202342538

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202342538 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：112107660 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 03 月 02 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/03/02 歐洲專利局 22305242.4

(71)申請人：法商拜奧穆尼克斯製藥公司 (法國) BIOMUNEX PHARMACEUTICALS (FR)
法國
法商英瑟姆公司 (法國) INSERM (INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE) (FR)
法國
法國蒙彼利埃大學 (法國) UNIVERSITE DE MONTPELLIER (FR)
法國
法國蒙彼利埃癌症研究中心 (法國) INSTITUT REGIONAL DU CANCER DE MONTPELLIER (FR)
法國

(72)發明人：祖科維斯基 尤金 ZHUKOVSKY, EUGENE (US)；傑洛德 皮耶 伊曼紐爾 GERARD, PIERRE-EMMANUEL (FR)；拉寶特勒 克里斯托 LARBOURET, CHRISTEL (FR)；艾蜜利亞 拉比亞 EMILIA, RABIA (DZ)；查德斯 堤爾瑞 CHARDES, THIERRY (FR)；佩雷格林 安德瑞 PELEGRIN, ANDRE (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：13 共 194 頁

(54)名稱

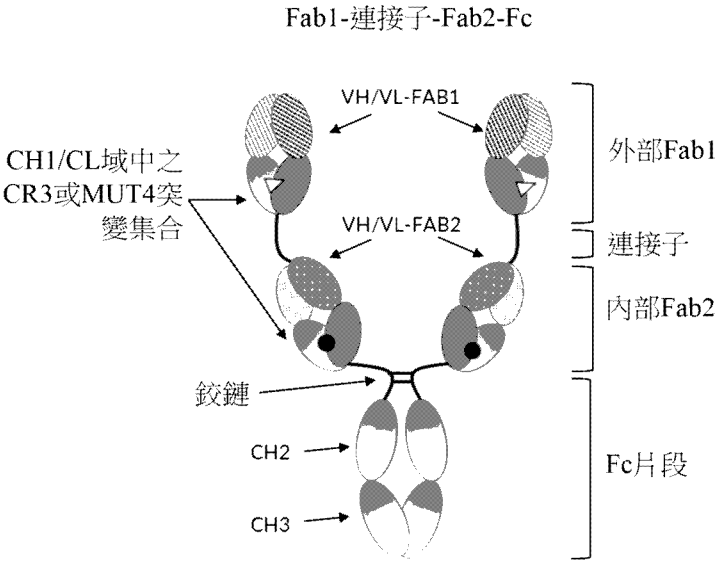
結合 HER-3 及 HER-2 或 EGFR 之雙特異性抗體

(57)摘要

本發明係關於靶向 HER3 及另一選自 HER-2 及 EGFR 抗原之抗原的雙特異性結合分子，尤其抗體；用於產生此等分子之方法；其組合物，及其用途。

The present invention relates to bispecific binding molecules, especially antibodies, targeting HER3 and another antigen selected from HER-2 and EGFR antigens, methods for the production of these molecules, compositions, and uses thereof.

指定代表圖：


Fab1-連接子-Fab2-Fc
VH/VL-FAB1
CH1/CL域中之
CR3或MUT4突
變集合
VH/VL-FAB2
鉸鏈
CH2
CH3
外部Fab1
連接子
內部Fab2
Fc片段

【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】

結合HER-3及HER-2或EGFR之雙特異性抗體

【英文發明名稱】

BISPECIFIC ANTIBODIES BINDING TO HER-3 AND TO EITHER HER-2 OR EGFR

【中文】

本發明係關於靶向HER3及另一選自HER-2及EGFR抗原之抗原的雙特異性結合分子，尤其抗體；用於產生此等分子之方法；其組合物，及其用途。

【英文】

The present invention relates to bispecific binding molecules, especially antibodies, targeting HER3 and another antigen selected from HER-2 and EGFR antigens, methods for the production of these molecules, compositions, and uses thereof.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

結合HER-3及HER-2或EGFR之雙特異性抗體

【英文發明名稱】

BISPECIFIC ANTIBODIES BINDING TO HER-3 AND TO EITHER HER-2 OR EGFR

【技術領域】

【0001】 本發明係關於靶向HER-3及另一選自HER-2及EGFR之抗原之雙特異性抗原結合分子，尤其抗體；用於產生此等分子之方法；其組合物，及其用途。

【先前技術】

【0002】 包括4種酪胺酸激酶受體(EGFR/HER1、HER2、HER3及HER4)之HER家族活化與細胞增殖有關之多重、部分冗餘、互連的下游信號傳導級聯，例如MAPK及PI3K/AKT路徑。HER受體之共有的一般結構由細胞外域、單一跨膜域及細胞內域組成，該細胞內域含有保守性催化激酶域及羧基末端尾區。此家族中之信號傳導之基本態樣為兩個受體之二聚化。兩個HER家庭成員之均二聚化及雜二聚化以及其細胞內區域之轉磷酸化產生初始信號，從而引起眾多下游信號傳導路徑之活化。HER家族之四種成員能夠形成28種均二聚體及雜二聚體。

【0003】 在許多人類腫瘤中發現由基因擴增或突變引起的HER信號傳導之失調，且大量實驗證據支持此等事件在癌症致病機制中之病因學作用。已在大量固態腫瘤(肺、大腸直腸、胰臟等)中觀測到HER異常信號傳導。舉例而言，有證據表明HER家族在胰臟癌中失調。EGFR在45-95%之

胰臟癌中表現，且表現通常與切除的胰臟癌中之較差結果相關。亦在7-58%之胰臟癌中描述了HER2之過表現，且HER2擴增之胰臟癌顯示出非典型轉移模式，表明HER2可能亦為胰臟癌中之腫瘤發生之重要驅動因素。此外，HER3表現與胰臟癌患者之腫瘤進展及存活率降低相關。

【0004】 胰臟癌為歐洲第四最常見之癌症死亡原因，且病例數每年均在增加(男性增加2%，女性增加10%)。即使及早診斷，但其預後仍極差。其為過去40年來存活率幾乎沒有提高的癌症之一：在1年與5年之後的存活率分別低於20%及5%。胰臟癌仍係一種不尋常的疾病，且由於缺乏有效的治療，2020年全球所記錄之死亡病例(466,003例)與新診斷之患者(495,773例)一樣多。目前，胰臟腺癌(占胰臟癌之90%)係藉由手術、化學療法或放療與化學療法之組合來治療，但效果有限。1996年推出的吉西他濱(gemcitabine)作為一線治療，將無復發生存期之中位數提高了1.3個月且將一年的總存活率(OS)自2%提高至18%。儘管進行了各種臨床試驗，但主要涉及組合治療且幾乎沒有創新，因此自2005年，僅有兩種藥物，即Tarceva® (厄洛替尼(erlotinib))及Abraxane® (白蛋白結合型紫杉醇)被批准用於胰臟癌。厄洛替尼為第一種靶向療法，其與吉西他濱結合使用使無復發生存期之中位數提高了僅1個月。關於HER3抑制劑，正在臨床試驗中(I/II期)中研究及評估各種分子。

【0005】 藉由直接靶向HER受體或下游激酶之治療劑進行的治療通常面臨後天抗性或受到信號轉導網路之固有耐變性之限制。

【0006】 在此類情況下，儘管組合療法的最佳設計並不簡單且可能取決於腫瘤或其亞型，因此需要預先對患者進行分類，但其已成為普遍對策(Fitzgerald JB, Schoeberl B, Nielsen UB, Sorger PK. Systems biology

and combination therapy in the quest for clinical efficacy. Nat Chem Biol. 2006; 2:458-66.)。當前可用於抑制HER信號傳導之工具庫包含小分子酪胺酸激酶抑制劑(TKI)，例如拉帕替尼(lapatinib)或厄洛替尼，及治療性抗體，例如西妥昔單抗(cetuximab)或曲妥珠單抗(trastuzumab)。實際上，與受限於信號傳導調節之TKI相反，抗體代表一種誘導優於信號傳導減少之免疫作用之有效方法，從而幫助清除腫瘤。

【0007】 許多作者已提出了基於組合抗體之療法。已證明藉由mAb組合來靶向HER二聚體，尤其EGFR/HER2異二聚體可有利於抑制胰臟腫瘤生長。

【0008】 已進一步設計了雙特異性抗體(BsAb)，其將兩種mAb之標靶組合。然而，其設計複雜，通常導致可製造性及穩定性較差，且此等抗體之功效仍有待提高，因為在活體內胰臟癌模型中，即使在雙特異性抗體治療下，腫瘤仍繼續生長。

【0009】 舉例而言，Liu及其同事(Liu等人, A Novel Antibody Engineering Strategy for Making Monovalent Bispecific Heterodimeric IgG Antibodies by Electrostatic Steering Mechanism. J Biol. Chem. 2015; 290(12):7535-62)已描述雙特異性抗EGFR及抗HER2抗體之構築及表徵，其中分別使用了帕尼單抗(panitumumab)及曲妥珠單抗序列。抗體在活體外及活體內顯示改良之針對EGFR+/HER2+細胞株之活性，然而，此抗體之活性仍有待提高。

【0010】 MM-111，一種由Merrimack Pharma研發的抗HER2/抗HER3雙特異性抗體(McDonagh等人, 2012；Spiess等人, 2015)，已在遠端食道、胃食道(GE)交界處及胃之HER2陽性癌瘤患者中進行研究。II期

臨床試驗由於結果不顯著而停止。

【0011】在轉移性大腸直腸癌患者中將杜里土珠單抗(duligotuzumab)，一種抗EGFR/抗HER3雙特異性抗體(Schaefer等人, 2011b；Spiess等人, 2015)，與西妥昔單抗及作為二線療法之FOLFIRI之組合進行了比較。在此試驗中，杜里土珠單抗未顯示優於西妥昔單抗與FOLFIRI之組合之益處且被放棄。

【0012】鑒於上述內容，仍需要經改良的靶向HER受體之雙特異性抗體以用於治療腫瘤。

【發明內容】

【0013】本發明人現已設計出靶向HER3及另一選自EGFR或HER2之抗原之新型雙特異性抗體，其可用於治療多種癌症。

【0014】更特定言之，本發明提供一種雙特異性抗原結合片段，其能夠同時結合於HER-3及另一選自HER-2或EGFR抗原之抗原，該雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與抗體1 (Ab1)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與抗體2 (Ab2)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中該Ab1之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至該Ab2之Fab片段之CH1域之C端，

其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗(patritumab)或其功能衍生物；

及Ab1或Ab2中之另一者係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功

能衍生物、馬妥珠單抗(matuzumab)或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【0015】 在較佳實施例中，Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物，且其中Ab1係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【0016】 在特定實施例中，西妥昔單抗之功能衍生物為人源化形式，其包含分別與西妥昔單抗之VH及VL鏈胺基酸序列至少80%一致的VH及VL鏈胺基酸序列。

【0017】 在特定實施例中，Ab1之CH1及CL域具有與Ab2之CH1及CL域不同之序列。

【0018】 在特定實施例中，Ab1或Ab2中之一者之Fab CH1域為突變域，其係藉由用麩胺酸取代免疫球蛋白之CH1域中之位置192處之蘇胺酸殘基而自該CH1域衍生，且同源CL域為突變域，其係藉由用離胺酸殘基取代免疫球蛋白之CL域中之位置137處之天冬醯胺殘基且用丙胺酸殘基取代該CL域中之位置114處之絲胺酸殘基而自該CL域衍生，及/或其中該Ab1或Ab2中之一者或另一者之Fab CH1域為突變域，其係藉由用麩醯胺酸取代免疫球蛋白之CH1域中之位置143處之白胺酸殘基且用纈胺酸殘基取代該CH1域中之位置188處之絲胺酸殘基而自該CH1域衍生，且同源CL域為突變域，其係藉由用蘇胺酸殘基取代免疫球蛋白之CL域中之位置133處之纈胺酸殘基且用纈胺酸殘基取代該CL域中之位置176處之絲胺酸殘基而自該CL域衍生。

【0019】 在特定實施例中，多肽連接子序列包含以下胺基酸序列或由其組成：EPKX1CDKX2HX3X4PPX5PAPELLGGPX6X7PPX8PX9PX10GG

(SEQ ID NO:33)，其中X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的且係任何胺基酸。

【0020】 本發明亦提供一種雙特異性分子，其包含兩個相同的抗原結合臂，各抗原結合臂係由如上文所定義之抗原結合片段組成。

【0021】 在較佳實施例中，本發明之雙特異性分子為包含兩條重鏈及四條輕鏈之全長抗體，

其中各重鏈包含

a. 免疫球蛋白之Fc區，其包含鉸鏈-CH2-CH3域

b. 該Fc區藉由該鉸鏈域與Ab1之Fab VH-CH1重鏈連接，其中該鉸鏈域將該CH2域之N端與Ab1之CH1域之C端連接；

c. 該Ab1之CH1域又藉由多肽連接子序列連接至Ab2之Fab VH-CH1重鏈，其中該多肽連接子序列將該Ab1之VH域之N端與該Ab2之CH1域之C端連接，

且其中該四條輕鏈包含兩條Ab1之Fab VL-CL輕鏈及兩條Ab2之Fab VL-CL輕鏈，該等輕鏈各自與其同源重鏈域結合。

【0022】 在另一實施例中，雙特異性分子包含a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:27且較佳由SEQ ID NO:27組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，且另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:18且較佳由SEQ ID NO:18組成。

【0023】 在另一實施例中，雙特異性分子包含a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:29且較佳由SEQ ID NO:29組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，且另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:16且較佳由SEQ ID NO:16組成。

【0024】 在另一實施例中，雙特異性分子包含a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:31且較佳由SEQ ID NO:31組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，且另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:20且較佳由SEQ ID NO:20組成。

【0025】 本發明亦係關於一種用於產生本發明之雙特異性分子之方法，該方法包含以下步驟：

a. 在合適的培養基及培養條件下培養表現如上文所定義之抗體重鏈及如上文所定義之抗體輕鏈之宿主細胞，及

b. 自該培養基或自該等經培養之細胞回收該等所產生之抗體。

【0026】 本發明亦係關於本發明之雙特異性抗原結合片段或雙特異性分子，其係用作藥劑。

【0027】 本發明亦係關於本發明之雙特異性抗原結合片段或雙特異性分子，其係用於治療癌症，較佳諸如胰臟癌、頭頸癌、大腸直腸癌、乳癌或肺癌之固態腫瘤，較佳用於治療胰臟癌。

【圖式簡單說明】

【0028】

圖1. 本發明之雙特異性抗體之示意圖。

圖2. 藉由ELISA偵測之2種抗原之同時雙重接合。結合曲線展示以下同時結合：**(A)**帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc與經固定之HER3-Fc及HER2-His (左側小圖)，以及經固定之HER2-Fc及HER3-His (右側小圖)，**(B)**帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc與經固定之HER3-Fc及EGFR-His (左側小圖)，以及經固定之EGFR-Fc及HER3-His (右側小圖)或**(C)**帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc與經固定之HER3-Fc及EGFR-His (左側小圖)，以及經

固定之EGFR-Fc及HER3-His (右側小圖)。指示來自ELISA結合曲線之半最大效應濃度(EC50)。

圖3. 雙特異性抗體抑制AKT (pAKT)及ERK (pERK)之磷酸化之生物特性。用雙特異性抗體**(B)**預先刺激細胞株**(A)**持續20分鐘，隨後添加NRG1/EGF配位體混合物再持續10分鐘。在細胞溶解之後，藉由HTRF來定量pAKT及pERK之表現量。相對於在不存在雙特異性抗體之情況下在經NRG1/EGFR刺激之細胞中實現的最大磷酸化(100%；培養基)，用Pherastar讀取器量測TR-FRET信號(665 nm/620 nm發射比)。以百分比來表示磷酸化水平，其範圍係自0% (白色)至100% (黑色)，其中100%對應於在不存在BsAb之情況下的「培養基」中之磷酸化。

圖4. 裸鼠模型中之雙特異性抗體之活體內功效。用雙特異性抗體治療之經Sw1990 (A)及PDX P2846 (B) PDAC細胞異種移植之小鼠中的腫瘤生長(左側小圖)及存活率(中間小圖)。治療結束時之腫瘤生長抑制(TGI)百分比及50%生存獲益(天數)指示於右側小圖中。灰色區域對應於抗體治療之持續時間。

圖5. Sw-1990異種移植物中之雙特異性抗體之瘤內滲透。雙特異性抗體之Sw1990腫瘤滲透之免疫組織化學分析。使用過氧化酶結合之抗人類Fc標記雙特異性抗體。BsAb IRR為靶向CD19及CD3之對照性雙特異性抗體。使用9‰ NaCl溶液作為陰性對照。在整個腫瘤切片上(左側)及在x40顯微鏡(右側)下全面觀察帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc之腫瘤滲透。

圖6. 在Sw1990-異種移植胰臟小鼠模型中，在用本發明之雙特異性抗體治療後觀測TME之抗腫瘤特徵。**(A)**用於監測自經治療之小鼠切除的Sw1990異種移植物中之CD31+血管生成之免疫組織化學分析。顯示經帕

