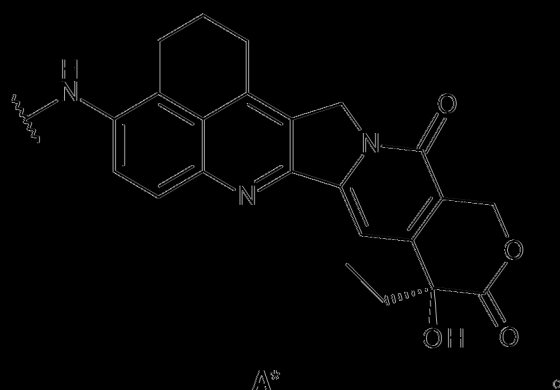
【請求項20】 如請求項1至19中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係單株抗體。

(請求項21) 如請求項1至20中任一項所述之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係人源化單株抗體。

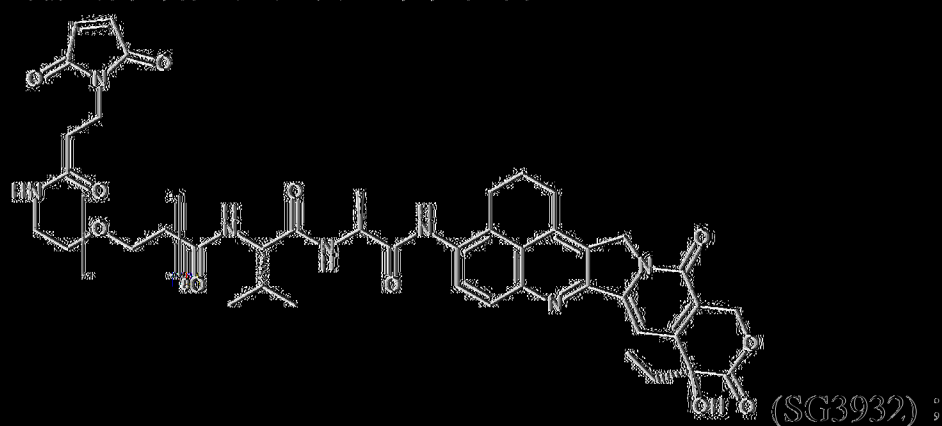
(請求項22) 如請求項1至21中任一項所述之方法，其中該可切割連接子係 mp-PIGG-val-ala 連接子。

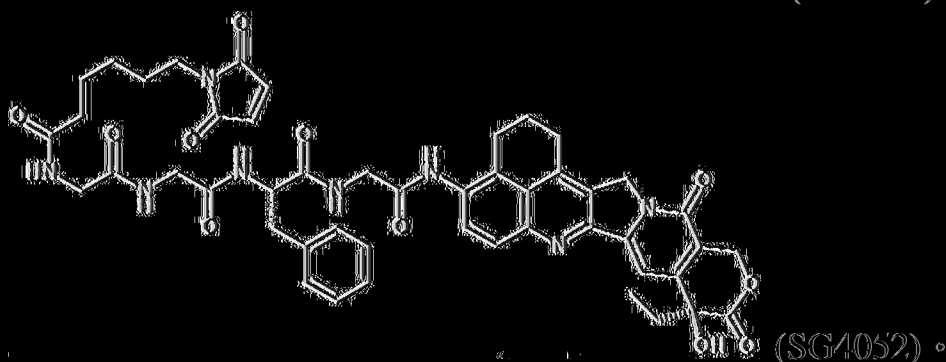
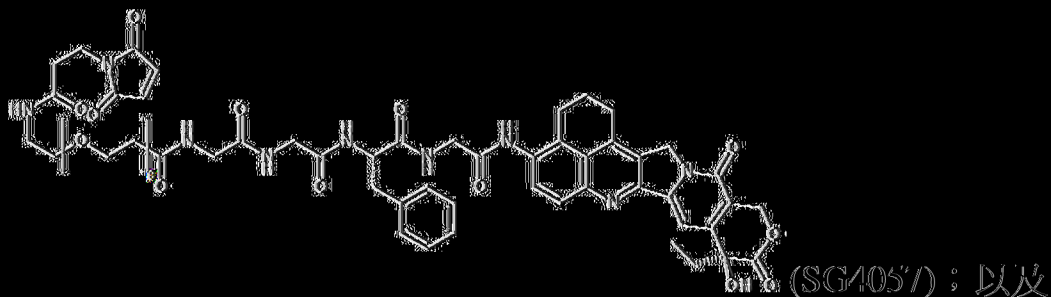
(請求項23) 如請求項1至22中任一項所述之方法，其中該細胞毒性劑係拓撲異構酶抑制劑。

(請求項24) 如請求項23所述之方法，其中該拓撲異構酶抑制劑係具有式A*的化合物：



(請求項25) 如請求項1至24中任一項所述之方法，其中該ii)可切割連接子和iii)細胞毒性劑一起選自以下化合物：





(請求項26) 如請求項25所述之方法，其中該ii) 連接子和iii) 細胞毒性劑一起為化合物SG3932。

(請求項27) 如請求項1至26中任一項所述之方法，其中該ADC的藥物抗體比(DAR)在約1與約8之間。

(請求項28) 如請求項1至26中任一項所述之方法，其中該ADC的DAR約為8。

(請求項29) 一種套組，其包含：

A) 抗體-藥物配合物(ADC)，該抗體-藥物配合物包含：

i. 結合B7-1CD4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1

(HCDR1)、重鏈CDR2(HCDR2)、重鏈CDR3(HCDR3)、輕鏈CDR1(LCDR1)、輕鏈CDR2(LCDR2)和輕鏈CDR3(LCDR3)，或其功能變體；

b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

ii. 可切割連接子；

iii. 細胞毒性劑；以及

B) 另外的藥劑，其中該另外的藥劑係PARP1抑制劑或ATR抑制劑。

【請求項30】 如請求項29所述之套組，其中該另外的藥劑係AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

【請求項31】 如請求項29所述之套組，其中該另外的藥劑係AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

【請求項32】 如請求項29-31中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體。

【請求項33】 如請求項29-32中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. 分別含有SEQ ID NO: 45和SEQ ID NO: 34的胺基酸序列的VH鏈和VL鏈，或其功能變體。

【請求項34】 如請求項29至33中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 41的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【請求項35】 如請求項29至33中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 52的胺基酸序列的重鏈恒定區。

【請求項36】 如請求項29至33中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 42的胺基酸序列的輕鏈恒定區。

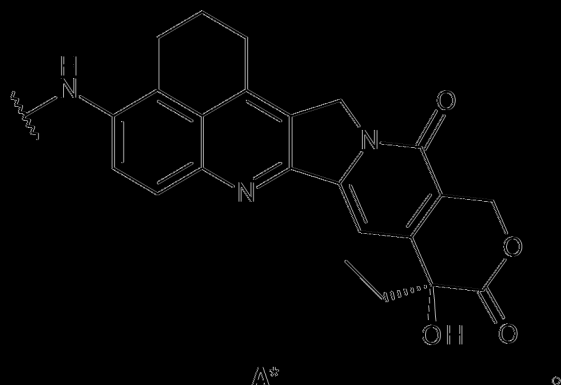
【請求項37】 如請求項29至33中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 51的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

【請求項38】 如請求項29至33中任一項所述之套組，其中該抗體或其抗原結合片段包含含有SEQ ID NO: 48的胺基酸序列的重鏈、以及含有SEQ ID NO: 44的胺基酸序列的輕鏈。