特里土單抗-西妥昔單抗-Fc對比經BsAb IRR及經NaCl處理之異種移植物切片之顯微鏡影像作為實例(左側小圖)。使用Qupath軟體在整個腫瘤切片上定量腫瘤中之CD31+微血管之平均大小。**(B)**藉由流式細胞分析技術進行之自經BiXAb治療之小鼠切除的Sw1990異種移植物之NK細胞免疫表型分析。用人類L/D、CD45、CD3、CD19、CD49、NKp46、IFNg特異性抗體及CD107a特異性抗體標記離散細胞。在CD45+ CD3+ CD19+細胞之陰性選擇後，對CD49+ NKp46+ NK細胞進行陽性圈選，隨後進行CD107a及細胞內IFNg標記。**(C)**活體內ErbB降解之分析。經帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc對比經BsAb IRR及經NaCl處理之Sw1990異種移植物切片之EGFR染色之免疫螢光顯微影像(上部小圖)。分別經NaCl溶液、帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc處理之各Sw1990異種移植物提取物之ErbB受體表現的西方墨點分析(Western blot analysis)。使用微管蛋白作為內參考物。使用LI-COR Odyssey成像系統觀察及定量西方墨點(中間小圖)。各組所切除的異種移植物中之針對微管蛋白標準化的ErbB表現之定量(下部小圖)。使用三隻Sw1990異種移植小鼠進行各實驗。BsAb IRR為同時結合於人類CD19及CD3之陰性對照物。

圖7. 雙特異性抗體帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc對比單特異性抗體之活體內功效。經治療之經Sw1990細胞異種移植之小鼠之腫瘤生長(上部小圖)及存活率(下部小圖)。基於抗體之Fc含量，不同小鼠群組中之所有抗體含有相同莫耳濃度之抗體：帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc係以17 mg/kg使用，單株對照物(帕特里土單抗或西妥昔單抗)係以10 mg/kg使用，且組合(帕特里土單抗+西妥昔單抗)係以各5 mg/kg使用。灰色區域對

應於抗體治療之持續時間。

圖8. HER3抗原結合ELISA (n=1)中之BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)之結合概況。

圖9. EGFR抗原結合ELISA (n=3)中之BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)之結合概況。

圖10. BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)結合表現於SW-1990細胞之細胞表面上之HER3及EGFR蛋白之能力，使用流式細胞分析技術(n=3)量測。

圖11. BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)抑制AKT (A)及ERK (B)之回應於生長因子的磷酸化之生物特性。

圖12. BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)在存在HCT-116癌細胞(2個獨立供體，A及B)之情況下誘導NK細胞脫粒(CD107a之表現)之能力。

圖13. 使用SW1990胰臟癌異種移植模型進行之BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)之活體內功效研究(BMX003-01、BMX003-010及BMX003-011係以8.5 mg/kg使

用且BMX對照物係以17 mg/kg使用)。

【實施方式】

【0029】

定義：

天然存在之抗體分子之基本結構為Y形四聚體四級結構，其由兩條相同重鏈及兩條相同輕鏈組成，該等重鏈及輕鏈係由非共價相互作用及鏈間二硫鍵保持在一起。

【0030】 在哺乳動物物種中，存在五種類型之重鏈：α、δ、ε、γ及μ，該等重鏈分別決定免疫球蛋白之類別(同型)：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。重鏈N端可變域(**VH**)之後為恆定區，該恆定區含有重鏈γ、α及δ中之三個域(自N端至C端編號為CH1、CH2及CH3)，而重鏈μ及ε之恆定區由四個域(自N端至C端編號為CH1、CH2、CH3及CH4)構成。IgA、IgG及IgD之CH1及CH2域係由可撓性鉸鏈分隔，該鉸鏈之長度在不同類別之間各不相同，且在IgA及lgG之情況下，在以下不同亞型之間各不相同：lgG1、lgG2、IgG3及IgG4分別具有含有15、12,、62 (或77)及12個胺基酸之鉸鏈，且IgA1及IgA2分別具有含有20及7個胺基酸之鉸鏈。

【0031】 存在兩種類型之輕鏈：λ及κ，其可與任何重鏈同型結合，但在給定的抗體分子中均為同一類型。兩種輕鏈在功能上似乎係相同的。N端可變域(**VL**)之後為恆定區，該恆定區由稱為**CL**之單一域組成。

【0032】 重鏈及輕鏈藉由CH1與CL域之間的蛋白質/蛋白質相互作用以及經由VH/VL相互作用來配對，且兩條重鏈經由其CH3域之間的蛋白質/蛋白質相互作用來結合。免疫球蛋白分子之結構通常經由CH1與CL域之間及各鉸鏈之間的鏈間二硫鍵而穩定化。

【0033】 抗原結合區或抗原結合片段對應於Y形結構之臂，該抗原結合區或抗原結合片段由與重鏈之VH及CH1域配對之各完整輕鏈組成且稱為**Fab片段**(對於片段型抗原結合)。Fab片段係首先經由木瓜蛋白酶消化自天然免疫球蛋白分子產生，該木瓜蛋白酶使鏈間二硫鍵之胺基端側上的鉸鏈區中之抗體分子裂解，由此釋放兩個相同的抗原結合臂。其他蛋白酶，諸如胃蛋白酶亦使鉸鏈區中之抗體分子裂解，但該鉸鏈區位於鏈間二硫鍵之羧基端側上，由此釋放由兩個相同的Fab片段組成且藉由二硫鍵保持連接之片段；F(ab')2片段中之二硫鍵之還原產生Fab'片段。

【0034】 抗原結合區中之對應於VH及VL域之部分稱為**Fv**片段(對於可變片段)；其含有形成抗原結合位點(亦稱為互補位)之互補決定區(CDR)。

【0035】 抗體之負責其與效應分子或細胞之結合的效應區對應於Y形結構之主幹，且含有重鏈之配對的CH2及CH3域(或CH2、CH3及CH4域，視抗體之類別而定)，且被稱為**Fc**區(對於可結晶片段)。

【0036】 由於兩條重鏈及兩條輕鏈之一致性，天然存在之抗體分子具有兩個相同的抗原結合位點，且因此同時結合於兩個相同的抗原決定基。

【0037】 若抗體以更強的親和力、親合力、更易於及/或以更長的持續時間結合於標靶抗原(相比於與其他物質之結合)，則抗體「**特異性結合**」於標靶抗原。「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)排他式結合。一般而言但並非必要的是，所提及之結合意謂優先結合。

【0038】 術語「**受試者**」、「**個體**」及「**患者**」在本文中可互換地

使用，且係指正在接受治療評估及/或正在接受治療之哺乳動物。受試者可為人類，且亦包括其他哺乳動物，尤其可用作人類疾病之實驗室模型之哺乳動物，例如小鼠、大鼠、兔子、犬等。

【0039】 術語「**治療(treatment)**」或「**治療(treating)**」係指一種行為、應用或療法，其中包括人類之受試者直接地或間接地接受醫療幫助以達到改善受試者之病狀的目的。特定言之，在一些實施例中，該術語係指降低發病率或緩解症狀、消除復發、預防復發、預防發病、改善症狀、改善預後或其組合。熟習此項技術者應瞭解，治療無需引起症狀完全消失或消除。舉例而言，關於癌症，「治療(treatment)」或「治療(treating)」可指減緩腫瘤或惡性細胞生長、增殖或轉移；預防或延緩腫瘤或惡性細胞生長、增殖或轉移之進程；或其某種組合。

【0040】 在本文中，術語「腫瘤」可與術語「癌症」互換使用，例如該兩個術語均涵蓋固態腫瘤及液態腫瘤，例如彌漫性或循環腫瘤。如本文所使用，術語「癌症」或「腫瘤」包括癌前病變，以及惡性癌症及腫瘤。

【0041】 術語「**突變衍生物**」、「**突變體**」或「**功能衍生物**」表示藉由一個或若干個胺基酸之刪除、取代或插入而與其親本序列不同之序列。較佳地，突變衍生物具有與原生序列至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。

【0042】 **西妥昔單抗**(Erbitux®；ImClone/Lilly、Merck-Serono)為靶向表皮生長因子受體(EGFR)之嵌合型小鼠-人類單株抗體(ATCC HB-9764及ATCC-97-63)。亦參見EP0359282、EP0667165及US6217866。西妥昔單抗被批准用於治療大腸直腸癌及頭頸部鱗狀細胞癌。

【0043】**曲妥珠單抗**(Herceptin® ； Genentech/Roche)為干擾HER2/neu受體之人源化IgG1。亦參見EP0590058、US5821337、US8075890、US6407213、US6054297、US5772997、US6165464、US6399063及US6639055。其適應症為佐劑性及轉移性乳癌以及轉移性胃癌之治療。

【0044】**帕特里土單抗**(U1-59/U3-1287/AMG888)為具有IgG1樣同型之完全人類抗HER3單株抗體，其對其標靶具有1-3 nM親和力，且係針對HER3之近膜部分。帕特里土單抗在肺癌、頭頸癌及乳癌模型中已顯示良好的活體外及活體內抗腫瘤作用，其可有效阻斷HER3磷酸化、降解HER3受體及減輕腫瘤負荷。

【0045】**馬妥珠單抗**(EMD72000)為衍生自鼠類抗體MAb 425 (EMD55900)之人源化IgG1，其係自經人類A431鱗狀細胞癌細胞免疫之BALB/c小鼠脾臟藉由淋巴細胞雜交而產生。馬妥珠單抗已在I期臨床試驗中針對多種癌症進行測試，其可單獨及與化學療法組合使用。

【0046】

1.雙特異性抗原結合片段之設計

本發明提供一種雙特異性二價抗原結合片段，其包含一個與HER-3之結合位點及一個與另一選自HER-2或EGFR抗原的抗原之結合位點。在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段能夠同時與HER-3及HER-2結合。在另一特定實施例中，雙特異性抗原結合片段能夠同時與HER-3及EGFR結合。

【0047】本發明之抗原結合片段實質上由串聯排列的Fab片段組成。本發明尤其係關於使用以下構築之雙特異性抗原結合片段：兩種單株

抗體「Ab1」及「Ab2」之重鏈(VH)及輕鏈(VL)可變區之胺基酸序列，其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗或其功能衍生物，且Ab1或Ab2中之另一者係選自由曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物組成之群。

【0048】 該雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與抗體1 (Ab1)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與抗體2 (Ab2)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中該Ab1之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至該Ab2之Fab片段之CH1域之C端，

其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗或其功能衍生物；

且Ab1或Ab2中之另一者係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【0049】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含兩個具有不同的CH1及CL域之Fab片段。在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含兩個具有不同的CH1及CL域之Fab片段，該等Fab片段係由以下組成：

(i)具有衍生自人類IgG1/κ之CH1及CL域以及Ab1之VH及VL域之Fab片段，

(ii)具有衍生自人類IgG1/κ之CH1及CL域以及Ab2之VH及VL域之Fab片段。

【0050】 在特定實施例中，Ab1為帕特里土單抗或其功能衍生物，且Ab2為曲妥珠單抗或其功能衍生物。在另一特定實施例中，Ab1為曲妥

珠單抗或其功能衍生物，且Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物。

【0051】 在特定實施例中，Ab1為帕特里土單抗或其功能衍生物，且Ab2為西妥昔單抗或其功能衍生物。在另一特定實施例中，Ab1為西妥昔單抗或其功能衍生物，且Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物。

【0052】 在特定實施例中，Ab1為帕特里土單抗或其功能衍生物，且Ab2為馬妥珠單抗或其功能衍生物。在另一特定實施例中，Ab1為馬妥珠單抗或其功能衍生物，且Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物。

【0053】 在較佳實施例中，Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物，且Ab1係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【0054】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含Fab片段，該Fab片段包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈，其中：

- VH域包含SEQ ID NO:5或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:5或其突變衍生物組成；及

- VL域包含SEQ ID NO:6或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:6或其突變衍生物組成；

其中CH1域較佳為人類IgG1之CH1恆定域或其突變衍生物；

且其中CL域較佳為人類κ恆定域或其突變衍生物。

【0055】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含Fab片段，該Fab片段包含與西妥昔單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈，其中：

- VH域包含SEQ ID NO:7或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:7

或其突變衍生物組成；及

- VL域包含SEQ ID NO:8或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:8或其突變衍生物組成；

其中CH1域較佳為人類IgG1之CH1恆定域或其突變衍生物；

且其中CL域較佳為人類κ恆定域或其突變衍生物。

【0056】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含Fab片段，該Fab片段包含與曲妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈，其中：

- VH域包含SEQ ID NO:9或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:9或其突變衍生物組成；及

- VL域包含SEQ ID NO:10或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:10或其突變衍生物組成；

其中CH1域較佳為人類IgG1之CH1恆定域或其突變衍生物；

且其中CL域較佳為人類κ恆定域或其突變衍生物。

【0057】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含Fab片段，該Fab片段包含與馬妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈，其中：

- VH域包含SEQ ID NO:11或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:11或其突變衍生物組成；及

- VL域包含SEQ ID NO:12或其突變衍生物，且較佳由SEQ ID NO:12或其突變衍生物組成；

其中CH1域較佳為人類IgG1之CH1恆定域或其突變衍生物；

且其中CL域較佳為人類κ恆定域或其突變衍生物。

【0058】

突變衍生物

本發明利用(帕特里土單抗、馬妥珠單抗、西妥昔單抗或曲妥珠單抗之)野生型序列或其突變衍生物。

【0059】 術語「**突變衍生物**」、「**突變體**」或「**功能衍生物**」表示藉由一個或若干個胺基酸之刪除、取代或插入而與其親本序列不同之序列。較佳地，突變衍生物或功能變體具有與原生序列至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致之胺基酸序列。在特定實施例中，突變不會實質上影響抗體之功能。

【0060】 突變衍生物或功能變體可包含：包含與本文中所述之任何參考序列至少80% (例如至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列之VH鏈、具有與本文中所述之任何參考序列至少80% (例如至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致之胺基酸序列之VL鏈，或其兩者。帕特里土單抗之功能變體能夠與HER3結合。西妥昔單抗之功能變體能夠與EGFR結合。馬妥珠單抗之功能變體能夠與EGFR結合。曲妥珠單抗之功能變體能夠與HER2結合。

【0061】 在一些實例中，變體相對於上述參考抗體具有類似的抗原結合親和力(例如具有小於1×10^{-8}，較佳小於1×10^{-9}或1×10^{-10} M之Kd)。在一些實施例中，原始抗體之功能變體具有相同的結合特異性且對其標靶之親和力係原始抗體之親和力之至少50%，諸如至少60%、70%、80%或至少90%。結合之親和力係由術語結合速率常數(ka)、解離速率常數(kd)或平衡解離常數(KD)定義。通常，當與抗體一起使用時，特異性結合係指

以小於10^{-8} M，例如小於10^{-9} M或10^{-10} M之親和力(KD)值特異性結合於(「識別」)其標靶之抗體。較低的KD值表示較高的結合親和力(亦即，較強的結合)，因此10^{-9}之KD值指示比10^{-8}之KD值更高的結合親和力。

【0062】使用Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-68,1990之演算法測定兩個胺基酸序列之「一致性百分比」，該演算法係如Karlin及Altschul, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-77,1993中進行修改。此類演算法併入Altschul等人, J. Mol. Biol. 215:403-10, 1990之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)中。BLAST蛋白搜尋可用XBLAST程式(分值=50，字長=3)進行以獲得與感興趣的蛋白分子同源的胺基酸序列。在兩個序列之間存在空位之情況下，可如Altschul等人, Nucleic Acids Res. 25 (17):3389-3402, 1997中所描述使用Gapped BLAST。在利用BLAST及Gapped BLAST程式時，可使用相應程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。

【0063】在其他實施例中，本文所描述之功能變體可含有一或多個突變(例如保守性取代)，其較佳不存在於預測將與一或多個CDR相互作用之殘基處。

【0064】本文描述了與參考抗體實質上一致之突變衍生物或功能變體。

【0065】術語「實質上一致」或「非實質」意謂變體之相關胺基酸序列(例如在構架區(FR)、CDR、VH或VL域中)與參考抗體相比僅存在非實質性差異(例如包括保守性胺基酸取代)，使得變體相對於參考抗體具有實質上類似的結合活性(例如親和力、特異性或其兩者)及生物活性。此類變體可包括少量胺基酸變化，例如指定區域之5個胺基酸序列中之1或2個

取代。一般而言，與CDR區相比，可在FR區中進行更多取代，只要該等取代不會對抗體之結合功能產生不利影響(諸如與原始抗體相比，結合親和力降低超過50%)即可。在一些實施例中，原始抗體與經修飾之抗體之間的序列一致性可為約85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。在一些實施例中，經修飾之抗體具有相同的結合特異性且其親和力係原始抗體之至少50%。在一些實施例中，突變不會發生在CDR區內。

【0066】 保守性取代將產生具有與進行此類修飾之分子類似的功能及化學特徵之分子。舉例而言，「保守性胺基酸取代」可涉及用另一殘基取代原生胺基酸殘基，使得對該位置處之胺基酸殘基之極性或電荷幾乎沒有影響或沒有影響。所需的胺基酸取代(無論保守性或非保守性)可由熟習此項技術者確定。舉例而言，胺基酸取代可用於鑑別分子序列之重要殘基，或用於增加或減少本文所描述之分子之親和力。可根據一般熟習此項技術者已知的用於改變多肽序列之方法製備包含一或多個保守性胺基酸取代之變體，該等方法可見於諸如彙編此類方法之參考文獻中，例如Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook等人編, 第二版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 1989，或Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel等人編, John Wiley & Sons, Inc., New York。胺基酸之保守性取代包括在以下組內之胺基酸中進行之取代：(a)M、I、L、V；(b)F、Y、W；(c)K、R、H；(d)A、G；(e)S、T；(f)Q、N；及(g)E、D。

【0067】 本發明亦提供抗體變體，其具有經改良之抗體之生物特性，諸如更高或更低之結合親和力，或具有經改變之ADCC特性，或具有經改變之HER3、EGFR及/或HER2表現細胞之活力抑制作用。