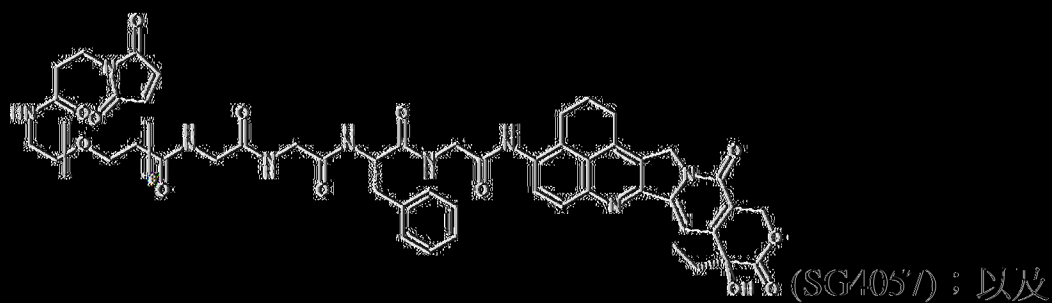
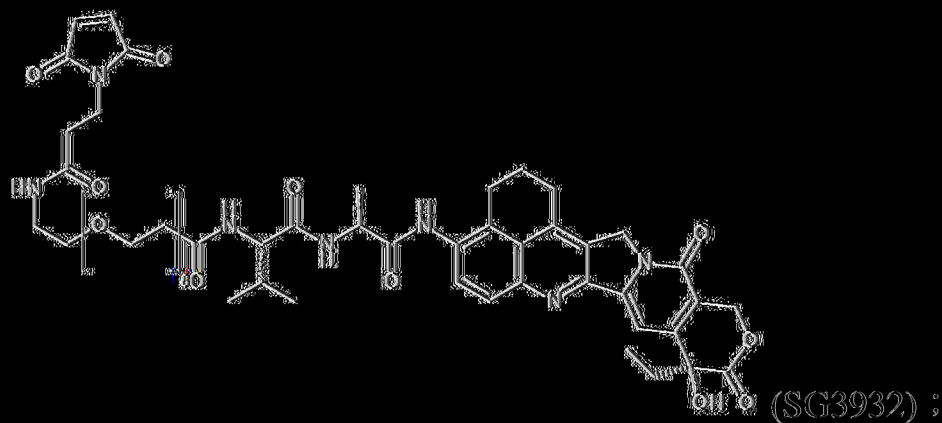
【請求項 39】 如請求項 29 至 38 中任一項所述之套組，其中該可切割連接子係 mp-PEG8-val-ala 連接子。

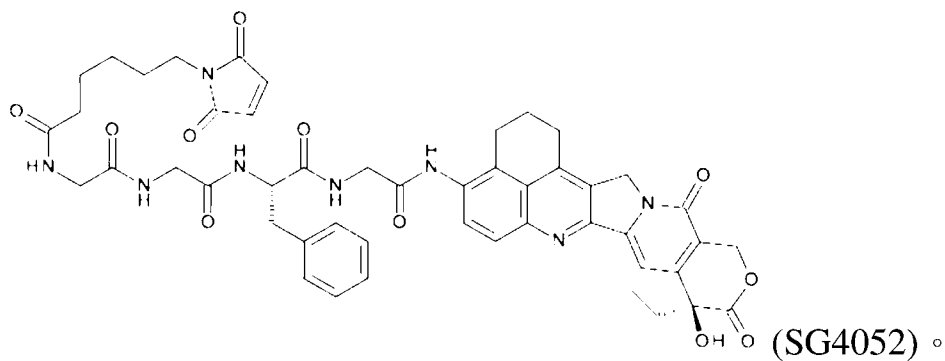
【請求項40】 如請求項29至39中任一項所述之套組，其中該細胞毒性劑係拓樸異構酶抑制劑。

(請求項41) 如請求項40所述之套組，其中該拓撲異構酶抑制劑係具有式A*的化合物：



(請求項42) 如請求項29至41中任一項所述之套組，其中該(ii)可切割連接子和(iii)細胞毒性劑一起選自以下化合物：





【請求項43】 如請求項42所述之套組，其中該ii) 連接子和iii) 細胞毒性劑一起為化合物SG3932。

【請求項44】 如請求項29至43中任一項所述之套組，其中該ADC的藥物抗體比（DAR）在約1與約8之間。

【請求項45】 如請求項29至43中任一項所述之套組，其中該ADC的DAR約為8。

【請求項46】 一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物軛合物（ADC），該抗體-藥物軛合物包含：

i. 結合B7-H4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

a) 分別含有SEQ ID NO: 7、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 9、SEQ ID NO: 10、SEQ ID NO: 11和SEQ ID NO: 12的胺基酸序列的重鏈CDR1（HCDR1）、重鏈CDR2（HCDR2）、重鏈CDR3（HCDR3）、輕鏈CDR1（LCDR1）、輕鏈CDR2（LCDR2）和輕鏈CDR3（LCDR3），或其功能變體；

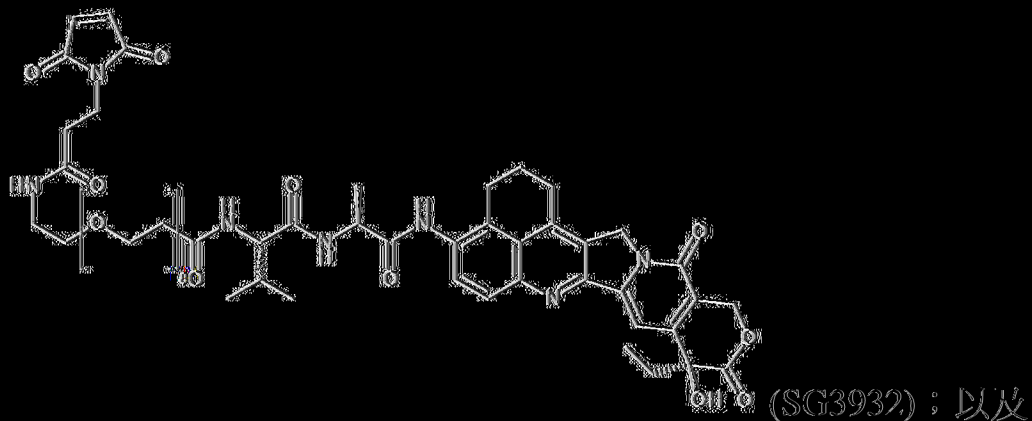
b) 分別含有SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 2、SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5和SEQ ID NO: 6的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

c) 分別含有SEQ ID NO: 13、SEQ ID NO: 14、SEQ ID NO: 15、SEQ ID NO: 16、SEQ ID NO: 17和SEQ ID NO: 18的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；

d) 分別含有SEQ ID NO: 19、SEQ ID NO: 20、SEQ ID NO: 21、SEQ ID NO: 22、SEQ ID NO: 23和SEQ ID NO: 24的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；或

e) 分別含有SEQ ID NO: 25、SEQ ID NO: 26、SEQ ID NO: 27、SEQ ID NO: 28、SEQ ID NO: 29和SEQ ID NO: 30的胺基酸序列的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3，或其功能變體；以及

ii. 可切割連接子和細胞毒性劑，該可切割連接子和細胞毒性劑與具有下式的抗體或其抗原結合片段耦合：



B) AZD5305或其藥學上可接受的鹽。

(請求項47) 一種在有需要的人受試者中治療癌症的方法，該方法包括向該人受試者投與：

A) 抗體-藥物耦合物 (ADC)，該抗體-藥物耦合物包含：

i. 結合B7-1/4多肽的抗體或其抗原結合片段，該抗體或其抗原結合片段包含：

B) AZD6738或其藥學上可接受的鹽。

【請求項48】如請求項46或請求項47所述之方法，其中該癌症包含表現B7-H4的癌細胞。

【請求項49】如請求項48所述之方法，其中該癌症進一步包含不表現B7-H4的癌細胞。

【請求項50】如請求項46至49中任一項所述之方法，其中該癌症選自卵巢癌、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、血液癌、子宮內膜癌、膽管癌、NSCLC（鱗狀和/或腺癌）、胃腸癌如胃癌和大腸直腸癌、以及肺癌。

【請求項51】如請求項46至50中任一項所述之方法，其中該癌症係乳癌，其選自激素受體陽性（HR+）乳癌、人上皮生長因子受體2陽性（HER2+）乳癌和三陰性乳癌（TNBC）。

【請求項 52】如請求項 46 至 51 中任一項所述之方法，其中該癌症係同源重組缺陷（HRD）癌症。

【請求項 53】如請求項 52 所述之方法，其中該癌症包含具有選自以下的HRD 基因突變的一或多種細胞：*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*、*BRIP1*、*BARD1*、*CDK12*、*CHEK1*、*CHEK2*、*FANCL*、*PALB2*、*PPP2R2A*、*RAD51B*、*RAD51C*、*RAD51D* 和 *RAD54L*。

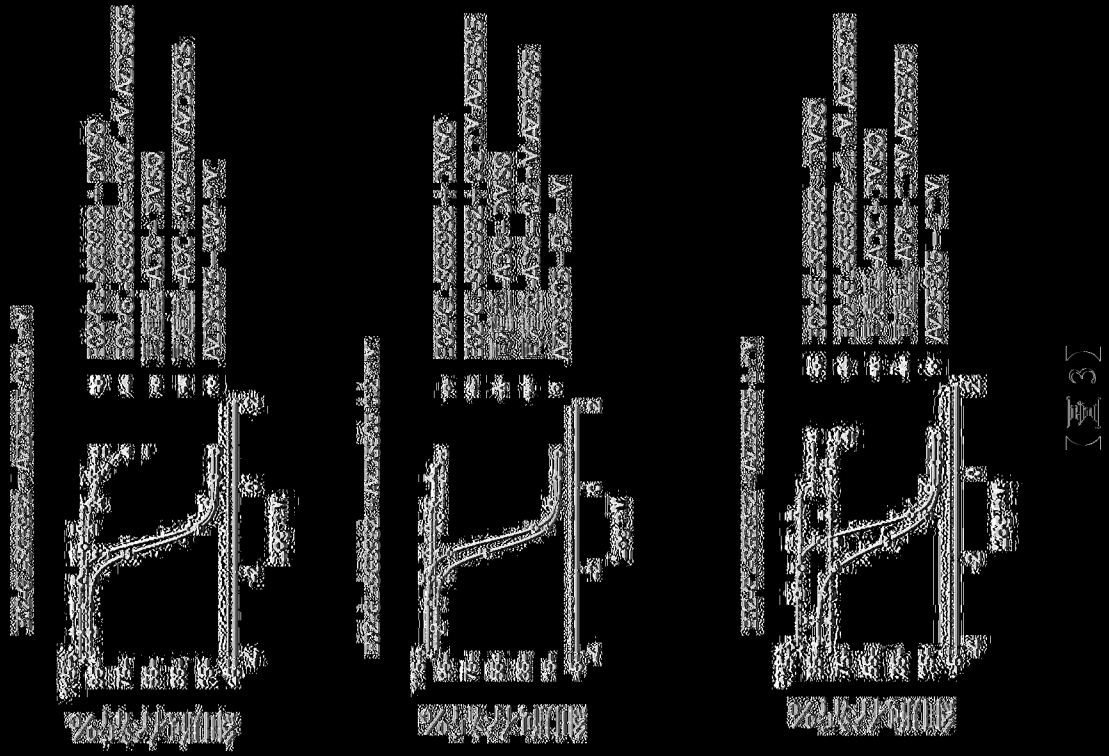
【請求項 54】如請求項 53 所述之方法，其中該 HRD 基因突變選自 *BRCA1*、*BRCA2* 和 *ATM*。



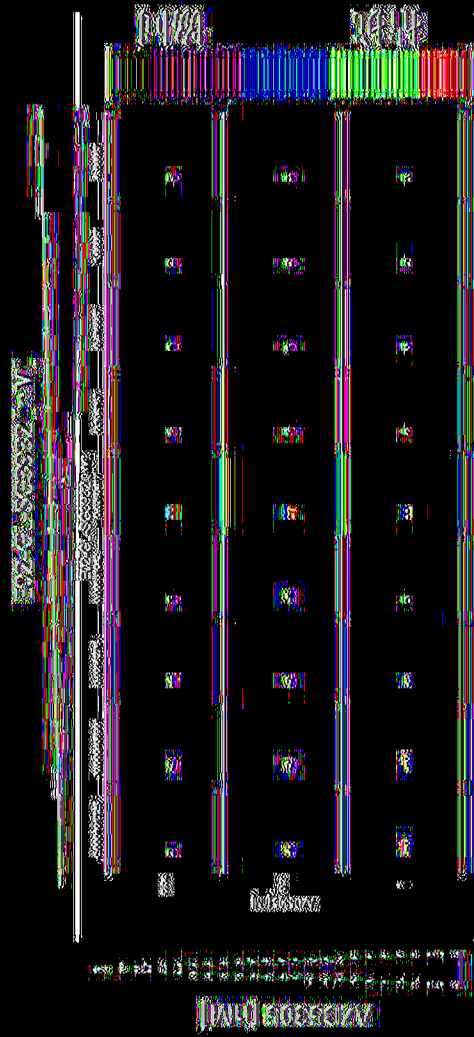
(A)(B)(C)



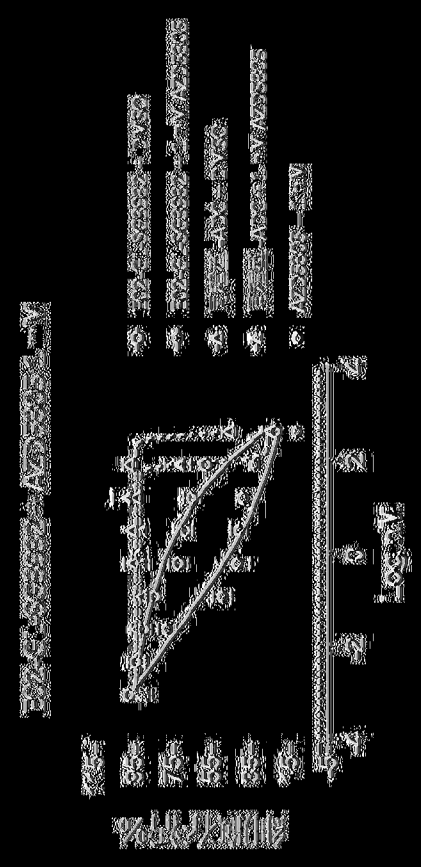
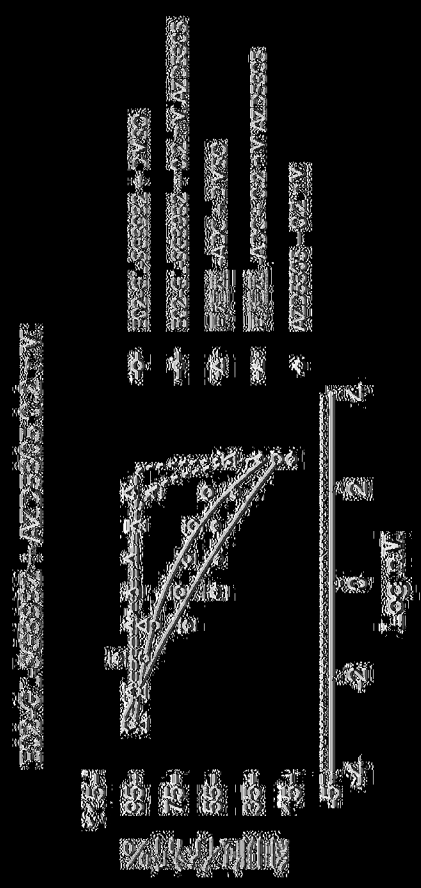
〔圖 2〕