【0068】 抗體之胺基酸序列變體可經由將適當的核苷酸變化引入抗體核酸或經由肽合成來製備。此類修飾包括例如抗體之胺基酸序列內之殘基之刪除及/或插入及/或取代。進行刪除、插入及取代之任何組合以獲得最終構築體，其限制條件為最終構築體具有所需特徵。可藉由此項技術中已知之多種方法製備編碼抗體之胺基酸序列變體之核酸分子。此等方法包括(但不限於)寡核苷酸介導之(或定點)突變誘發、PCR突變誘發及早期製備之抗體之變體或非變體(天然)版本之卡匣突變誘發。在一個實施例中，本發明之抗體之平衡解離常數(KD)值小於10^{-8} M，尤其小於10^{-9} M或10^{-10} M。結合親和力可使用此項技術中已知之技術測定，諸如ELISA或生物特異性相互作用分析或此項技術中已知的其他技術。

【0069】 可根據常規方法檢查本文所描述之任何抗體以確定其特性，諸如抗原結合活性、抗原結合特異性及生物功能。

【0070】 可修飾本文所描述之任何抗體以含有此項技術中已知的且容易獲得的額外非蛋白質部分，例如經由聚乙二醇化、高醣基化、毒素接合、放射性標記及其類似技術。感興趣的是可延長血清半衰期之修飾。

【0071】 本發明之抗體可為醣基化或非醣基化的，或可顯示多種醣基化概況。在較佳實施例中，抗體在重鏈及輕鏈之可變區上未經醣基化，但在Fc區上經醣基化。

【0072】 舉例而言，為了移除西妥昔單抗之VH域中之N-醣基化位點，根據序列SEQ ID NO:77將Kabat位置H85處之Asn突變為天冬胺酸(D)，或根據序列SEQ ID NO:78將Kabat位置H85處之Asn突變為麩胺酸(E)。

【0073】 西妥昔單抗之某些突變衍生物係參考西妥昔單抗抗體之人

源化形式，其在原始形式中為具有鼠類來源之重鏈及輕鏈可變區之嵌合抗體。在人源化方法中，將互補決定區(CDR)及某些其他來自供體小鼠可變區之胺基酸移植至人類可變受體區中，且隨後連接至人類恆定區；一些CDR胺基酸可進一步由在受體區之人類生殖系序列中發現之胺基酸置換。參見例如Riechmann等人，Nature 332:323-327 (1988)；美國專利第5,225,539號。

【0074】 本發明亦涵蓋含有西妥昔單抗之輕鏈及/或重鏈之人源化版本之雙特異性抗原結合片段。

【0075】 在特定實施例中，Ab1或Ab2為西妥昔單抗或西妥昔單抗之人源化形式。在特定實施例中，西妥昔單抗之人源化形式具有VH域，其具有與SEQ ID NO:7至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%一致之胺基酸序列；及VL域，其具有與SEQ ID NO:8至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%一致之胺基酸序列。

【0076】 在特定實施例中，西妥昔單抗之人源化形式為專利申請案WO2012020059中所描述之任何人源化形式。

【0077】 在特定實施例中，Ab1或Ab2為西妥昔單抗之人源化形式，其能夠與EGFR結合且包含：

- 重鏈可變區(VH)，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:49之CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:50之CDR2及具有胺基酸序列SEQ ID NO:51之CDR3；及/或

- 輕鏈可變區(VL)，其包含具有胺基酸序列SEQ ID NO:52之CDR1、具有胺基酸序列SEQ ID NO:53之CDR2及具有胺基酸序列SEQ ID

NO:54之CDR3。

【0078】 在一個實施例中，人源化西妥昔單抗之重鏈可變區(VH)之構架區1、2及3中之至少2者且較佳全部係衍生自或對應於編碼包含SEQ ID NO:55之胺基酸序列之人類生殖系VH基因4-59*01。此外，重鏈可變區(VH)之構架區4較佳係衍生自或對應於編碼包含SEQ ID NO:56之胺基酸序列之人類生殖系基因JH1。在一個實施例中，人源化西妥昔單抗之輕鏈可變區(VL)之構架區1、2及3中之至少一者係衍生自或對應於編碼包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列之人類生殖系VL基因6-21*01。較佳地，輕鏈可變區之構架區1、2及3中之至少2者且較佳全部3者係衍生自或對應於編碼包含SEQ ID NO:57之胺基酸序列之人類生殖系VL基因6-21*01。此外，輕鏈可變區(VL)之構架區4較佳係衍生自或對應於編碼包含SEQ ID NO:58之胺基酸序列之人類生殖系基因JK2。

【0079】 較佳地，人源化西妥昔單抗包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:59之重鏈可變區(VH)及/或含有胺基酸序列SEQ ID NO:60之輕鏈可變區(VL)。重鏈可變區(VH)較佳包含選自由SEQ ID NO:61至68組成之群之胺基酸序列，尤其選自胺基酸序列SEQ ID NO:63。在特定實施例中，人源化西妥昔單抗之重鏈可變區(VH)較佳包含胺基酸序列SEQ ID NO:81。此外，輕鏈可變區(VL)較佳包含選自由SEQ ID NO:69至72組成之群之胺基酸序列，尤其選自胺基酸序列SEQ ID NO:71。尤其較佳為人源化抗體，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:63之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO:71之輕鏈可變區(VL)。另一尤其較佳為人源化西妥昔單抗，其包含含有胺基酸序列SEQ ID NO:81之重鏈可變區(VH)及含有胺基酸序列SEQ ID NO:71之輕鏈可變區(VL)。

【0080】在特定實施例中，人源化西妥昔單抗包含：

- SEQ ID NO:81之VH域及SEQ ID NO:2之CH1域(對應於SEQ ID NO:83之VH-CH1序列)

- SEQ ID NO:71之VL域及SEQ ID NO:4之CL域(對應於SEQ ID NO:84之VL-CL序列)。

【0081】在特定實施例中，人源化西妥昔單抗包含重鏈可變區(VH)，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:59或與SEQ ID NO:61至68，尤其與SEQ ID NO:63之胺基酸序列具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%之一致性之胺基酸序列。在特定實施例中，人源化西妥昔單抗包含輕鏈可變區(VL)，該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:60或與SEQ ID NO:69至72，尤其與SEQ ID NO:71之胺基酸序列具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%之一致性之胺基酸序列。

【0082】在一些實例中，Ab1或Ab2為人源化西妥昔單抗，其包含：

— 基於如IMGT/Gene資料庫中所定義之人類免疫球蛋白基因κ可變6-11對偶基因02 (IGKV6-21*02)之西妥昔單抗之輕鏈人源化版本，

EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPK LLIKYASESISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQNNN WPTTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:73)

其中在以下Kabat位置，胺基酸殘基為：

在Kabat位置L31處，Thr或Ser

在Kabat位置L32處，Asn或Ser

在Kabat位置L33處，Ile或Leu

在Kabat位置L53處，Glu或Gln，在GlnKabat位置L89處，Gln或His

及視情況地，在Kabat位置L91處，Asn、Ser、His、Lys或Arg

在Kabat位置L92處，Asn、Ser、His、Lys或Arg

在Kabat位置L93處，Asn、Ser、His、Lys或Arg

在Kabat位置L94處，Trp、Tyr或Phe

在Kabat位置L96處，Thr或Tyr。

【0083】 出於說明目的，L31係指輕鏈中之殘基31。

— 基於如IMGT/基因資料庫中所定義之人類免疫球蛋白基因κ可變3-11對偶基因01 (IGKV3-11*01)之西妥昔單抗之輕鏈人源化形式，

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIKYASESISGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQNNNWPTTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:74)

其中在以下Kabat位置，胺基酸殘基為：

在Kabat位置L29處，Ile或Val

在Kabat位置L30處，Gly或Ser

在Kabat位置L31處，Thr或Ser

在Kabat位置L32處，Asn或Tyr

在Kabat位置L33處，Ile或Leu

在Kabat位置L34處，His或Ala

在Kabat位置L49處，Lys或Tyr

在Kabat位置L50處，Tyr或Asp

在Kabat位置L53處，Glu或Asn

在Kabat位置L54處，Ser或Arg

在Kabat位置L55處，Ile或Ala

在Kabat位置L56處，Ser或Thr

及視情況地，在Kabat位置L91處，Asn、Arg、His或Lys

在Kabat位置L92處，Asn、Ser、His、Lys或Arg

在Kabat位置L94處，Trp、Tyr或Phe

在Kabat位置L96處，Thr或Tyr。

— 基於如IMGT/Gene資料庫中所定義之人類免疫球蛋白基因重可變4-59對偶基因01 (IGHV4-59*01)之西妥昔單抗mAb之重鏈人源化形式，

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGK GLEWLGVIWSGGNTDYNTPLTSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:75)

其中在以下Kabat位置，胺基酸殘基為：

在Kabat位置H29處，Leu或Ile

在Kabat位置H30處，Thr或Ser

在Kabat位置H31處，Asn或Ser

在Kabat位置H33處，Gly或Tyr

在Kabat位置H35處，His或Ser

在Kabat位置H37處，Val或Ile

在Kabat位置H48處，Leu或Ile

在Kabat位置H50處，Val或Tyr

在Kabat位置H52處，Trp、Tyr或Phe

在Kabat位置H53處，Ser或Tyr

在Kabat位置H54處，Gly或Ser

在Kabat位置H56處，Asn或Ser

在Kabat位置H58處，Asp或Asn

在Kabat位置H61處，Thr或Pro

在Kabat位置H62處，Pro或Ser

在Kabat位置H64處，Thr或Lys

在Kabat位置H67處，Leu或Val

在Kabat位置H73處，Asn或Thr

在Kabat位置H78處，Val或Phe。

【0084】 出於說明目的，H29係指重鏈中之殘基29。

— 基於如IMGT/Gene資料庫中所定義之人類免疫球蛋白基因重可變3-33對偶基因01(IGHV3-33*01)之西妥昔單抗mAb之重鏈人源化形式，

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTNYGVHWVRQAPG KGLEWLGVIWSGGNTDYNTPVTSRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAE DTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:76)

其中在以下Kabat位置，胺基酸殘基為：

在Kabat位置H28處，Ser或Thr

在Kabat位置H30處，Thr或Ser

在Kabat位置H48處，Leu或Val

在Kabat位置H49處，Gly或Ala

在Kabat位置H53處，Ser或Asp

在Kabat位置H55處，Gly或Ser

在Kabat位置H57處，Lys或Thr

在Kabat位置H58處，Asp或Tyr

在Kabat位置H60處，Asn或Ala

在Kabat位置H61處，Thr或Asp

在Kabat位置H62處，Pro或Ser

在Kabat位置H64處，Thr或Lys

在Kabat位置H65處，Ser或Gly

在Kabat位置H78處，Val或Leu。

【0085】 在特定實施例中，Ab1之Fab片段及/或Ab2之Fab片段包含VH/VL域中之突變以促進Fab輕鏈與Fab重鏈之配對。特定突變描述於國際專利申請案WO2020/136566中，其均以引用之方式併入本文中。

【0086】 在一個特定實施例中，Ab1之Fab片段及/或Ab2之Fab片段包含Kabat位置39之殘基已由麩醯胺酸突變成離胺酸之突變VH域；及Kabat位置38之殘基已由麩醯胺酸突變成麩胺酸之VL域。

【0087】 在一個特定實施例中，Ab1之Fab片段及/或Ab2之Fab片段包含Kabat位置39之殘基已由麩醯胺酸突變成離胺酸之突變VH域；及Kabat位置38之殘基已由麩醯胺酸突變成天冬胺酸之VL域。

【0088】 在一個特定實施例中，Ab1之Fab片段及/或Ab2之Fab片段包含Kabat位置39之殘基已由麩醯胺酸突變成麩胺酸之突變VH域；及Kabat位置38之殘基已由麩醯胺酸突變成離胺酸之VL域。

【0089】

CH1/CL突變域

Fab域之組裝係在不使用肽連接子下經由輕鏈及重鏈之自然配對實

現。為了最大化輕鏈與重鏈之間的同源配對之傾向，可考慮在Fab片段中之輕鏈及重鏈之界面(CL/CH1界面)引入突變。

【0090】 在一個特定實施例中，Ab1及/或Ab2之CH1域為來自任何同種異型之人類IgG1之CH1恆定域或其突變衍生物。在一個特定實施例中，Ab1及/或Ab2之CH1域為G1m(1,17)同種異型之人類IgG1之CH1域或其突變衍生物。在另一特定實施例中，Ab1及/或Ab2之CH1域為G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH1域或其突變衍生物。

【0091】 在較佳實施例中，各CH1域具有至少一個突變，且各CL1域亦具有至少一個突變，選擇該等突變以改良CH1及CL1域之正確同源配對。

【0092】 此等突變可選自以下清單：

-重新引入的離子對或已存在於Fab片段之重鏈及輕鏈之界面的原生離子對之反極性帶電突變；

-「杵臼(knobs-into-holes)」突變；

-重新形成Fab片段中之重鏈及輕鏈界面之相對恆定區之表面，以自強極性變為高疏水性或相反之突變。

【0093】 因此若干突變集合係合適的，如下文更詳細描述。

【0094】 值得注意的是，在整個本說明書中，本文中關於CH1及CL域使用之胺基酸序列及序列位置編號係根據Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)定義。

【0095】 可在CLκ域中突變之殘基可例如選自由以下組成之群：S 114、F 116、F 118、E 123 (例如E123K)、Q 124、T 129、S 131、V

133、L 135、N 137、Q 160、S 162、S 174、S 176、T 178及T 180。

【0096】 可在CH1域中突變之殘基可例如選自由以下組成之群：L 124、A 139、L 143、D 144、K 145、D 146、H 172、F 174、p 175、Q 179、S 183、S 188、V 190、T 192及K 221 (例如K221E)。

【0097】 特定突變描述於美國專利申請案2014/0200331、2014/150973、2014/0154254及國際專利申請案WO2007/147901中，其均以引用之方式併入本文中。

【0098】 CH1/CL突變衍生物之實例描述於下文中。

【0099】 根據特定實施例，雙特異性抗原結合片段包含：

— 對應於SEQ ID NO:1之來自人類IgG1之突變型CH1恆定域(Kabat位置192處之殘基已由蘇胺酸突變成麩胺酸(E))；

— 對應於SEQ ID NO:45之來自人類IgG1之突變型CH1恆定域(Kabat位置192處之殘基已由蘇胺酸突變成天冬胺酸(D))；

— 對應於SEQ ID NO:2之來自人類IgG1之突變型CH1恆定域(Kabat位置143處之殘基已由白胺酸突變成麩醯胺酸(Q)；且Kabat位置188處之殘基已由絲胺酸突變成纈胺酸(V))；

— 對應於SEQ ID NO:46之來自人類IgG1之突變型CH1恆定域(Kabat位置124處之殘基已由白胺酸突變成麩醯胺酸(Q)；且Kabat位置188處之殘基已由絲胺酸突變成纈胺酸(V))；

— 對應於SEQ ID NO:3之突變型人類κ恆定域(Kabat位置114處之殘基已由絲胺酸突變成丙胺酸(A)且Kabat位置137處之殘基已由天冬醯胺突變成離胺酸(K))；

— 對應於SEQ ID NO:4之突變型人類κ恆定域(Kabat位置133處之

殘基已由纈胺酸突變成蘇胺酸(T)且Kabat位置176處之殘基已由絲胺酸突變成纈胺酸(V))。

【0100】 在較佳實施例中，一對相互作用的極性界面殘基被交換為一對中性及鹽橋形成殘基。可選擇用麩胺酸或天冬胺酸置換CH1鏈上之Thr192，及將CL鏈上之Asn137交換為Lys，視情況用丙胺酸殘基取代該CL域之位置114處之絲胺酸殘基。

【0101】 在另一突變集合中，可用Gln殘基置換CH1域之Leu143，而用Thr殘基置換CL鏈之對向殘基，亦即Val33。此第一雙重突變引起自疏水性至極性相互作用之轉換。同時，將兩個相互作用的絲胺酸(CH1鏈上之Ser188及CL鏈上之Ser176)突變為纈胺酸殘基可實現自極性至疏水性相互作用之轉換。

【0102】 在另一實施例中，突變可包含用麩醯胺酸取代CH1域之位置124處之白胺酸殘基及用纈胺酸殘基取代CH1域之位置188處之絲胺酸殘基；以及用蘇胺酸殘基取代CL域之位置133處之纈胺酸殘基及用纈胺酸殘基取代該CL域之位置176處之絲胺酸殘基。

【0103】 「杵臼」突變包括突變集合(KH1)，其中CH1域之Leu 124及Leu 143已分別由Ala及Glu殘基置換，同時CL鏈之Val 33已由Trp殘基置換，而在命名為H2之突變集合中，CH1域之Val 90已由Ala殘基置換，且CL鏈之Leu135及Asn137已分別由Trp及Ala殘基置換。

【0104】 較佳突變揭示於下表中：

較佳突變 (LC為輕鏈，HC為重鏈)	**突變集合之名稱**
LC(S114A/N137K)，HC(T192E)	CR3突變
LC(S114A/N137K)，HC(T192D)	CC1突變
LC(V133T/S176V)，HC(L143Q/S188V)	Mut4
LC(V133T/S176V)，HC(L124Q/S188V)	ML1

【0105】 在特定實施例中，多特異性抗體可具有雙重突變，例如一個Fab具有CR3突變且另一個Fab具有Mut4突變。

【0106】 更特定地描述雙特異性抗原結合片段，其中Ab1或Ab2為帕特里土單抗或其突變衍生物，該雙特異性抗原結合片段包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:5或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係選自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46及SEQ ID NO:47組成之群，