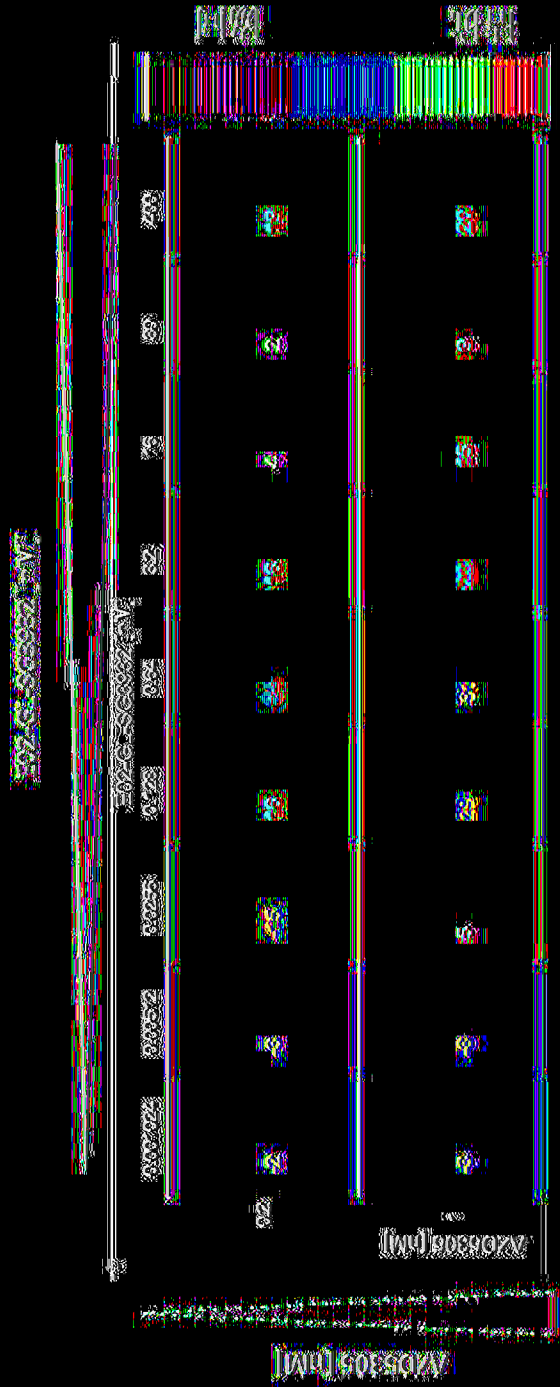
(圖3)