-VL域，其係由SEQ ID NO:6或其突變衍生物組成，

-CL域，其係選自由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4及SEQ ID NO:48組成之群，

其中CL及CH1域較佳以如下方式結合：

- SEQ ID NO:48與SEQ ID NO:47，
- SEQ ID NO:3與SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:45，
- SEQ ID NO:4與SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:46。

【0107】 較佳地，Ab1或Ab2為帕特里土單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:5或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係由SEQ ID NO:1或其突變衍生物組成，

-VL域，其係由SEQ ID NO:6或其突變衍生物組成，

-CL域，其係由SEQ ID NO:3或其突變衍生物組成。

【0108】 較佳地，Ab1或Ab2為帕特里土單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH-CH1重鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:13或與SEQ

ID NO:13具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體；及

-VL-CL輕鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:14或與SEQ ID NO:14具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體。

【0109】 更特定地描述雙特異性抗原結合片段，其中Ab1或Ab2為西妥昔單抗或其突變衍生物，該雙特異性抗原結合片段包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:7、其突變衍生物或其人源化衍生物組成，

-CH1域，其係選自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46及SEQ ID NO:47組成之群，

-VL域，其係由SEQ ID NO:8、其突變衍生物或其人源化衍生物組成，

-CL域，其係選自由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4及SEQ ID NO:48組成之群，

其中CL及CH1域較佳以如下方式結合：

- SEQ ID NO:48與SEQ ID NO:47，
- SEQ ID NO:3與SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:45，
- SEQ ID NO:4與SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:46。

【0110】 較佳地，Ab1或Ab2為西妥昔單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:7、其突變衍生物或其人源化衍生物組成，

-CH1域，其係由SEQ ID NO:2或其突變衍生物組成，

-VL域，其係由SEQ ID NO:8、其突變衍生物或其人源化衍生物組成，

-CL域，其係由SEQ ID NO:4或其突變衍生物組成。

【0111】較佳地，Ab1或Ab2為西妥昔單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH-CH1重鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:15或與SEQ ID NO:15具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體；及

-VL-CL輕鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:16或與SEQ ID NO:16具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體。

【0112】更特定地描述雙特異性抗原結合片段，其中Ab1或Ab2為曲妥珠單抗或其突變衍生物，該雙特異性抗原結合片段包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:9或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係選自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46及SEQ ID NO:47組成之群，

-VL域，其係由SEQ ID NO:10或其突變衍生物組成，

-CL域，其係選自由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4及SEQ ID NO:48組成之群，

其中CL及CH1域較佳以如下方式結合：

- SEQ ID NO:48與SEQ ID NO:47，

- SEQ ID NO:3與SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:45，

- SEQ ID NO:4與SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:46。

【0113】較佳地，Ab1或Ab2為曲妥珠單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:9或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係由SEQ ID NO:2或其突變衍生物組成，

-VL域，其係由SEQ ID NO:10或其突變衍生物組成，

-CL域，其係由SEQ ID NO:4或其突變衍生物組成。

【0114】較佳地，Ab1或Ab2為曲妥珠單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH-CH1重鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:17或與SEQ ID NO:17具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體；及

-VL-CL輕鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:18或與SEQ ID NO:18具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體。

【0115】更特定地描述雙特異性抗原結合片段，其中Ab1或Ab2為馬妥珠單抗或其突變衍生物，該雙特異性抗原結合片段包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:11或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係選自由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:45、SEQ ID NO:46及SEQ ID NO:47組成之群，

-VL域，其係由SEQ ID NO:12或其突變衍生物組成，

-CL域，其係選自由SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4及SEQ ID NO:48組成之群，

其中CL及CH1域較佳以如下方式結合：

- SEQ ID NO:48與SEQ ID NO:47，

- SEQ ID NO:3與SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:45，

- SEQ ID NO:4與SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:46。

【0116】 較佳地，Ab1或Ab2為馬妥珠單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH域，其係由SEQ ID NO:11或其突變衍生物組成，

-CH1域，其係由SEQ ID NO:2或其突變衍生物組成，

-VL域，其係由SEQ ID NO:12或其突變衍生物組成，

-CL域，其係由SEQ ID NO:4或其突變衍生物組成。

【0117】 較佳地，Ab1或Ab2為馬妥珠單抗或其突變衍生物，其包含：

-VH-CH1重鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:19或與SEQ ID NO:19具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體；及

-VL-CL輕鏈，其包含以下或由以下組成：SEQ ID NO:20或與SEQ ID NO:20具有至少80%、85%、90%、92%、94%、96%、98%或至少99%序列一致性之功能變體。

【0118】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與曲妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中曲妥珠單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至帕特里土單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中曲妥珠單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:17組成，曲妥珠單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:18組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:14組成。

【0119】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及兩個不同的輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO:21或其功能變體或由SEQ ID NO:21或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0120】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與曲妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中帕特里土單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至曲妥珠單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中曲妥珠單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:17組成，曲妥珠單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:18組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:14組成。

【0121】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及

兩個不同的輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO:22或其功能變體或由SEQ ID NO:22或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0122】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與西妥昔單抗或其功能或人源化衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中西妥昔單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至帕特里土單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中西妥昔單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:15組成，西妥昔單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:16組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:14組成。

【0123】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及兩個不同的輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO:23或其功能變體或由SEQ ID NO:23或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:16及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:16及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0124】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與西妥昔單抗或其功能或人源化衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中帕特里土單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至西妥昔單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中西妥昔單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:15組成，西妥昔單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:16組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:14組成。

【0125】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及兩個不同的輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO:24或其功能變體或由SEQ ID NO:24或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:16及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:16及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0126】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與馬妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中馬妥珠單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至帕特里土單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中馬妥珠單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:19組成，馬妥珠單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:20組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較

佳由SEQ ID NO:14組成。

【0127】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及兩個不同的輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:25或其功能變體或由SEQ ID NO:25或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:20及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:20及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0128】 在特定實施例中，雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與帕特里土單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與馬妥珠單抗或其功能衍生物之VL-CL輕鏈結合之VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中帕特里土單抗之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至馬妥珠單抗之Fab片段之CH1域之C端，

其中馬妥珠單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:19組成，馬妥珠單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:20組成，帕特里土單抗之VH-CH1重鏈較佳由SEQ ID NO:13組成，及/或其中帕特里土單抗之VL-CL輕鏈較佳由SEQ ID NO:14組成。

【0129】 在較佳實施例中，雙特異性抗原結合片段包含一個重鏈及兩個不同的輕鏈，其中該重鏈包含SEQ ID NO:26或其功能變體或由SEQ ID NO:26或其功能變體組成，該兩個輕鏈包含SEQ ID NO:20及SEQ ID NO:14或其功能變體或由SEQ ID NO:20及SEQ ID NO:14或其功能變體組成。

【0130】

連接子之設計

使用多肽連接子將Ab1之Fab片段之VH域之N端連接至Ab2之Fab片段之CH1域之C端。

【0131】 在本發明之上下文中，術語「多肽連接子序列」係具有約20至80個胺基酸，較佳30至60個胺基酸，更佳30至40個胺基酸之多肽。多肽連接子序列通常由少於80個胺基酸，較佳少於60個胺基酸，更佳少於40個胺基酸組成。有利地，連接子序列係「鉸鏈衍生的」，此意謂多肽連接子包含選自IgA、IgG及IgD (較佳係人類來源)之一或多種免疫球蛋白之鉸鏈區之全部或一部分序列。其亦稱為「鉸鏈衍生的多肽連接子序列」或「偽鉸鏈連接子」。該多肽連接子可包含僅一種免疫球蛋白之鉸鏈區之全部或一部分序列。在此情況下，該免疫球蛋白可與衍生相鄰CH1域之免疫球蛋白屬於相同的同型及子類，或屬於不同的同型或子類。或者，該多肽連接子可包含至少兩種不同的同型或子類之免疫球蛋白之鉸鏈區之全部或一部分序列。在此情況下，直接跟在CH1域之後的多肽連接子之N端部分較佳由免疫球蛋白之全部或一部分鉸鏈區組成，該免疫球蛋白與衍生該CH1域之免疫球蛋白屬於相同的同型及子類。

【0132】 視情況地，該多肽連接子可進一步包含具有免疫球蛋白之CH2域之2至15個，較佳5至10個N端胺基酸之序列。

【0133】 在一些情況下，可使用來自原生鉸鏈區之序列；在其他情況下，可對此等序列進行點突變，尤其用丙胺酸或絲胺酸置換原生IgG1、IgG2或IgG3鉸鏈序列中之一或多個半胱胺酸殘基，以避免不合需要的鏈內或鏈間二硫鍵。

【0134】 在特定實施例中，多肽連接子序列包含以下胺基酸序列或由

其組成：EPKX1CDKX2HX3X4PPX5PAPELLGGPX6X7PPX8PX9PX10GG (SEQ ID NO:33)，其中X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的且係任何胺基酸。

【0135】在特定實施例中，X1、X2及X3係相同或不同的且係蘇胺酸(T)或絲胺酸(S)。

【0136】在另一特定實施例中，X1、X2及X3係相同或不同的，且係選自由Ala (A)、Gly (G)、Val (V)、Asn (N)、Asp (D)及Ile (I)組成之群，更佳X1、X2及X3係相同或不同的且可為Ala (A)或Gly (G)。

【0137】或者，X1、X2及X3係相同或不同的且可為Leu (L)、Glu (E)、Gln (Q)、Met (M)、Lys (K)、Arg (R)、Phe (F)、Tyr (T)、His (H)、Trp (W)，較佳為Leu (L)、Glu (E)或Gln (Q)。

【0138】在特定實施例中，X4及X5係相同或不同的且係選自由絲胺酸(S)、半胱胺酸(C)、丙胺酸(A)及甘胺酸(G)組成之群之任何胺基酸。

【0139】在較佳實施例中，X4係絲胺酸(S)或半胱胺酸(C)。

【0140】在較佳態樣中，X5係丙胺酸(A)或半胱胺酸(C)。

【0141】在特定實施例中，X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的且係除蘇胺酸(T)或絲胺酸(S)以外的任何胺基酸。較佳地，X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的，且係選自由Ala (A)、Gly (G)、Val (V)、Asn (N)、Asp (D)及Ile (I)組成之群。

【0142】或者，X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的且可為Leu (L)、Glu (E)、Gln (Q)、Met (M)、Lys (K)、Arg (R)、Phe (F)、Tyr (T)、His (H)、Trp (W)，較佳為Leu (L)、Glu (E)或Gln (Q)。

【0143】在較佳實施例中，X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同

的，且係選自由Ala (A)及Gly (G)組成之群。

在另一較佳實施例中，X6及X7係相同的，且較佳選自由Ala (A)及Gly(G)組成之群。

【0144】 在較佳實施例中，多肽連接子序列包含序列SEQ ID NO:33或由序列SEQ ID NO:33組成，其中

X1、X2及X3係相同或不同的且係蘇胺酸(T)、絲胺酸(S)；

X4係絲胺酸(S)或半胱胺酸(C)；

X5係丙胺酸(A)或半胱胺酸(C)；

X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的，且係選自由Ala (A)及Gly (G)組成之群。

【0145】 在另一較佳實施例中，多肽連接子序列包含序列SEQ ID NO:33或由序列SEQ ID NO:33組成，其中

X1、X2及X3係相同或不同的且係Ala (A)或Gly (G)；

X4係絲胺酸(S)或半胱胺酸(C)；

X5係丙胺酸(A)或半胱胺酸(C)；

X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同的，且係選自由Ala (A)及Gly (G)組成之群。

【0146】 特定言之，多肽連接子序列可包含選自由以下組成之群之序列或由其組成：

EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGG (SEQ ID NO:34)；

EPKSCDKTHTAPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGG (SEQ ID NO:35)；

EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPGGPPGPGPGGG (SEQ ID NO:36)；

EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPGPAPGGG (SEQ ID NO:37)；

EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSTPPTPSPSGG (SEQ ID NO:38)；

及EPKSCDKTHTSPPSPAPELLGGPSTPPTPSPSGG (SEQ ID NO:39)。

【0147】 較佳地，多肽連接子序列包含胺基酸序列SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:35或由其組成。

【0148】 在抗體包含不同的Fab片段之實施例中，分隔Fab片段之多肽連接子可係相同或不同的。

【0149】

2.雙特異性抗體之設計

本發明亦係關於一種雙特異性分子，其包含兩個相同的抗原結合臂，各抗原結合臂係由如上文所定義之抗原結合片段組成。在較佳實施例中，雙特異性分子係全長抗體。

【0150】 若希望獲得不具有Fc介導之作用之抗體或針對兩種標靶抗原中之各者呈單價之抗體，則抗體將不包含Fc區。在此情況下，兩個抗原結合臂可以連接在一起，例如：

-藉由抗原結合臂之經由分隔Fab片段之多肽連接子所提供之鏈間二硫鍵進行之均二聚化；及/或

-經由在各抗原結合臂之C端添加含有半胱胺酸殘基之多肽延伸部分，使得形成鏈間二硫鍵，及該多肽延伸部分之均二聚化，從而產生鉸鏈樣結構；作為非限制性實例，該多肽延伸部分可為例如IgG1、IgG2或IgG3之鉸鏈序列；

-經由連接子，較佳半剛性連接子與兩個抗原結合臂之重鏈之C端連接以形成單一多肽鏈，且保持該抗原結合臂彼此之間具有足夠的距離。

【0151】 或者，若需要效應功能，諸如抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、補體依賴性細胞毒性(CDC)及/或抗體依賴性噬菌作用(ADP)或兩種抗原中之各者之二價結合，則本發明之多特異性抗體可進一步包含提供此等效應功能之Fc域。Fc域之選擇將取決於所需效應功能之類型。

【0152】 本發明亦提供雙特異性四價抗體，其包含兩個針對HER-3之結合位點及兩個針對另一種抗原(HER-2或EGFR)之結合位點。更特定言之，本發明係關於一種雙特異性抗體，其包含兩個相同的抗原結合臂(因此提供對稱的抗體形式)，其中各抗原結合臂包含一個HER-3結合位點及一個HER-2結合位點。本發明亦係關於一種雙特異性抗體，其包含兩個相同的抗原結合(因此提供對稱的抗體形式)，其中各抗原結合臂包含一個HER-3結合位點及一個EGFR結合位點。

【0153】 在特定實施例中，各抗原結合臂係由如上文所定義之雙特異性抗原結合片段組成。

【0154】 在較佳實施例中，連接子以四-Fab雙特異性抗體形式連接兩對Fab域，其胺基酸序列包含至少兩個由連接子連接的Fab之重鏈序列，隨後係鉸鏈序列，隨後係與適當的輕鏈序列共表現之Fc序列。

【0155】 本發明之具有IgG樣結構之抗體之實例說明於**圖1**中。

【0156】 在特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構，且包含：

- 兩個相同的抗原結合臂，各抗原結合臂係由如本文所描述之雙特異性抗原結合片段組成，及

- Fc域，其較佳係功能性的，亦即，其實現效應功能(諸如抗體依賴

性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、噬菌作用及補體依賴性細胞毒性(CDC))之活化。

【0157】 在特定實施例中，本發明之雙特異性抗體包含：

- 由Fc構築之連續重鏈(鉸鏈-CH2-CH3)

- 隨後係抗體1 (Ab1)之Fab重鏈(CH1-VH)及抗體2 (Ab2)之連續Fab重鏈(CH1-VH)，後者由如上文所描述之多肽連接子序列連接，

- 且在蛋白表現期間，所得重鏈組裝成同源二聚體，而共表現之Ab1之兩條輕鏈(VL-CL)及Ab2之兩條輕鏈(VL-CL)與其同源重鏈結合以形成最終串聯F(ab)'2-Fc分子，

其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗或其功能衍生物；

且Ab1或Ab2中之另一者係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【0158】 應理解，鉸鏈域將CH2域之N端連接至Ab1之CH1域之C端，且多肽連接子序列將Ab1之VH域之N端連接至Ab2之CH1域之C端。

【0159】 在特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構，其包含：

-兩個相同的抗原結合臂，各抗原結合臂係由如本文所描述之雙特異性抗原結合片段組成；

-免疫球蛋白之二聚化CH2及CH3域

-免疫球蛋白之鉸鏈區，其將抗原結合臂之CH1域之C端連接至CH2域之N端。

【0160】 在特定實施例中，CH2及/或CH3域為IgG1或IgG4同型或其突變衍生物之CH2及CH3域。較佳地，CH2域為人類IgG1之CH2域

(SEQ ID NO:41)。較佳地，CH3域為G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)。在另一特定實施例中，CH3域為G1m(1,17)同種異型之人類IgG1之CH3域。

【0161】 在特定實施例中，鉸鏈區為IgA、IgG1、IgG4、IgD或其突變衍生物之鉸鏈區，其將抗原結合臂之CH1域之C端連接至CH2域之N端。在特定實施例中，鉸鏈區為IgG4之鉸鏈區且具有S228P取代。較佳地，鉸鏈區為SEQ ID NO:40之IgG1之鉸鏈區。

【0162】 在特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構且包含Fc域，其可為野生型免疫球蛋白Fc域或其突變衍生物。在特定實施例中，Fc域為IgG1 Fc域之突變衍生物或IgG4 Fc域之突變衍生物。在特定實施例中，該突變衍生物為與親本Fc域相比，對至少一種Fc γ受體(FcgR)具有經修飾之親和力之Fc域。

【0163】 在特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構，且包含諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域，當與野生型Fc域相比時，其與Fcγ受體之結合減少，從而產生具有降低的效應功能之雙特異性抗體。

【0164】 在特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構，且包含諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域，當與野生型Fc域相比時，其不與或實質上不與Fcγ受體結合，從而產生具有沉默或降低的效應功能之雙特異性抗體。

【0165】 該Fc域可包含一或多個減少或消除其與Fcγ受體之結合之突變，諸如CH2及/或CH3域中之突變。該一或多個突變包括胺基酸取代、插入及/或缺失。減少或消除Fc域與Fcγ受體之結合活性之說明性突變包括(但不限於)：L/F234A、L235A/E、G236R/del、G237A、P238S、

D265A、H/Q268A、L328R、P329G、S/A330R/S及/或P331S。本文中之Fc域中之所有突變殘基係根據EU命名法慣例進行編號。

【0166】 出於說明目的，「L/F234A」表示用丙胺酸取代白胺酸或苯丙胺酸(無論哪個分別存在於IgG1或IgG4之位置234處)。出於說明目的，「L235A/E」表示用丙胺酸或麩胺酸置換位置235處之白胺酸。出於說明目的，「G236R/del」表示用精胺酸置換位置236處之甘胺酸或刪除位置236處之甘胺酸殘基。出於說明目的，「A/S330R/S」表示用精胺酸或絲胺酸置換丙胺酸或絲胺酸(無論哪個分別存在於IgG1或IgG4之位置330處)。

【0167】 減少或消除IgG1 Fc域與Fcγ受體之結合活性之說明性突變包括(但不限於)：L234A、L235A/E、G236R/del、G237A、P238S、D265A、H268A、L328R、P329G、A330R/S及/或P331S。減少或消除IgG4 Fc域與Fcγ受體之結合活性之說明性突變包括(但不限於)：F234A、L235A/E、G236R/del、G237A、P238S、D265A、Q268A、L328R、P329G及/或S330R。

【0168】 在另一特定實施例中，雙特異性抗體具有免疫球蛋白樣結構且包含諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域，當與野生型Fc域相比時，其與Fcγ受體之結合增加，從而產生具有改良的效應功能之雙特異性抗體。

【0169】 該Fc域可包含增加其與Fcγ受體之結合之一或多個突變，諸如CH2及/或CH3域中之突變。增加Fc域，諸如IgG1或IgG4 Fc域與Fcγ受體之結合活性之說明性突變包括(但不限於)：S239D、I332E、S298A、E333A、K334A、D280H、K290S、S298D、F243L、R292P、Y300L、V305I、P396L、A330L、G236A、L234Y、G236W及/或S298A。

在較佳實施例中，諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域包含突變S239D及突變I332E。

【0170】 在特定實施例中，諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域在CH2域中之位置297處之Fc聚醣中具有降低的海藻糖含量。

【0171】 根據特定實施例，諸如IgG1或IgG4 Fc域之Fc域在醣基化位點(Asn 297)上具有N-聚醣，該等N-聚醣之海藻醣基化程度低於65%，較佳低於60%，較佳低於55%，較佳低於50%，更佳低於45%，較佳低於40%，較佳低於35%，較佳低於30%，較佳低於25%，較佳低於20%，較佳低於10%。

【0172】 根據更特定實施例，Fc域在醣基化位點(Asn 297)上具有N-聚醣，該等N-聚醣之海藻醣基化程度等於0%。因此，本發明提供一種雙特異性抗體，其包含在醣基化位點Asn297上具有N-聚醣之Fc域，該雙特異性抗體之特徵在於該Fc域之N-聚醣不含海藻糖。

【0173】 有利地，在位置297處之醣基化位點具有經修飾之醣基化，尤其具有低海藻醣基化之Fc域顯示與Fc-γ受體之結合增加。

【0174】 在特定實施例中，Fc域包含以下且較佳由以下組成：

- SEQ ID NO:40之鉸鏈域；及
- SEQ ID NO:43之CH2-CH3域。

【0175】 在特定實施例中，Fc域包含以下且較佳由以下組成：SEQ ID NO:44或與SEQ ID NO:44具有至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或至少99%序列一致性之功能變體。在另一特定實施例中，Fc域包含以下且較佳由以下組成：SEQ ID NO:82或與SEQ ID NO:82具有至少80%、90%、95%、96%、97%、98%或至少99%序列一致性之功能變

體。

【0176】特定實施例係關於包含兩條重鏈及四條輕鏈之雙特異性抗體，其中各重鏈包含：

a.免疫球蛋白之Fc區，其包含鉸鏈-CH2-CH3域或如上文所描述之突變衍生物，

b.該Fc區經由該鉸鏈域連接至抗體1 (Ab1)之Fab CH1-VH重鏈，

c.該Ab1之CH1域又經由多肽連接子序列連接至抗體2 (Ab2)之Fab CH1-VH重鏈，其中該多肽連接子序列將該Ab1之VH域之N端與該Ab2之CH1域之C端連接，

其中該四條輕鏈包含兩條Ab1之Fab CL-VL輕鏈及兩條Ab2之Fab CL-VL輕鏈，該等輕鏈各自與其同源重鏈域結合；

其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗或如上文所描述之其功能衍生物；

且Ab1或Ab2中之另一者係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或如上文所描述之其功能或人源化衍生物。

【0177】特定實施例係關於包含兩條重鏈及四條輕鏈之雙特異性抗體，其中各重鏈包含：

a.免疫球蛋白之Fc區，其包含鉸鏈-CH2-CH3域或如上文所描述之突變衍生物，

b.該Fc區經由該鉸鏈域連接至抗體1 (Ab1)之Fab CH1-VH重鏈，

c.該Ab1之CH1域又經由多肽連接子序列連接至抗體2 (Ab2)之Fab CH1-VH重鏈，其中該多肽連接子序列將該Ab1之VH域之N端與該Ab2之

CH1域之C端連接，

其中該四條輕鏈包含兩條Ab1之Fab CL-VL輕鏈及兩條Ab2之Fab CL-VL輕鏈，該等輕鏈各自與其同源重鏈域結合；

其中Ab2為帕特里土單抗或如上文所描述之其功能衍生物；

及Ab1係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物及西妥昔單抗或如上文所描述之其功能或人源化衍生物。

【0178】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:27或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:27或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:18或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:18或其突變衍生物組成。

【0179】 SEQ ID NO:27之重鏈包含：

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:1)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-曲妥珠單抗之VH (SEQ ID NO:9)

-曲妥珠單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:2)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

-G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0180】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:28或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:28或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:18或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:18或其突變衍生物組成。

【0181】 SEQ ID NO:28之重鏈包含：

-曲妥珠單抗之VH (SEQ ID NO:9)

-曲妥珠單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1)(SEQ ID NO:2)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:1)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

- G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0182】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:29或其突變衍生物且較佳由

SEQ ID NO:29或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:16或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:16或其突變衍生物組成。

【0183】 SEQ ID NO:29之重鏈包含：

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1)(SEQ ID NO:1)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-西妥昔單抗之VH (SEQ ID NO:7)

-曲妥珠單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:2)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

-G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0184】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:30或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:30或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:16或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:16或其突變衍生物組成。

【0185】 SEQ ID NO:30之重鏈包含：

-西妥昔單抗之VH (SEQ ID NO:7)

-西妥昔單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1)(SEQ ID NO:2)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:1)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

-G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0186】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:31或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:31或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:20或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:20或其突變衍生物組成。

【0187】 SEQ ID NO:31之重鏈包含：

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:1)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-馬妥珠單抗之VH (SEQ ID NO:11)

-曲妥珠單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1)(SEQ ID NO:2)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

-G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0188】在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:32或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:32或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:20或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:20或其突變衍生物組成。

【0189】SEQ ID NO:32之重鏈包含：

-馬妥珠單抗之VH (SEQ ID NO:11)

-西妥昔單抗Fab之CH1域(具有突變L143Q及突變S188V之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1) (SEQ ID NO:2)

-AP連接子(SEQ ID NO:34)

-帕特里土單抗之VH (SEQ ID NO:5)

-帕特里土單抗Fab之CH1域(具有突變T192E之G1m(1,17)同種異型之人類IgG1)(SEQ ID NO:1)

-人類IgG1之鉸鏈(SEQ ID NO:40)

-人類IgG1之CH2域(SEQ ID NO:41)

-G1m(3)同種異型之人類IgG1之CH3域(SEQ ID NO:42)

【0190】 SEQ ID NO:14之輕鏈包含：

-帕特里土單抗之VL (SEQ ID NO:6)

-具有突變S114A及突變N137K之Cκ域(SEQ ID NO:3)

【0191】 SEQ ID NO:16之輕鏈包含：

-西妥昔單抗之VL (SEQ ID NO:8)

-具有突變V133T及突變S176V之Cκ域(SEQ ID NO:4)

【0192】 SEQ ID NO:18之輕鏈包含：

-曲妥珠單抗之VL (SEQ ID NO:10)

-具有突變V133T及突變S176V之Cκ域(SEQ ID NO:4)

【0193】 SEQ ID NO:20之輕鏈包含：

-馬妥珠單抗之VL (SEQ ID NO:12)

-具有突變V133T及突變S176V之Cκ域(SEQ ID NO:4)

【0194】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:85或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:85或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:84或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:84或其突變衍生物組成。

【0195】 在特定實施例中，雙特異性抗體包含以下且較佳由以下組成：

a)兩條重鏈，其各自包含SEQ ID NO:86或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:86或其突變衍生物組成；及

b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:14或其突變衍生物組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:84或其突變衍生物且較佳由SEQ ID NO:84或其突變衍生物組成。

【0196】

3.雙特異性抗體之產生

對於表現多特異性抗體之通用技術，技術人員可參考國際專利申請案WO2013/005194，其以引用之方式併入本文中。

【0197】 本文亦描述聚核苷酸，其包含編碼本發明之分子或抗體之蛋白鏈之序列。該聚核苷酸亦可包含額外的序列：特定言之，其可有利地包含編碼前導序列或信號肽，從而允許分泌該蛋白鏈之序列。亦揭示經該聚核苷酸轉形之宿主細胞。

【0198】 通常，使用雙特異性抗體之胺基酸序列設計DNA序列，視情況在針對哺乳動物表現之密碼子最佳化之後。對於重鏈，合成編碼以下之DNA以及用於限制酶消化之側接序列：信號肽、Fab1之可變區及恆定CH1域，隨後的鉸鏈連接子以及Fab2之可變區及恆定CH1域。對於輕鏈，合成編碼信號肽以及可變及恆定κ區之DNA。

【0199】 將編碼本發明之雙特異性抗原結合片段或抗體之重鏈及輕鏈之核酸插入表現載體中。可將輕鏈及重鏈選殖至相同或不同的表現載體中。編碼免疫球蛋白鏈之DNA片段可操作地連接至表現載體中之控制序列，其確保免疫球蛋白多肽之表現。此類控制序列包括信號序列、啟動子、增強子及轉錄終止序列。表現載體通常可在宿主生物體中以游離基因體形式或作為宿主染色體DNA之整體部分複製。通常，表現載體將含有選擇標記物，例如四環素或新黴素，以允許偵測經所需DNA序列轉形之

細胞。

【0200】 在一個實例中，重鏈及輕鏈編碼序列(例如編碼VH與VL、VH-CH1與VL-CL或全長重鏈與全長輕鏈之序列)係包括在一個表現載體中。在另一實例中，將抗體之各重鏈及輕鏈選殖至個別載體中。在後一種情況下，可將編碼重鏈及輕鏈之表現載體共轉染至一個宿主細胞中以用於兩條鏈之表現，該兩條鏈可在活體內或活體外進行組裝以形成完整抗體。或者，可將編碼重鏈之表現載體以及編碼輕鏈之一或多個表現載體引入不同的宿主細胞中以用於各重鏈及輕鏈之表現，然後可在活體外將該等重鏈及輕鏈純化及組裝以形成完整抗體。

【0201】 在特定實施例中，宿主細胞經三個獨立的表現載體，諸如質體共轉染，引起共同產生全部三條鏈(亦即，分別為重鏈HC以及兩條輕鏈LC1及LC2)，且引起分泌雙特異性抗體。更特定言之，三個載體可有利地根據2:1:1 (HC:LC1:LC2)之分子比使用。

【0202】 用於表現本文中所描述之抗體之重組載體通常含有編碼抗體胺基酸序列之核酸，其可操作地連接至啟動子，該啟動子可為組成型或誘導型。載體可適用於原核生物、真核生物或其兩者中之複製及整合。典型的載體含有轉錄及轉譯終止子、起始序列及可用於調節編碼抗體之核酸的表現之啟動子。載體視情況含有通用表現卡匣，該等通用表現卡匣含有至少一個獨立的終止子序列、允許卡匣在真核生物及原核生物中複製之序列(亦即，穿梭載體)，以及用於原核及真核系統之選擇標記物。

【0203】 如本文所描述之雙特異性抗體可在原核或真核表現系統，諸如細菌、酵母、絲狀真菌、植物、昆蟲(例如使用桿狀病毒載體)及哺乳動物細胞中產生。本發明之重組抗體未必在真核細胞中醣基化或表現；然

而，通常較佳在哺乳動物細胞中表現。有用的哺乳動物宿主細胞株之實例為人類胚腎細胞株(293細胞)、幼倉鼠腎細胞(BHK細胞)、中國倉鼠卵巢細胞(Chinese hamster ovary cell)/−或+DHFR (CHO、CHO-S、CHO-DG44、Flp-in CHO細胞)、非洲綠猴腎細胞(VERO細胞)及人類肝細胞(Hep G2細胞)。

【0204】 對於表現及產生多肽，哺乳動物組織細胞培養物係較佳的，因為此項技術中已開發出許多能夠分泌完整免疫球蛋白之合適的宿主細胞株且包括CHO細胞株、各種Cos細胞株、HeLa細胞，較佳為骨髓瘤細胞株(諸如NS0)或經轉形之B-細胞或雜交瘤。

【0205】 在一個最佳實施例中，使用CHO細胞株，最有利地使用CHO-S或CHO-DG-44細胞株或其衍生物，製備本發明之雙特異性抗體。此等細胞之表現載體可包括表現控制序列(諸如複製起點)、啟動子及增強子，以及所需的加工資訊位點，諸如核糖體結合位點、RNA剪接位點、聚腺苷酸化位點及轉錄終止序列。較佳表現控制序列為衍生自免疫球蛋白基因、SV40、腺病毒、牛乳頭狀瘤病毒、巨細胞病毒及其類似物之啟動子。含有感興趣的聚核苷酸序列(例如重鏈及輕鏈編碼序列以及表現控制序列)之載體可經由熟知的方法轉移至宿主細胞中，該等方法視細胞宿主之類型而變化。舉例而言，磷酸鈣治療或電穿孔可用於其他細胞宿主(通常參見Sambrook等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press, 第2版., 1989))。當重鏈及輕鏈選殖至各別表現載體上時，該等載體經共轉染以獲得完整免疫球蛋白之表現及組裝。

【0206】 用載體轉形或轉染宿主細胞(例如經由化學轉染或電穿孔方法)且在習知營養培養基中培養(或視需要經修飾)以誘導啟動子、選擇轉

形體或擴增編碼所需序列之基因。

【0207】 抗體之表現可為短暫的或穩定的。

【0208】 較佳地，經由穩定表現之方法產生雙特異性抗體，在該等方法中，經編碼雙特異性抗體之所有多肽鏈之DNA穩定轉染的細胞株能夠持續表現，能夠製造治療劑。舉例而言，在CHO細胞株中穩定表現尤其有利。

【0209】 一旦表現，可進一步分離或純化本發明之完整抗體、其二聚體、個別輕鏈及重鏈或其他免疫球蛋白形式，以獲得實質上均質的製劑用於其他分析法及應用。可使用此項技術中已知之標準蛋白純化方法。舉例而言，合適的純化程序可包括在免疫親和力或離子交換管柱上之分級分離、乙醇沈澱、高效液相層析(HPLC)、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)、硫酸銨沈澱及凝膠過濾(通常參見Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N.Y., 1982))。對於醫藥學用途，較佳係具有至少約90至95%均質性，且最佳係具有98至99%或更高的均質性之實質上純的免疫球蛋白。

【0210】 活體外製備使得能夠擴大規模，從而獲得大量所需的本發明之雙特異性抗體。此類方法可採用均質懸浮培養物，例如在氣升式反應器或連續攪拌反應器中，或經固定或截留之細胞培養物，例如在中空纖維、微膠囊中、在瓊脂糖微珠或陶瓷濾筒上。

【0211】

4. 治療用途

已證實本發明之雙特異性抗體可誘導腫瘤生長抑制。本發明之雙特異性抗原結合片段或抗體適用作藥劑，尤其用於治療癌症。

【0212】 如本文中所使用之術語「癌症」包括任何癌症，尤其胰臟癌及任何其他以HER3、EGFR或HER2表現或過表現為特徵之癌症，尤其以HER3與EGFR或HER3與HER2之共表現為特徵之癌症。

【0213】 在一些實施例中，癌症包含具有野生型KRAS基因之細胞。

【0214】 癌症之實例為諸如胰臟癌、頭頸癌之固態腫瘤，包括鱗狀細胞癌、大腸直腸癌、乳癌、肺癌、胃癌、食道癌及卵巢癌。

【0215】 較佳地，癌症為胰臟癌。

【0216】 因此描述一種用於治療患有癌症之患者的方法，其係藉由將根據本發明之抗體投與該需要此類治療之患者來進行。因此，本發明之另一態樣為根據本發明之雙特異性抗體之用途，其係用於製造用以治療癌症之藥劑。

【0217】 本發明之一個態樣為包含根據本發明之雙特異性分子之醫藥組合物。本發明之另一態樣為根據本發明之雙特異性分子之用途，其係用於製造醫藥組合物。本發明之另一態樣為用於製造包含根據本發明之雙特異性分子之醫藥組合物的方法。