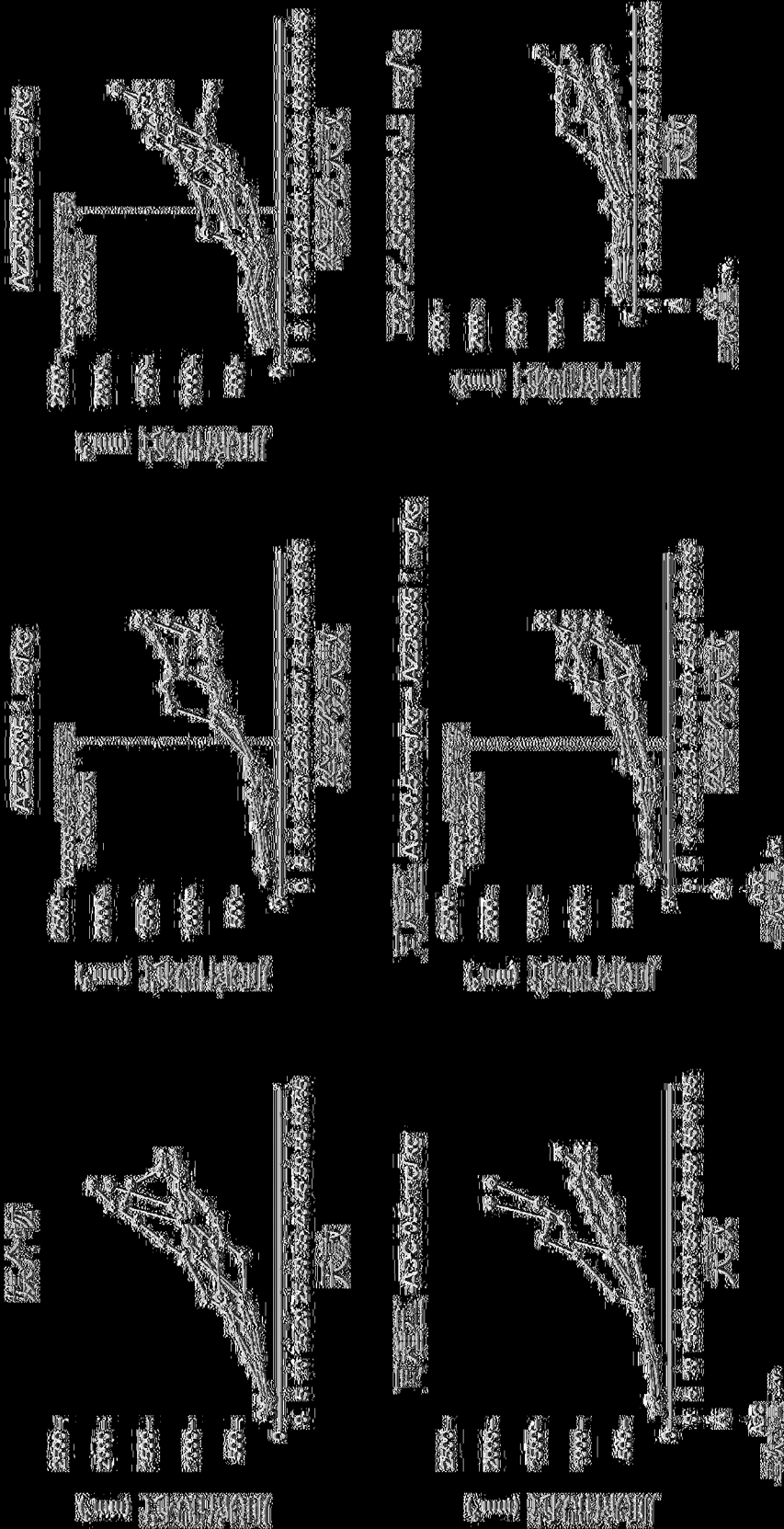
【圖 4】



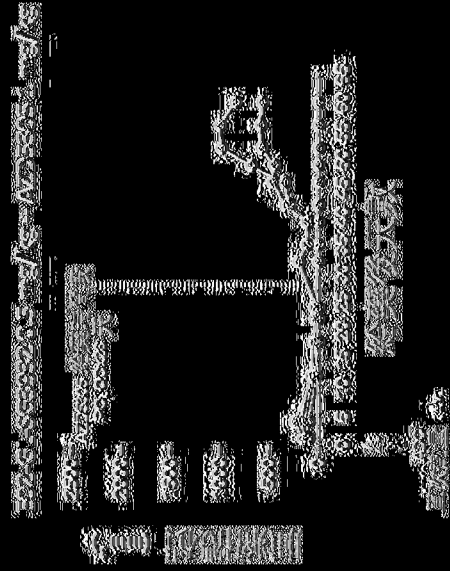
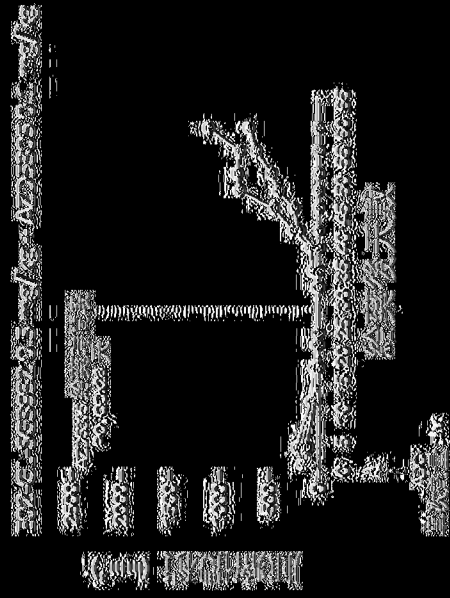
【圖5】