【0218】 在另一態樣中，本發明提供一種組合物，例如醫藥組合物，其含有與醫藥載劑一起調配之如本文所定義之雙特異性分子。

【0219】 如本文所使用，「醫藥載劑」包括生理學上相容的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗菌劑及抗真菌劑、等滲劑及吸收延遲劑以及其類似物。較佳地，載劑適用於靜脈內、肌肉內、皮下、腸胃外、脊髓或表皮投藥(例如經由注射或輸注)。

【0220】 本發明之組合物可藉由此項技術中已知之多種方法投與。

投藥之途徑及/或模式將視所需結果而變化。

【0221】 為了經由某些投藥途徑投與本發明之雙特異性分子或抗體，可能需要用防止不活化之材料包覆本發明之雙特異性分子或抗體或將本發明之雙特異性分子或抗體與該材料共同投與。舉例而言，本發明之雙特異性分子或抗體可在適合之載劑，例如脂質體或稀釋劑中投與受試者。醫藥學上可接受之稀釋劑包括生理鹽水及水性緩衝溶液。醫藥載劑包括無菌水性溶液或分散液以及用於臨時製備無菌可注射溶液或分散液之無菌粉末。此類介質及試劑用於醫藥活性物質之用途為此項技術中已知的。

【0222】 此等組合物亦可含有佐劑，諸如防腐劑、濕潤劑、乳化劑及分散劑。可藉由滅菌程序及藉由包含各種抗細菌劑及抗真菌劑(例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸及其類似物)來確保防止微生物的存在。亦可能需要在組合物中包括等滲劑，諸如氯化鈉。此外，可經由包含延遲吸收之試劑來實現可注射醫藥形式之長期吸收。

【0223】 本發明之醫藥組合物中的活性成分之實際劑量水平可變化，以獲得可有效實現特定患者、組合物及投藥方式所需的治療反應，而不會對患者產生毒性之活性成分的量。

【0224】 所選擇之劑量水平將取決於多種藥物動力學因素，包括所採用的本發明之特定組合物之活性、投藥途徑、投藥時間、治療持續時間、與所採用的特定組合物組合使用之其他藥物、化合物及/或材料、所治療之患者之年齡、性別、體重、條件、一般健康狀況及既往病史，以及醫學技術中熟知之類似因素。舉例而言，本發明之雙特異性分子或抗體可以0.2-20 mg/kg之劑量，以3次/週至1次/月投與。

【0225】 因此，通常經由參考以下實例將更容易理解上文所描述之

本發明，該等實例係作為說明提供且並不意欲限制本發明。

【0226】

實例

實例1.製備本發明之雙特異性抗體

本發明之雙特異性抗體(BsAb)包含2條重鏈及四條輕鏈。特定言之，BsAb具有4個抗原結合位點(Fab)，其中2個Fab來自Ab1且另外2個Fab來自Ab2 (圖1)。因此，其對2種靶抗原中之每一種均具有雙重結合力(四價)。位於Fc域遠端之Fab被稱為「外部Fab」且位於Fc域近端之Fab被稱為「內部Fab」(圖1)。

【0227】基於4種親本抗體設計6種抗體：帕特里土單抗(抗HER3)、阿特珠單抗(atezolizumab) (抗PDL1)、西妥昔單抗(抗EGFR)及馬妥珠單抗(抗EGFR)。各構築體之重鏈及輕鏈之命名法及序列詳見於表1中：

名稱	外部Fab	內部Fab	重鏈	輕鏈(外部Fab)	輕鏈(內部Fab)
帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc	帕特里土單抗	曲妥珠單抗	SEQ ID NO:27	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:18
曲妥珠單抗-帕特里土單抗-Fc	曲妥珠單抗	帕特里土單抗	SEQ ID NO:28	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:14
帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc	帕特里土單抗	西妥昔單抗	SEQ ID NO:29	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:16
西妥昔單抗-帕特里土單抗-Fc	西妥昔單抗	帕特里土單抗	SEQ ID NO:30	SEQ ID NO:16	SEQ ID NO:14
帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc	帕特里土單抗	馬妥珠單抗	SEQ ID NO:31	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:20
馬妥珠單抗-帕特里土單抗-Fc	馬妥珠單抗	帕特里土單抗	SEQ ID NO:32	SEQ ID NO:20	SEQ ID NO:14

表1：雙特異性抗體構築體之描述

【0228】如圖1中所示，各雙特異性抗體包含：

- 2條相同的重鏈，其中各重鏈包含(自N端至C端)：外部Fab之VH域及CH1域、連接子、內部Fab之VH域及CH1域、恆定Fc域(包含鉸鏈-Ch2-Ch3)。

- 2條相同的外部Fab之輕鏈，其中各輕鏈包含(自N端至C端)：外部Fab之VL域及CL域。

- 2條相同的內部Fab之輕鏈，其中各輕鏈包含(自N端至C端)：內部Fab之VL域及CL域。

【0229】 表2提供構成各構築體之重鏈及輕鏈之序列的詳情。

名稱	重鏈						輕鏈(外部Fab)		輕鏈(內部Fab)	
	外部Fab			內部Fab						
	VH	CH1	連接子	VH	CH1	Fc	VL	CL	VL	CL
帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:4
曲妥珠單抗-帕特里土單抗-Fc	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3
帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:4
西妥昔單抗-帕特里土單抗-Fc	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:8	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3
帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:4
馬妥珠單抗-帕特里土單抗-Fc	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:34	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:44	SEQ ID NO:12	SEQ ID NO:4	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:3

表2：各雙特異性構築體之序列之詳情。

【0230】

基因合成

在針對哺乳動物表現之密碼子最佳化之後，使用帕特里土單抗(抗

HER3)、阿特珠單抗(抗PDL1)、西妥昔單抗(抗EGFR)及馬妥珠單抗(抗EGFR)之胺基酸序列設計DNA序列。此等抗體被稱為「親本」抗體。

【0231】 重鏈之DNA構築體設計如下：

- 信號肽(SEQ ID NO:79)，

- 隨後為由外部Fab之可變區及隨後的外部Fab之恆定CH1域組成之序列，

- 隨後為連接子，

- 隨後為內部Fab之可變區，隨後為內部Fab之恆定CH1域。

【0232】 在重鏈DNA構築體之兩端引入用於限制酶消化之側接序列。

【0233】 外部Fab之輕鏈之DNA構築體設計如下：

- 信號肽(SEQ ID NO:80)，

- 隨後為外部Fab之可變區，隨後為外部Fab之恆定κ區。

【0234】 內部Fab之輕鏈之DNA構築體設計如下：

- 信號肽(SEQ ID NO:80)，

- 隨後為內部Fab之可變區，隨後為內部Fab之恆定κ區。

【0235】 藉由GeneWis或Eurofins合成所有DNA構築體。使用PfuTurbo Hot Start進行PCR反應以擴增插入物，然後針對重鏈及輕鏈分別使用NotI及ApaI以及NotI及HindIII進行消化。雙重消化之重鏈片段與經NotI及ApaI消化之Icosagen專有pQMCF表現載體接合，該表現載體中已插入人類IgG1鉸鏈及隨後的CH2-CH3域。雙重消化之輕鏈片段與經NotI及HindIII消化之Icosagen專有pQMCF表現載體接合。經由雙股DNA定序來驗證質體DNA。

【0236】

表現及純化

使用短暫基因表現，經由以2:1:1=HC:LC1:LC2分子比(1條連續重鏈(HC)及2條輕鏈(LC))共轉染在單獨載體上編碼之3種基因來產生雙特異性抗體。對於50 mL規模表現，在1.5 mL埃彭道夫管(Eppendorf tube)中混合含總共50 μg質體DNA (25 μg重鏈+12.5 μg各輕鏈、LC1及LC2)之Icosagen專有pQMCF載體、含有Icosagen專有轉染劑007之1 mL CHO TF (Xell Ag)生長培養基，在室溫下培育20分鐘。在125 mL搖瓶中，將混合物在CHO TF (Xell Ag)生長培養基中以1-2×10^6個細胞/毫升裝載至49 mL CHOEBNALT85 1E^{9}細胞上。細胞在37℃下振盪2天；在第3天，將溫度調至32℃且供應培養物；且在第4天，將溫度降至30℃；完整產生持續時間為10天。經由將細胞以3,000 rpm離心15分鐘來收集上清液。經由蛋白A樹脂(MabSelect SuRe 5 mL管柱)純化自雙特異性抗體收集的上清液。使用pH 3.5之0.1 M甘胺酸自蛋白A溶離抗體，且用1 M TRIS中和溶離液。用Superdex 200 HiLoad 26/60 pg製備型管柱，採用凝膠過濾層析進一步純化雙特異性抗體，而採用Superdex 200 Increase 10/300 GL純化Fab-Fab抗體；將所有抗體之緩衝液更換成pH 7.4之PBS中。採用0.2 μm ULTRA Capsule GF對所有樣本進行無菌過濾。使用梯度精度加蛋白質未染色標準(Biorad)測定表觀MW。雙特異性抗體通常在短暫CHO表現中呈現良好的表現效價。

【0237】

SDS聚丙烯醯胺凝膠電泳

為了評估經純化之抗體之品質，吾人進行SDS-PAGE。在電泳緩衝

液中存在十二烷基硫酸鈉(SDS)之情況下，抗體在凝膠中之遷移率主要取決於其大小，從而能夠測定分子量。此分析法係在非還原條件及還原條件下進行；後者允許破壞二硫鍵，從而能夠觀察個別多肽鏈(輕鏈及重鏈)。

【0238】 所有雙特異性抗體之SDS-PAGE在非還原及還原條件下均呈現預期的概況，且與所計算之理論分子量一致。

【0239】

尺寸排阻層析法分析

在經工程改造之蛋白質分子中經常觀測到蛋白質聚集。吾人進行分析型尺寸排阻層析法(SEC)以分析在凝膠過濾層析後，最終抗體製劑之高分子量物種含量。

【0240】 SEC層析圖表明較高分子量物種之含量百分比較低(低於5%)，且與CHO表現系統中產生的習知單株抗體類似。結果證實不存在聚集體或其含量較小。結果亦指示各抗體均正確地組裝。

【0241】

實例2.抗體與其同源抗原之單特異性結合

經由直接ELISA評估BsAb「帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc」、「帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc」及「帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc」對EGFR、HER2及HER3之表觀親和力。將各BsAb之單特異性結合(亦即，每次針對一種抗原)與親本MAb進行比較。隨後定義各BsAb及親本抗體之EC50 (誘導基線與最大結合之間的50%中位結合之抗體濃度)。

【0242】

材料及方法

在Nunc Maxisorp 96盤中，將800 ng/ml之EGFR His標籤、HER2

His標籤或HER3 His標籤抗原在50 μl 1X PBS中稀釋。將盤在4℃下培育隔夜，然後用0.1% PBS-Tween (PBS-T)洗滌4次，且在37℃下用含有1% BSA之PBS-T飽和1小時。在0.1% PBS-T中洗滌4次後，將抗體(BsAb、MAb及對照物)以50 μl之最終體積在1X PBS中稀釋且在37℃下培育1小時。在0.1% PBS-T中洗滌4次後，在50 μl體積之1X PBS中以1/40000添加偵測抗體(HRP偶聯之抗人類Fc)且在37℃下培育1小時。將盤在0.1% PBS-T中洗滌4次且在室溫及避光下將50 μl TMB添加至各孔中維持10至30分鐘。用50 μl 1 M鹽酸終止反應，隨後讀取450 nm之波長下之光密度。

【0243】

結果

結果顯示於以下表3中。

	EC50 (nM)		
ID	EGFR	HER2	HER3
馬妥珠單抗	0.09	n.a.	n.a.
西妥昔單抗	0.07	n.a.	n.a.
曲妥珠單抗	n.a.	0.09	n.a.
帕特里土單抗	n.a.	n.a.	0.09
帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc	n.a.	0.09	0.18
帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc	0.39	n.a.	0.16
帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc	0.14	n.a.	0.19

表3.對HER3、HER2或EGFR之單特異性結合之ELISA分析。各親本抗體(作為陽性對照)或針對HER3、HER2或EGFR抗原之BiXAb之半最大效應濃度(EC50)之量測。

【0244】 雙特異性抗體均能夠與抗原結合且顯示出與對應親本抗體極類似的結合概況。量測到所有構築體對其同源抗原之亞奈莫耳表觀親和力，與其親本抗體幾乎相同。

【0245】

實例3.雙特異性抗體與其同源抗原之雙重結合

經由ELISA夾心分析法測定抗體與HER3/HER2及HER3/EGFR之雙特異性結合。簡言之，將無標籤抗原塗佈在盤上且首先與BsAb一起培育，且隨後與具有His標籤之第二抗原一起培育；最後，使用抗His過氧化酶抗體在分析法中進行顯影。此設計允許評估雙特異性抗體與兩種抗原的同時結合。

【0246】

材料及方法

在Nunc Maxisorp 96盤中，將1000 ng/ml EGFR、HER2或HER3無標籤抗原在50 µl 1X PBS中稀釋。將盤在4℃下培育隔夜，隨後用0.1% PBS-Tween洗滌4次，且在37℃下用含有1% BSA之PBS-T飽和1小時。在0.1% PBS-T中洗滌4次後，以50 µl 1X PBS之最終體積以各種稀釋度添加抗體(BsAb或IRR)且在37℃下培育1小時。在0.1% PBS-T中洗滌4次後，將含1000 ng/ml EGFR His標籤、HER2 His標籤或HER3 His標籤抗原之50 µl PBS1X在37℃下培育1小時。將盤用0.1% PBS-T洗滌4次且在50 µl 1X PBS中以1/2000添加HRP偶聯之抗His標籤偵測抗體。將盤在37℃下培育1小時。將盤在0.1% PBS-T中洗滌4次且在室溫及避光下添加50 µl TMB顯影溶液維持10至30分鐘。用50 µl 1 M鹽酸終止反應，隨後讀取450 nm之波長下之光密度。

【0247】

結果

圖2(A)之結合曲線顯示帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc與經固定之HER3 (由可溶性HER2-His顯影，左側小圖)及經固定之HER2 (由可溶性

HER3-His顯影，右側小圖)之劑量依賴性方式之同時結合概況。圖2(B)之結合曲線顯示帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc與經固定之HER3-Fc及EGFR-His (左側小圖)，以及與經固定之EGFR-Fc及HER3-His (右側小圖)之同時結合。圖2(C)中所展示之帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc之結合曲線亦如此。

【0248】 因此，結果證實本發明之BsAb能夠同時與兩種抗原結合。

【0249】

實例4.雙特異性抗體抑制AKT及ERK之磷酸化

靶向HER受體家族之抗體之主要抗腫瘤作用係其抑制與該等受體相關之信號傳導之能力。吾人因此研究了與EGFR、HER2及HER3信號傳導有關之兩種主要信號傳導路徑：MAPK/ERK及PI3K/AKT。使用HTRF技術，吾人評估了在用EGF+NRG1配位體刺激後，藉由添加雙特異性抗體誘導的pERK及pAKT之磷酸化抑制。

【0250】

材料及方法

在第0天，在96孔平底盤中，在100 µl完全培養基(DMEM或RPMI 10% SVF)中接種每孔50,000個細胞。在第1天，經由將10% FCS培養基變更為2% FCS培養基來消耗細胞中之FCS。在第2天，移除所有條件下之培養基且用在100 µl 2% FCS培養基中稀釋的70 nm抗體(BsAb或MAb)處理細胞20分鐘，隨後在37℃下添加兩種配位體，即16.6 nM EGF (100 ng/mL)及3.71 nM NRG1 (100 ng/mL)持續額外10分鐘。在30分鐘處理結束後，移除培養基且用冷的1X PBS沖洗細胞一次。隨後將細胞在攪拌下溶解1小時，且根據製造商建議使用HTRF套組pERK Thr202/Tyr204

(CisBio®，#64ERKPEG)及pAKT Ser473 (CisBio®，#64AKSPET)量測pERK及pAKT含量。隨後用Pherastar讀取器(BMG LabTech)在665 nm及620 nm下對盤進行讀取。

【0251】

結果

對於所測試的三種PDAC細胞株(BxPC-3、AsPC-1及CFPAC)，所有BsAb (帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc及帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc)在配位體誘導後均顯示對pAKT及pERK信號傳導之強烈抑制(圖3B)。與HER2/HER3抗體類似，兩種EGFR/HER3雙特異性抗體阻斷了BxPC-3細胞中之幾乎100%以及ASPC1及CFPAC細胞中之約85至90%之基礎pAKT信號傳導。其亦有效抑制BxPC3細胞中之pERK信號傳導(與帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc之50%相比，帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc分別為85%及99%)。所有抗體均抑制BxPC3細胞株中之最強信號傳導路徑，因為此細胞株係唯一表現WT Kras之細胞株，而pERK抑制在表現突變型Kras之ASPC1及CFPAC中較弱。在所有三種細胞株中，EGFR密度比HER2或HER3高得多(圖3A)。亦預期含有抗EGFR之BiXAb將優於抗HER2/HER3抗體。

【0252】

實例5.帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc之活體內作用

評估用雙特異性抗體治療之經Sw1990及PDX P2846 PDAC細胞異種移植之小鼠之腫瘤生長及存活率。該等模型表現突變型Kras及類似抗原密度的EGFR、HER2或HER3抗原。