【圖6】



【圖7】



【 8 8 】

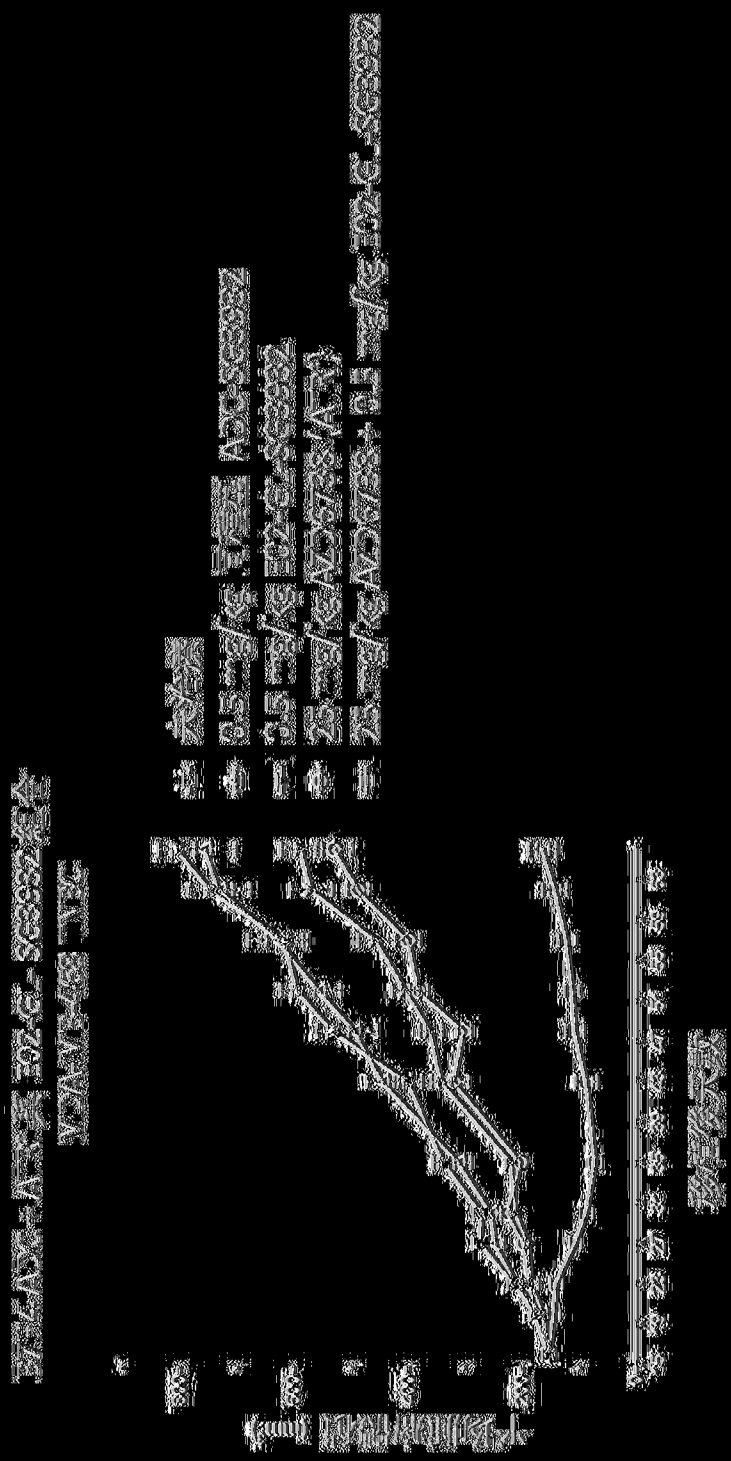
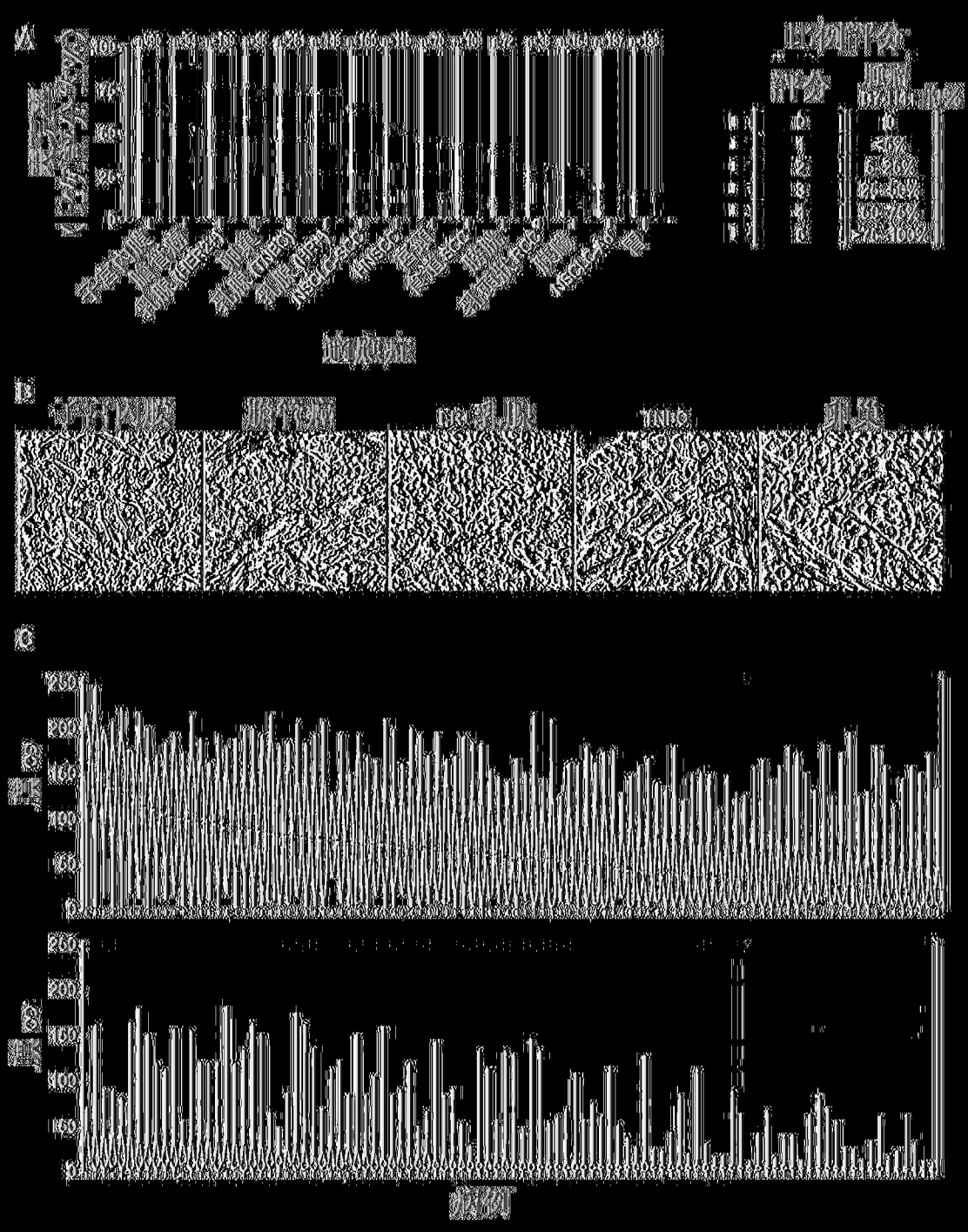
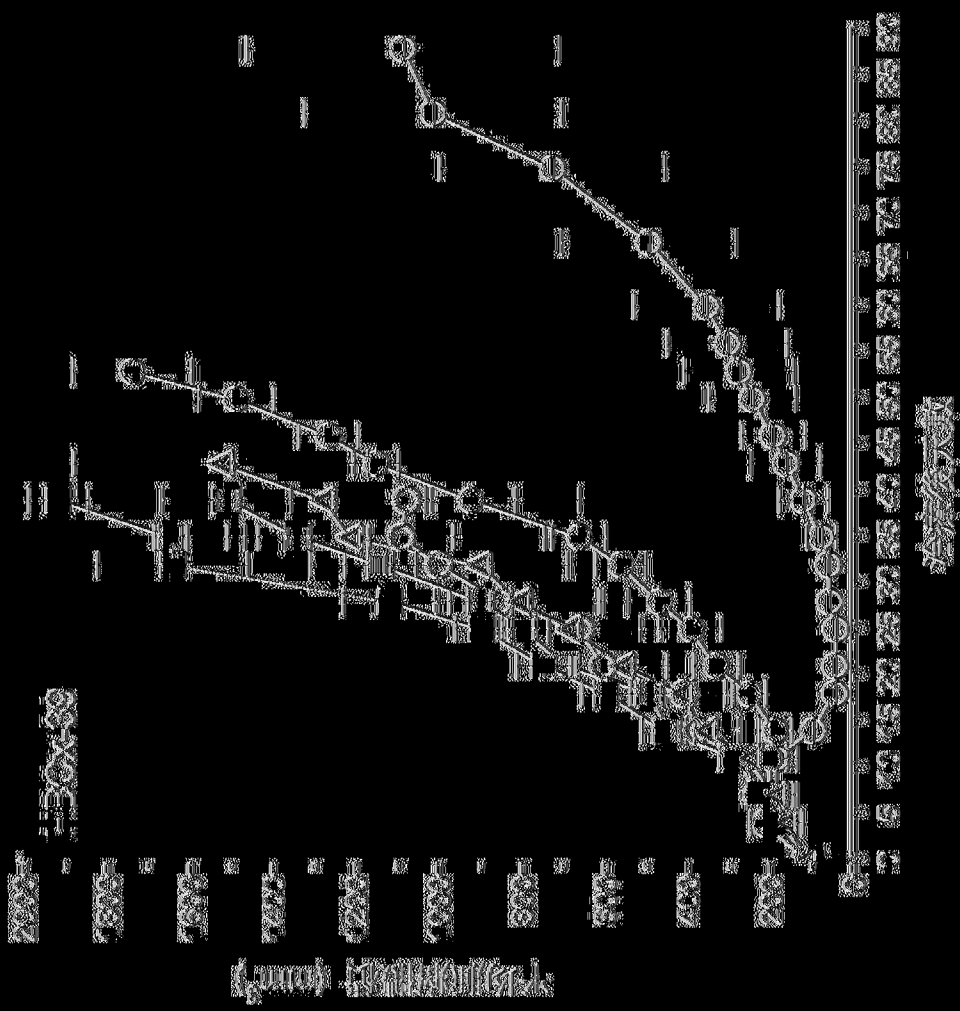
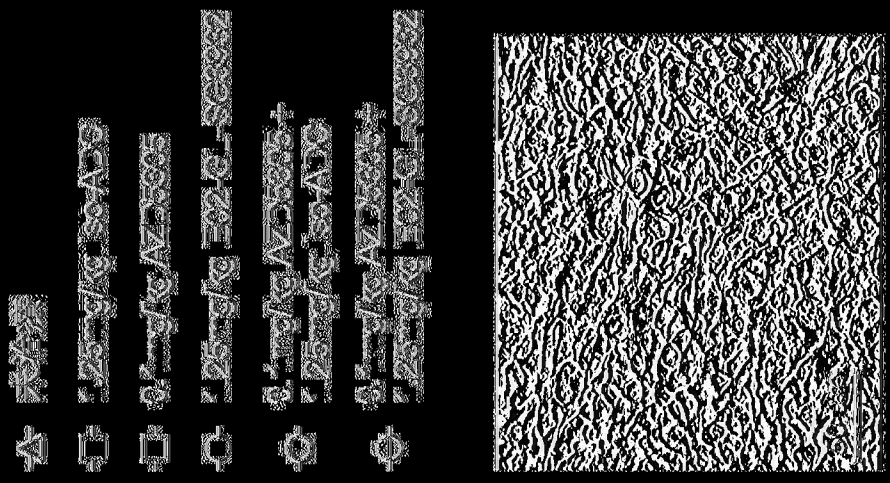


圖 10

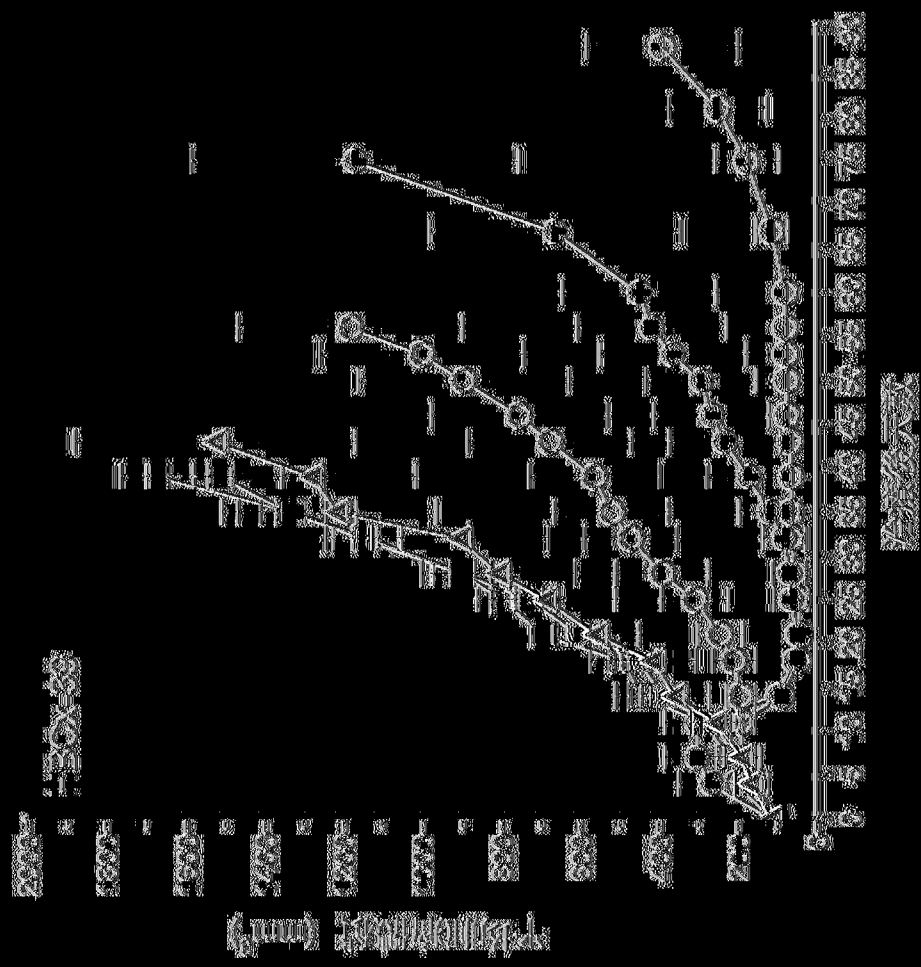


(圖)11

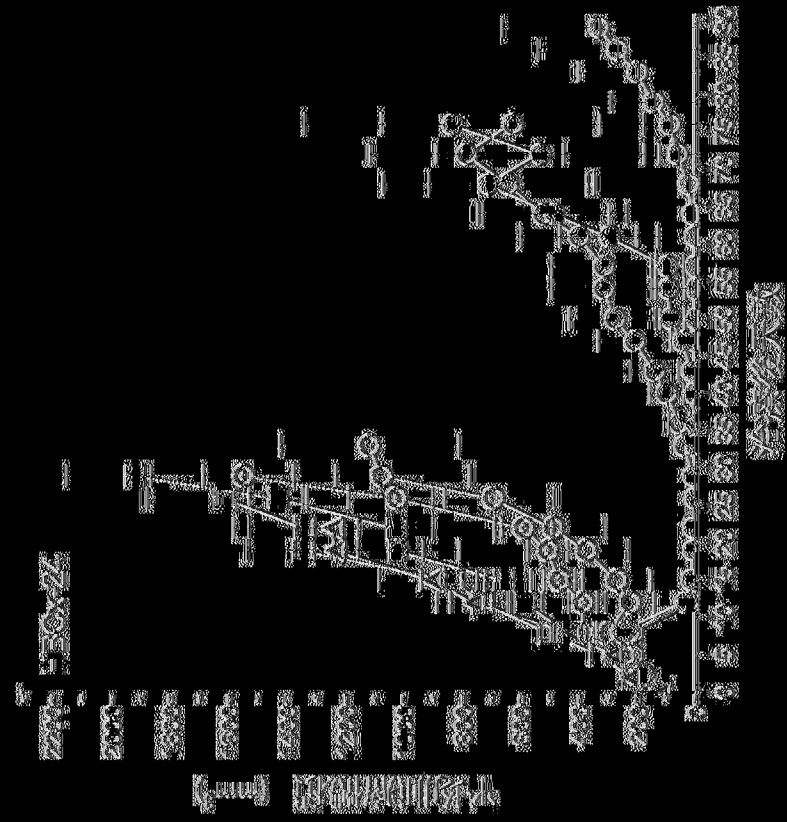
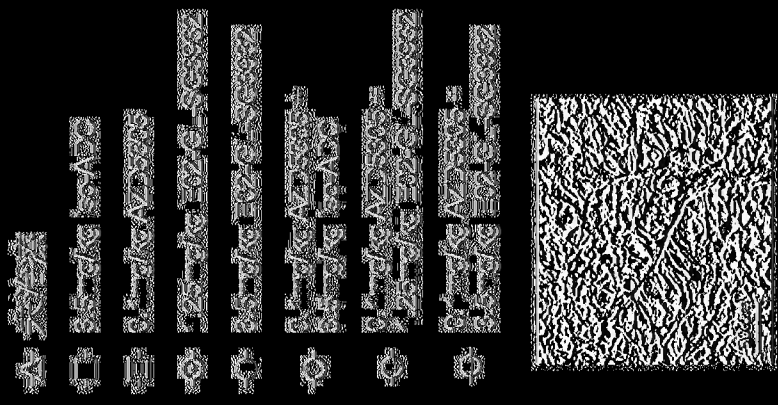


【圖 12A】

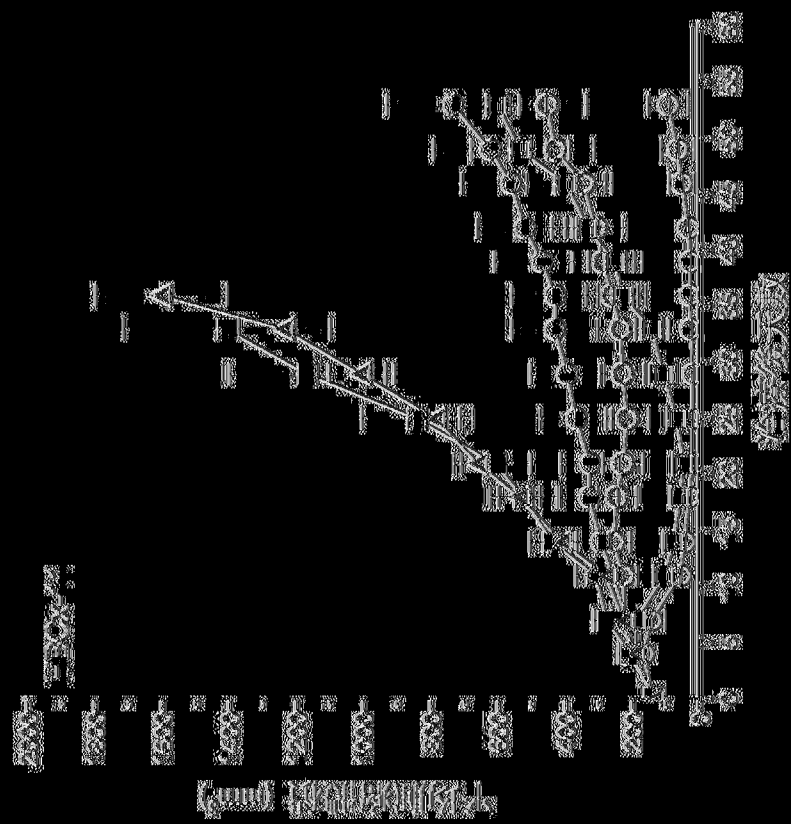
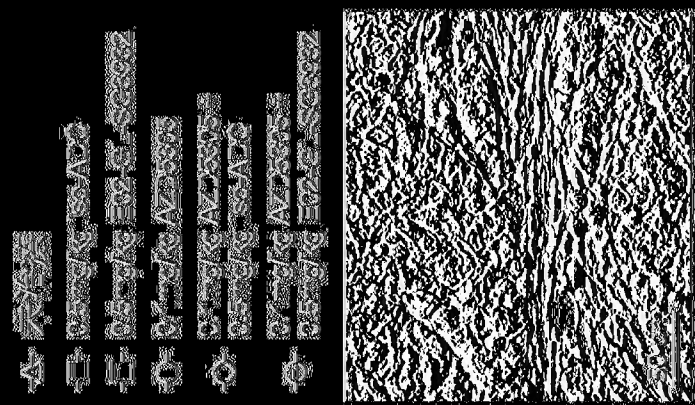
- ▲ 1.5mg/kg 30-A3G
- 1.5mg/kg 30-A3G
- 9.0mg/kg AZ-33305
- ◇ 1.5mg/kg E2-G1-S65332
- 1.5mg/kg AZ-33305
- 1.5mg/kg 30-A3G
- ⊙ 1.5mg/kg AZ-33305
- ⊚ 1.5mg/kg E2-G1-S65332