【0253】

材料及方法

在第0天，向5週齡瑞士免疫缺乏裸鼠(Swiss nude immunodeficient mice)皮下移植3百萬個Sw-1990細胞(n=9隻小鼠/組)。當腫瘤平均大小達到90 mm3時開始治療。藉由以200 μl注射劑形式腹膜內投與之17 mg/kg之雙特異性抗體來治療小鼠。治療方案係每週注射2次，持續4週。用測徑器量測腫瘤大小。在腫瘤大小達到1500至2000 mm3時處死小鼠。

【0254】 在褐色體下在肩胛區移植大小為150 mm3之P2846 P7。治療方案保持與Sw-1990小鼠模型相同。

【0255】

結果

在經Sw1990細胞異種移植之小鼠中，帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc分別抑制腫瘤生長達42%、62%及69%(圖4A)。

【0256】 帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc治療組中之Sw-1990異種移植小鼠之存活期延長了11天，帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc治療組延長了15天且帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療組延長了15天。與3帕特里土單抗-2曲妥珠單抗-Fc EGFR/HER2 BsAb (在第46天時1200mm3)相比，EGFR/HER3 BsAb誘導最強的腫瘤生長抑制(在第46天時3帕特里土單抗-1馬妥珠單抗-Fc及3帕特里土單抗-1西妥昔單抗-Fc為875mm3)。BsAb 3帕特里土單抗-1西妥昔單抗-Fc提供了更好的總存活期。在此實驗中，未發現毒性或體重減輕之跡象。陰性對照媒劑與無關雙特異性抗體(BsAb IRR)之比較顯示類似的腫瘤生長及存活期。

【0257】**在經PDX P2846異種移植之小鼠中**，帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc抑制腫瘤生長達87%，帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc抑制腫瘤生長達77%且帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc抑制腫瘤生長達63% (移植後45天)(圖4B)。

【0258】 在第80天，與BsAb IRR組相比，帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療組中之經P2846 P7 PDX異種移植之小鼠之存活期提高了70%，且帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc治療組提高了20%。與帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc相比，BsAbs帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc誘導最強的腫瘤生長抑制。與對照性BsAb IRR組相比，帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc組之存活期延長了34天且帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc組延長了41天。在此試驗中，未發現毒性或體重減輕之跡象。

【0259】

實例6. BsAb在Sw-1990異種移植物中之瘤內滲透。

關於BsAb (250 kDa)相對於習知抗體(150 kDa)之大分子量之常見問題係關於其滲透至腫瘤，尤其已知具有豐富且緻密基質之胰臟腫瘤中之能力。由所提取之腫瘤製備組織切片；經由免疫組織化學分析雙特異性抗體對Sw1990腫瘤之滲透。使用過氧化酶結合之抗人類Fc標記雙特異性抗體。BsAb IRR為靶向CD19及CD3之對照性雙特異性抗體。使用NaCl作為陰性對照(圖5)。

【0260】 在用帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療之腫瘤中觀測到BsAb之特異性標記。40X影像顯示儘管存在緻密基質，但腫瘤中心與周邊之間的標記

係均勻的，此表明BsAb滲透了腫瘤。此外，在腫瘤中心之腫瘤上皮細胞膜上觀測到明顯標記，表明BsAb在腫瘤塊內部之腫瘤細胞膜處之結合及積聚。對於用NaCl治療之腫瘤，未觀測到非特異性標記。在腫瘤周邊或基質處偵測到少量BsAb IRR，且未在腫瘤上皮細胞中偵測到，表明BsAb IRR不與腫瘤細胞結合。

【0261】

實例7.帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc減少血管生成

已使用抗CD31染色經由免疫組織化學(IHC)研究**血管生成**或新血管生成。CD31表現於內皮細胞上且因此允許標記血管。血管生成為腫瘤轉形之主要參數，尤其在胰臟癌中。與對照物(NaCl及BsAb IRR)相比，在用3種BsAb治療後評估血管之比例。對於各治療，標記對應於三隻不同小鼠之3個腫瘤切片且經由ImageJ軟體分析影像。定量結果以直方圖表示，突出顯示血管大小根據治療之變化(圖6A)。

【0262】 IHC結果說明，血管大小自對照組(NaCl、BsAb IRR)之75 μm減小至經本發明之BsAb治療組之55 μm。此表明BsAb對異種移植物新血管生成之抑制作用。

【0263】

實例8.經帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療之腫瘤中之NK浸潤之離體分析

材料及方法

經由流式細胞分析技術對自經BsAb治療之小鼠切除的Sw1990異種移植物進行NK細胞免疫表型分析。離散細胞用活/死、小鼠CD45、CD3、

CD19、CD49、NKp46、IFNγ及CD1070特異性抗體標記。分離NK細胞以使用含有以下之集合進行免疫表型分析：藻紅素結合之抗CD3，及用於陰性選擇之APC-Cy7結合之抗CD19抗體，以及用於陽性選擇之AF700結合之抗CD45、APC結合之抗CD49b、螢光素結合之抗NKp46。在BV786結合之抗CD107a及細胞內BV421結合之抗IFNg標記後，經由流式細胞分析技術分析CD45+ CD49b+ NKp46+ NK細胞之活化。

【0264】

結果

與NaCl及BsAb IRR組相比，用本發明之BsAb治療之腫瘤中的NK浸潤增加了2倍，如CD49+NKp46+分析中所示(圖5B)。NK細胞上之IFNγ+及CD107a+之增加表明，與未經治療之腫瘤相比，此等腫瘤內NK細胞亦經活化且因此可介導ADCC。

【0265】

實例9.帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc對EGFR、HER2及HER3受體降解之離體功效

材料及方法

對經帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc以及BsAb IRR及NaCl治療的Sw1990異種移植物切片進行EGFR染色。對於分別用NaCl、帕特里土單抗-曲妥珠單抗-Fc、帕特里土單抗-馬妥珠單抗-Fc及帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療之各Sw1990異種移植提取物，經由西方墨點分析確定HER受體表現。使用微管蛋白作為內參考物。在添加二級IRDye800結合之山羊抗兔IgG (1/20000稀釋度)之前，使用針對EGFR、HER2及HER3之初級兔

單株抗體觀測西方墨點。使用LI-COR Odyssey成像系統定量螢光。隨後在各組切除的異種移植物中定量HER受體表現且針對微管蛋白標準化。用三隻Sw1990異種移植小鼠進行各實驗。BsAb IRR為同時結合於人類CD19及CD3之陰性對照物。

【0266】

結果

在X20及X40放大倍數下獲得之影像(圖5C，上部小圖)顯示與用NaCl或BsAb IRR治療之腫瘤與相比，用帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc治療之腫瘤中EGFR信號之顯著降低。

【0267】 對來自Sw-1990異種移植物之蛋白質提取物經由西方墨點來評估EGFR、HER2及HER3總蛋白水平，且經由免疫螢光法揭示。定量總蛋白水平且針對微管蛋白標準化。圖5C之結果(中間及上部小圖)顯示，與NaCl及BsAb IRR組相比，3種本發明之BsAb誘導EGFR、HER2或HER3降解。

【0268】

實例10.在Sw1990異種移植模型中，與單特異性抗體或其組合相比，雙特異性抗體帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc更有效地減少腫瘤生長

材料及方法

經Sw1990細胞異種移植的小鼠用(1) BisAb IRR抗CD19-CD3，(2)雙特異性抗體帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc (17mg/Kg)，(3)西妥昔單抗親本抗體(10 mg/kg)，(4)帕特里土單抗親本抗體(10 mg/kg)或組合(西妥昔單抗+帕特里土單抗，5+5mg/kg)(9隻小鼠/組)治療。雙特異性抗體及親本抗體之劑量基於其Fc含量具有相同的莫耳濃度。

【0269】 在第0天，向瑞士免疫缺乏裸鼠皮下移植3百萬個Sw-1990細胞。在腫瘤的平均大小達到140 mm3時開始治療。治療方案係每週注射2次，持續4週。評估經治療之小鼠之腫瘤生長及存活率(圖7)。

【0270】

結果

BsAb帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc在活體內誘導對腫瘤生長之強烈抑制(與經IRR治療之小鼠相比，在移植後第38天之腫瘤生長抑制達到77%)。在移植後第38天，單特異性抗體西妥昔單抗及帕特里土單抗分別誘導50%及43%之腫瘤生長抑制。最後，在與經IRR治療之小鼠相比時，兩種單株抗體之組合顯示出65%之腫瘤生長抑制。因此，就腫瘤生長抑制而言，雙特異性抗體帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc明顯比單特異性親本抗體更有效。

【0271】 帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc亦在活體內誘導顯著生存獲益。就生存獲益而言，證實雙特異性抗體帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc比單特異性親本抗體更有效。

【0272】

實例11

設計另外兩種包含人源化西妥昔單抗Fab之雙特異性抗體：

- 「BMX003-010」抗體：其包含帕特里土單抗Fab域(作為外部Fab)及西妥昔單抗Fab域之人源化版本(作為內部Fab)。

- 「BMX003-011」抗體，除了在Fc域中進一步包含2個突變(S239D及I332E)以外，其與BMX003-010相同。

【0273】 BMX003-010及BMX003-011兩者均包含人源化西妥昔單

抗Fab，其包含：

- SEQ ID NO:81之VH域及SEQ ID NO:2之CH1域(對應於SEQ ID NO:83之VH-CH1序列)

- SEQ ID NO:71之VL域及SEQ ID NO:4之CL域(對應於SEQ ID NO:84之VL-CL序列)

【0274】BMX003-011與BMX003-010之不同之處在於BMX003-011在Fc域(SEQ ID NO:82之突變型Fc域)中包含2個突變(S239D及I332E)。

名稱	重鏈	輕鏈(外部Fab)	輕鏈(內部Fab)
BMX003-010	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:84
BMX003-011	SEQ ID NO:86	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:84

表4：雙特異性構築體「BMX003-010」及「BMX003-011」之序列之詳情。

【0275】將包含人源化西妥昔單抗Fab片段之BMX003-010及BMX003-011之活性與包含親本西妥昔單抗Fab之「BMX003-001」之活性進行比較(「BMX003-001」對應於上文所描述之「帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc」構築體)。

【0276】

SDS聚丙烯醯胺凝膠電泳及尺寸排阻層析法分析

為了評估經純化之抗體之品質，如上文所描述進行SDS-PAGE及尺寸排阻層析法(SEC)。BMX003-010及BMX003-011雙特異性抗體之SDS-PAGE顯示出預期的概況。SEC層析圖證實不存在聚集體或其含量較少，且指示各抗體均正確地組裝。

【0277】

經由ELISA評估HER3及EGFR之親和力

經由直接ELISA評估BsAb BMX003-010、BMX003-011及BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)抗體對HER3及EGFR之表觀親和力。將各BsAb之單特異性結合(亦即，每次針對一種抗原)與親本MAb進行比較。隨後定義各BsAb及親本抗體之EC50 (誘導基線與最大結合之間的50%中位結合之抗體濃度)。如上文所描述進行ELISA分析法。

【0278】 圖8及圖9顯示雙特異性抗體均能夠與其抗原(分別為HER3及EGFR)結合，其中結合概況與對應親本抗體極類似。

【0279】

流式細胞分析技術結合概況

經由流式細胞分析技術(n=3)量測BMX003-010、BMX003-011及BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)與表現於SW-1990細胞之細胞表面之HER3及EGFR蛋白質結合之能力。

【0280】 圖10之結果顯示BMX-003-001以及人源化BMX-003-010及BMX-003-011具有極類似的EC50及ECmax。

【0281】

磷酸化分析法

基於來自Perkin Elmer之Advanced Phospho-ERK及Advanced Phospho-AKT套組。在96孔中將HCT-116大腸癌細胞以50,000個細胞/孔之密度塗佈於cDMEM培養基中。平底微量滴定盤在37℃ (5% CO2)下生長隔夜。移除組織培養基且用無血清培養基(DMEM+GlutaMAX)替代，且將細胞在37℃ (5% CO2)下再培育24小時。移除組織培養基且用再懸浮

於DMEM中之測試物(BiXAb、MAb或對照物)替代，且在37℃ (5% CO2)下培育20分鐘。將生長因子(16.6 nM EGF及3.71 nM NRG1)添加至各孔中且再培育10分鐘。移除培養基且隨後用冷的PBS洗滌細胞一次。隨後經由添加溶解緩衝液(在來自Perkin Elmer之套組中提供)使細胞溶解。根據Perkin Elmer提供的FRET分析法套組說明來實現磷信號之定量。本質上，將4微升經預混合之銪標記之抗體與細胞溶解物一起在室溫下培育4小時。隨後將上清液轉移至螢光盤讀取器且在665 nm及620 nm下量測HTRF。

【0282】 結果顯示所有雙特異性抗體在配位體誘導後顯示對pAKT (圖11A)及pERK (圖11B)信號傳導之強烈抑制。

【0283】

脫粒分析法

根據標準步驟製備來自兩個獨立供體之PBMC，且在完整RPMI培養基中靜置隔夜。HCT116大腸癌細胞株在補充有10% FBS之RPMI組織培養基中生長。將20,000個HCT116細胞與100,000個PBMC一起塗佈於U形底96孔微量滴定盤中(基於NK群體約為PBMC之10%，得出效應物與標靶(E:T)之比率為1:2)。隨後將BiXAb測試物及對照物與抗CD107a-AF488 mAb一起添加至細胞混合物中且在37℃ (5% CO2)下培育1小時。隨後將GolgiStop添加至各孔中且將盤再培育4小時。隨後將抗CD45、抗CD3及CD56 mAb添加至各孔中以允許經由典型FAC染色來鑑別NK細胞。經由對NK細胞進行圈選，經由CD107a之FAC分析來評估NK脫粒。

【0284】 圖12之結果表明西妥昔單抗、BMX003-001及BMX003-010係類似的。在存在BMX003-011 (經Fc修飾)之情況下觀測到顯著更高

的脫粒，表明在與野生型Fc域相比時，BMX003-011突變型Fc域與Fc γ受體之結合增加，引起雙特異性抗體具有改良的效應功能。

【0285】

活體內功效

在SW1990胰臟癌異種移植模型中評估BMX003-001 (帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)、BMX003-010 (人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc)及BMX003-011 (經人源化帕特里土單抗-西妥昔單抗-Fc修飾)之活體內功效。以8.5 mg/kg使用BMX003-01、BMX003-010及BMX003-011且以17 mg/kg使用BMX對照物。方法係如上文所描述。

【0286】在第35天(在第32天之最後一次注射後)，所有用HER3×EGFR BiXAb治療之組均呈現比對照組PBS顯著更小的腫瘤體積。未觀測到BMX003 001、BMX-003-010與BMX-003-011 BiXAb之間存在重大差異。

【0287】

結論

結果表明，有效地產生且正確地組裝本發明之雙特異性抗體。結果亦證明雙特異性抗體之以下治療特性：

- 在與親本抗體相比時，以良好的親和力同時與其標靶結合；
- 經由抑制磷酸化信號傳導路徑來抑制HER3/HER2/EGFR受體之活化；
- 同時降解兩種標靶受體；
- 滲透至腫瘤中；
- 抑制新血管生成；

- 調節腫瘤中之免疫細胞之浸潤；及
- 活體內顯著抑制腫瘤生長及提高存活率。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="C254397SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2023-06-17">
 <ApplicantFileReference>B3684PC00</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>22305242.4</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-03-02</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">法商拜奧穆尼克斯製藥公司 等(BIOMUNEX
PHARMACEUTICALS et al.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>BIOMUNEX PHARMACEUTICALS et al.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">結合HER-3及HER-2或EGFR之雙特異性抗體
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>86</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH1 (CR3)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH1 (CR3突變)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH1 (MUT4)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH1 (MUT4突變)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q4">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q5">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CL (CR3)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CL (CR3突變)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q6">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPAVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLKNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CL (MUT4)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CL (MUT4突變)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLVSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q9">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH帕特里土單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q11">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL帕特里土單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH cetu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q15">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL cetu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q17">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH trastu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH曲妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q19">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>VL trastu</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>VL曲妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q20">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH matu</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VH馬妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNPSNGRTNYNE
KFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="12">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q23">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VL matu</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VL馬妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMYWYQQKPGKAPKLLIYDTSNLASGVPSRFS
GSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSHIFTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q25">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH-CH1 patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH-CH1帕特里土單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q26">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q27">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL-CL patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL-CL帕特里土單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q28">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPAVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
KNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH-CH1 cetu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH-CH1西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL-CL cetu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL-CL西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRTNGSPRLLIKYASESISGIPSRF
SGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLVSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH-CH1 trastu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH-CH1曲妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL-CL trastu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL-CL曲妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLVSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH-CH1 matu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH-CH1馬妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNPSNGRTNYNE
KFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL-CL matu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL-CL馬妥珠單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVTYMYWYQQKPGKAPKLLIYDTSNLASGVPSRFS
GSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQQWSSHIFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLVSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>467</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Patri-trastu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-曲妥珠單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP
TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>467</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q43">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Trastu-Patri</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>曲妥珠單抗-帕特里土單抗
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..467</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q44">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE
INHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKV</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>466</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..466</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Patri-Cetu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-西妥昔單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..466</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS
```

GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>466</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..466</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cetu-Patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>西妥昔單抗-帕特里土單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..466</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI
NHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q49">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Patri-Matu</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-馬妥珠單抗
</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q50">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNP
SNGRTNYNEKFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Matu-Patri</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>馬妥珠單抗-帕特里土單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNPSNGRTNYNE
KFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG
EINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>699</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Patri-trastu-Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-曲妥珠單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYP
TNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>699</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Trastu-Patri-Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>曲妥珠單抗-帕特里土單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..699</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGE
INHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>698</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q57">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Patri-Cetu-Fc</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-西妥昔單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q58">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWS
GGNTDYNTPFTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>698</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q59">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Cetu-Patri-Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>西妥昔單抗-帕特里土單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q60">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSNDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEI
NHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
```