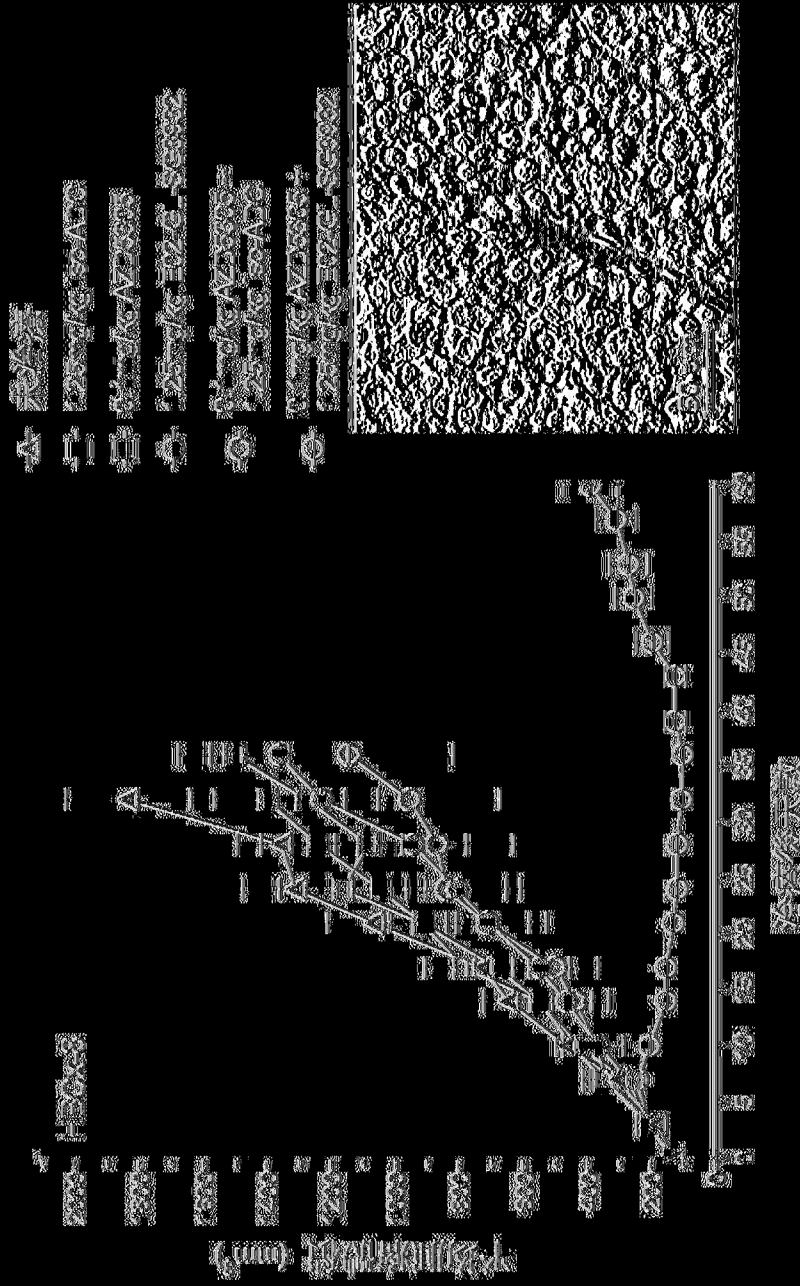
【圖 12B】



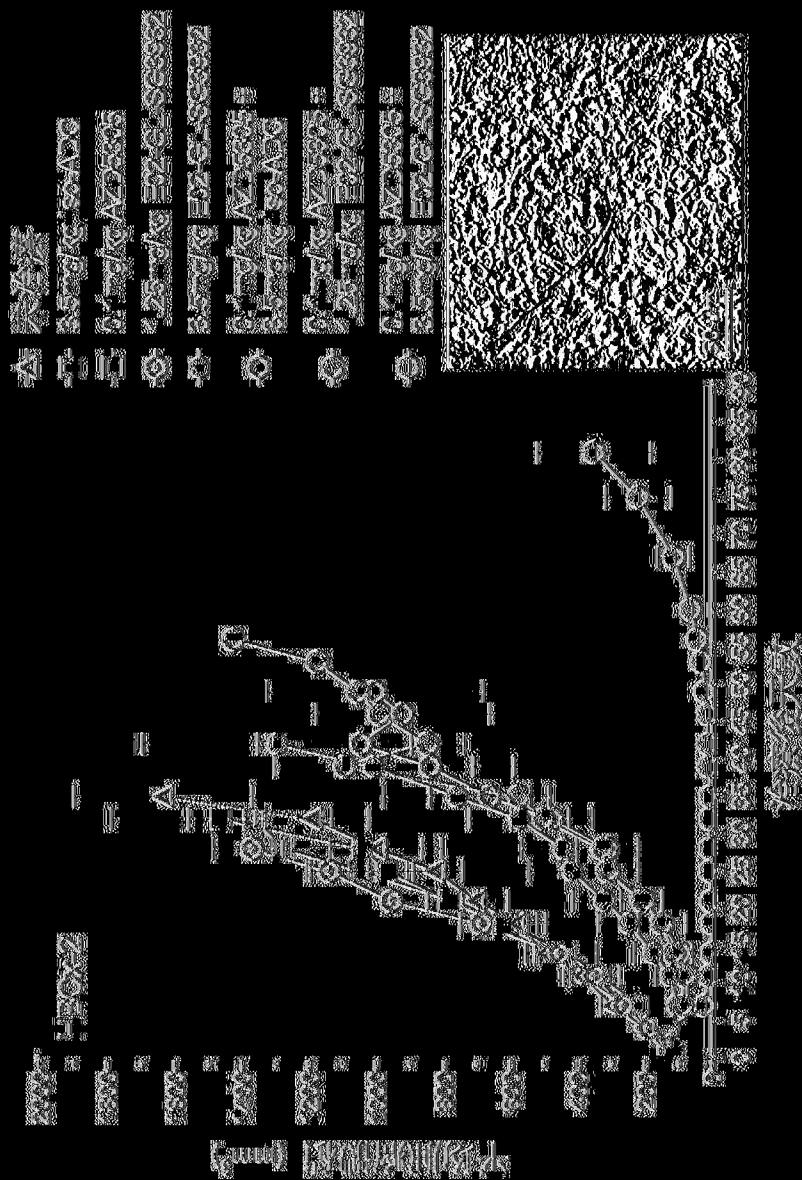
[圖 20]



【圖 2D】



【圖 23】



(圖 2F)