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>700</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..700</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q61">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Patri-Matu-Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>帕特里土單抗-馬妥珠單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..700</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNP
SNGRTNYNEKFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>700</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..700</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q63">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Matu-Patri-Fc</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>馬妥珠單抗-帕特里土單抗-
Fc</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..700</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSHWMHWVRQAPGQGLEWIGEFNPSNGRTNYNE
KFKSKATMTVDTSTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCASRDYDYAGRYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIG
EINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
KVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Formule G linker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>式G連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q67">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>10..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q69">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>24..25</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q70">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>28</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q71">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>30</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q72">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>32</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>misc_feature - Xaa can be any naturally occurring
amino acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>misc_feature - Xaa可為任何天然存在之胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>EPKXCDKXHXXPPXPAPELLGGPXXPPXPXPXGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q75">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q76">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q77">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTAPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q79">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPGGPPGPGPGGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q81">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>llinker</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q82">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTSPPAPAPELLGGPAAPPGPAPGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>linker</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q84">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSTPPTPSPSGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>34</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q85">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>Linker</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>連接子</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..34</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTSPPSPAPELLGGPSTPPTPSPSGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q87">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>hinge</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>鉸鏈</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q88">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q89">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH2 domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH2域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q90">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</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>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q91">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH3 domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH3域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q92">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="43">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q93">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH2-CH3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH2域-CH3域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q95">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Fc domain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>Fc域</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q96">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="45">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q97">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CH1 (CC1)</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>CH1 (CC1突變)</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVDVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q99">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH1 (ML1)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH1 (ML1突變)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q100">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPQAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CH1 (WT)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CH1 (野生型)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="48">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q103">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CL (WT)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CL (野生型)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q104">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDR1 VH cetuximab</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CDR1 VH西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYGVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q107">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDR2 VH cetuximab</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CDR2 VH西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>VIWSGGNTDYNTPFTS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDR3 VH cetuximab</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CDR3 VH西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ALTYYDYEFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDR1 VL cetuximab</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CDR1 VL西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSIGTNIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q113">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>CDR2 VL cetuximab</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>CDR2 VL西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YASESIS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q115">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CDR3 VL cetuximab</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>CDR3 VL西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQNNNWPTT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>95</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSYWSWIRQPPGKGLEWIGYYYSGSTNYNPSLK
SRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="56">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q195">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="57">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>95</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..95</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q196">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSFSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSSLP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="58">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>General formula VH humanized
cetux</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>通式VH人源化西妥昔單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q199">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Glu or
Gln</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係麩胺酸或麩胺醯胺
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q200">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Gly or
Phe</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係甘胺酸或苯丙胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>40</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q201">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Pro or
Ser</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係脯胺酸或絲胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>70</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q202">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Ser or
Asn</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係絲胺酸或天冬醯胺
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>71</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q203">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Val or
Lys</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係纈胺酸或離胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>73</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q204">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Thr or
Asn</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係蘇胺酸或天冬醯胺
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>76</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q205">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Asn or
Ser</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係天冬醯胺或絲胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>78</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q206">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Phe or
Val</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係苯丙胺酸或纈胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>80</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q207">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Leu or
Phe</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係白胺酸或苯丙胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>82</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q208">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Leu or
Met</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係白胺酸或尿蛋胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>88</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q209">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Ala or
Asn</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係丙胺酸或天冬醯胺
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q210">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQXSGPGLVKPSETLSLTCTVSGXSISNYGVHWIRQXPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTIXXDXSKXQXSXKXSSVTAXDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q211">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>General formula VL humanized
cetux</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>通式VL人源化西妥昔單抗
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Gln or
Leu</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係麩胺醯胺或白胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q213">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Gln or
Leu</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係麩胺醯胺或白胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>45</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q214">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Lys or
Arg</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係離胺酸或精胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>83</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q215">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Ala or
Ile</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係丙胺酸或異白胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>85</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q216">
```

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Thr or
Asp</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係蘇胺酸或天冬胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>100</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q217">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa is Gln or
Ala</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - Xaa係麩胺醯胺或丙胺酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFXSVTPKEKVTXTCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPXLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDXAXYYCQQNNNWPTTFGXGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q219">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVH1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類VH1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q220">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="62">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q221">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>hVH2</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>人類VH2</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q222">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q223">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVH3</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VH3</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q224">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q225">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVH4</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VH4</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q226">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTINKDNSKSQVSFKMSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="65">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q227">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVH5</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類VH5</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q228">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTINKDNSKSQFSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q229">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVH6</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VH6</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q230">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="67">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q231">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVH7</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類VH7</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q232">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTINKDNSKSQVSFKMSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q233">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>hVH8</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VH8</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q234">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTINKDNSKSQVSFKMSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q235">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVL1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VL1</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q236">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQNNNWPTTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q237">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVL2</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類VL2</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q238">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAADYYCQQNNNWPTTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q239">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVL3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>人類VL3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q240">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="72">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q241">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVL4</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>人類VL4</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q242">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="73">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q243">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVL based on IGKV3-21*01</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>基於IGKV3-21*01之人類
VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q244">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQNNNWPTTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q245">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVL based on IGKV3-11*01</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>基於IGKV3-11*01之人類
VL</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q246">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIGTNIHWYQQKPGQAPRLLIKYASESISGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQNNNWPTTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q247">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>hVH based on IGHV4-59*01</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>基於IGHV4-59*01之人類
VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q248">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
LTSRLTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="76">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q249">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>hVH based on IGHV3-33*01</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>基於IGHV3-33*01之人類
VH</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q250">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTNYGVHWVRQAPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
VTSRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="77">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH cetux N&amp;gt;D</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH西妥昔單抗N&amp;gt;D</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q252">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSDDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="78">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q253">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH cetux N&gt;E</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH西妥昔單抗N&gt;E</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q254">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKQSGPGLVQPSQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTDYNTP
FTSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQSEDTAIYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q255">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>signal peptide heavy chain</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>信號肽重鏈</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q256">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MELGLSWIFLLAILKGVQC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="80">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>22</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q257">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>signal peptide light chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>信號肽輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..22</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q258">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="81">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q259">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>VH humanized Cetuximab</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>VH人源化西妥昔單抗</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>232</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q261">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Fc domain (S239D and I332E)</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>Fc域(S239D及I332E)</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..232</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q262">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q263">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VH-CH1 humanized Cetuximab Fab</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VH-CH1人源化西妥昔單抗
Fab</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q264">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWSGGNTDYNTP
FTSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV</INS
DSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q265">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>VL-CL humanized Cetuximab Fab</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>VL-CL人源化西妥昔單抗
Fab</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q266">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGTNIHWYQQKPDQSPKLLIKYASESISGVPSRF
SGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYCQQNNNWPTTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVTCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLVSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>698</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain BMX003-010</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈BMX003-010</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q268">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWS
GGNTDYNTPFTSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
```

SKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="86">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>698</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q269">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain BMX003-011</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>重鏈BMX003-011</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..698</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q270">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVEVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTSPPAPAPELLGGPAAPPAPAPAGGQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSISNYGVHWIRQSPGKGLEWIGVIWS
GGNTDYNTPFTSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARALTYYDYEFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPS
SKSTSGGTAALGCQVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLVSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPEEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種雙特異性抗原結合片段，其能夠同時結合HER-3及另一選自HER-2及EGFR抗原之抗原，該雙特異性抗原結合片段包含：

(i)包含與抗體1 (Ab1)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，及

(ii)包含與抗體2 (Ab2)之VL-CL輕鏈結合的VH-CH1重鏈之Fab片段，

其中該Ab1之Fab片段之VH域之N端經由多肽連接子連接至該Ab2之Fab片段之CH1域之C端，

其中Ab1或Ab2中之一者為帕特里土單抗(patritumab)或其功能衍生物；

及Ab1或Ab2中之另一者係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗(trastuzumab)或其功能衍生物、馬妥珠單抗(matuzumab)或其功能衍生物，及西妥昔單抗(cetuximab)或其功能衍生物。

【請求項2】

如請求項1之雙特異性抗原結合片段，其中Ab2為帕特里土單抗或其功能衍生物，且其中Ab1係選自由以下組成之群：曲妥珠單抗或其功能衍生物、馬妥珠單抗或其功能衍生物，及西妥昔單抗或其功能衍生物。

【請求項3】

如請求項1或2中任一項之雙特異性抗原結合片段，其中該西妥昔單抗之功能衍生物為人源化形式，其包含分別與西妥昔單抗之VH及VL鏈胺基酸序列至少80%一致的VH及VL鏈胺基酸序列。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之雙特異性抗原結合片段，其中該Ab1之CH1及CL域具有與該Ab2之CH1及CL域不同之序列。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之雙特異性抗原結合片段，其中該Ab1或Ab2中之一者之Fab CH1域為突變域，其係由免疫球蛋白之CH1域中之位置192之蘇胺酸殘基用麩胺酸取代而自該CH1域衍生，且該同源CL域為突變域，其係由免疫球蛋白之CL域中之位置137之天冬醯胺酸殘基用離胺酸殘基取代且該CL域中之位置114之絲胺酸殘基用丙胺酸殘基取代而自該CL域衍生，及/或其中該Ab1或Ab2中之一者或另一者之Fab CH1域為突變域，其係由免疫球蛋白之CH1域中之位置143之白胺酸殘基用麩醯胺酸取代且該CH1域中之位置188之絲胺酸殘基用纈胺酸殘基取代而自該CH1域衍生，且該同源CL域為突變域，其係由免疫球蛋白之CL域中之位置133之纈胺酸殘基用蘇胺酸殘基取代且該CL域中之位置176之絲胺酸殘基用纈胺酸殘基取代而自該CL域衍生。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之雙特異性抗原結合片段，其中該多肽連接子序列包含以下胺基酸序列或由其組成：

EPKX1CDKX2HX3X4PPX5PAPELLGGPX6X7PPX8PX9PX10GG (SEQ ID NO:33)，其中X1、X2、X3、X4、X5、X6、X7、X8、X9、X10係相同或不同且係任何胺基酸。

【請求項7】

一種雙特異性分子，其包含兩個相同的抗原結合臂，各抗原結合臂

係由如請求項1至6中任一項所定義之抗原結合片段組成。

【請求項8】

如請求項7之雙特異性分子，其為包含兩條重鏈及四條輕鏈之全長抗體，

其中各重鏈包含

d. 免疫球蛋白之Fc區，其包含鉸鏈-CH2-CH3域

e. 該Fc區藉由該鉸鏈域與該Ab1之Fab VH-CH1重鏈連接，其中該鉸鏈域將該CH2域之N端與該Ab1之CH1域之C端連接；

f. 其又藉由該多肽連接子序列連接至Ab2之Fab VH-CH1重鏈，其中該多肽連接子序列將該Ab1之VH域之N端與該Ab2之CH1域之C端連接，

且其中該四條輕鏈包含兩條Ab1之Fab VL-CL輕鏈及兩條Ab2之Fab VL-CL輕鏈與其同源重鏈域結合。

【請求項9】

如請求項7或8中任一項之雙特異性分子，其包含a)兩條重鏈，各自包含SEQ ID NO:27且較佳由SEQ ID NO:27組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:18且較佳由SEQ ID NO:18組成。

【請求項10】

如請求項7或8中任一項之雙特異性分子，其包含a)兩條重鏈，各自包含SEQ ID NO:29且較佳由SEQ ID NO:29組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:16且較佳由SEQ ID NO:16組成。

【請求項11】

如請求項7或8中任一項之雙特異性分子，其包含a)兩條重鏈，各自包含SEQ ID NO:31且較佳由SEQ ID NO:31組成，及b)四條輕鏈，其中兩條輕鏈包含SEQ ID NO:14且較佳由SEQ ID NO:14組成，另兩條輕鏈包含SEQ ID NO:20且較佳由SEQ ID NO:20組成。

【請求項12】

一種用於產生如請求項7至11中任一項之雙特異性分子之方法，該方法包含以下步驟：

a. 在合適的培養基中及培養條件下培養表現如請求項6至10中任一項所定義之抗體重鏈及如請求項6至10中任一項所定義之抗體輕鏈之宿主細胞，及

b. 自該培養基或自該等經培養之細胞回收所產生之抗體。

【請求項13】

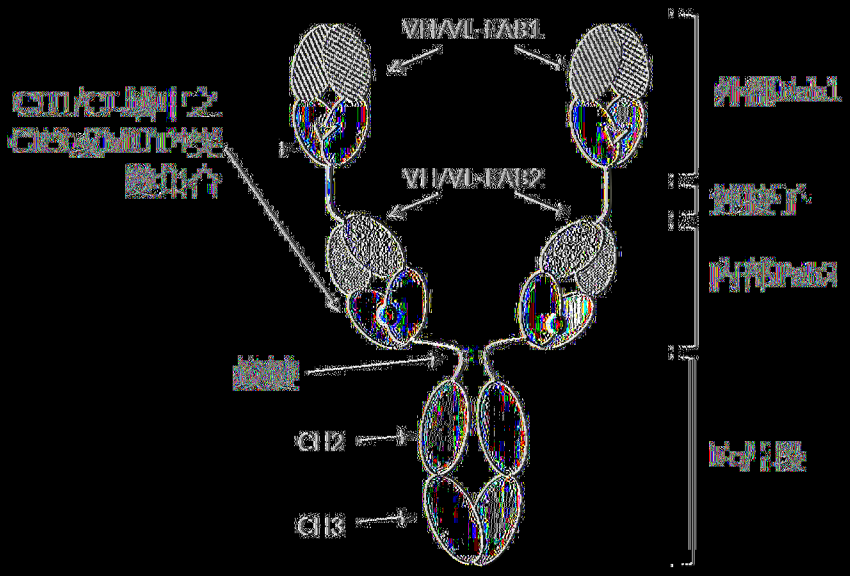
如請求項1至6中任一項之雙特異性抗原結合片段或如請求項7至11中任一項之雙特異性分子，其係用作藥劑。

【請求項14】

如請求項1至6中任一項之雙特異性抗原結合片段或如請求項7至11中任一項之雙特異性分子，其係用於治療癌症，較佳固態腫瘤，諸如胰臟癌、頭頸癌、大腸直腸癌、乳癌或肺癌，較佳用於治療胰臟癌。

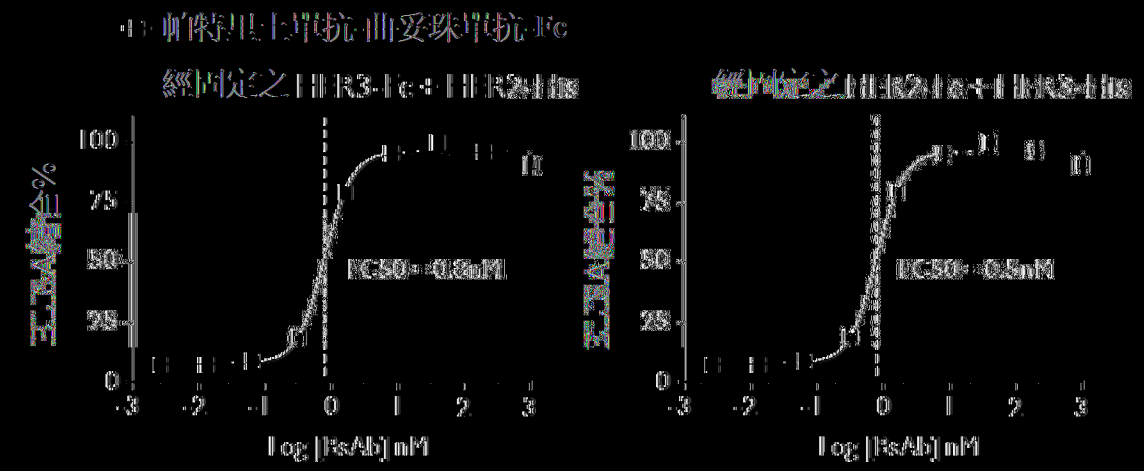
[發明圖式]

Fab1-抗原複合體-Fab2 Fc

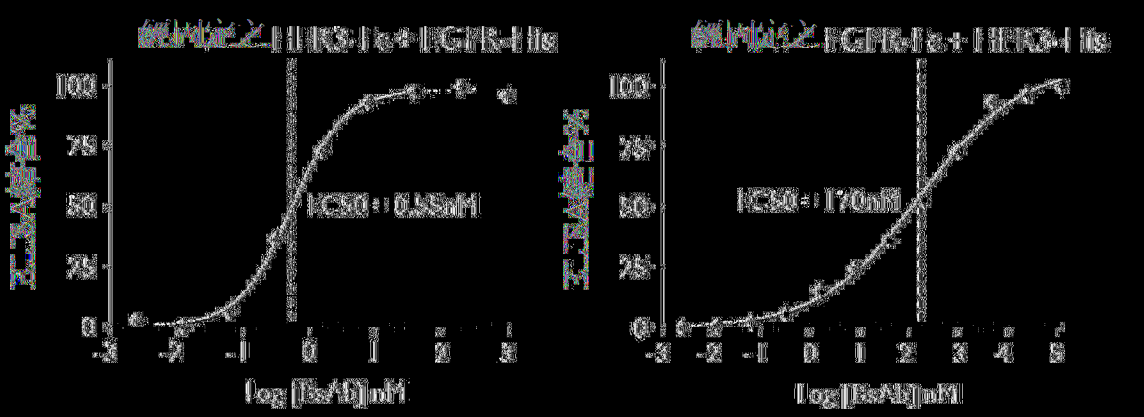


[圖1]

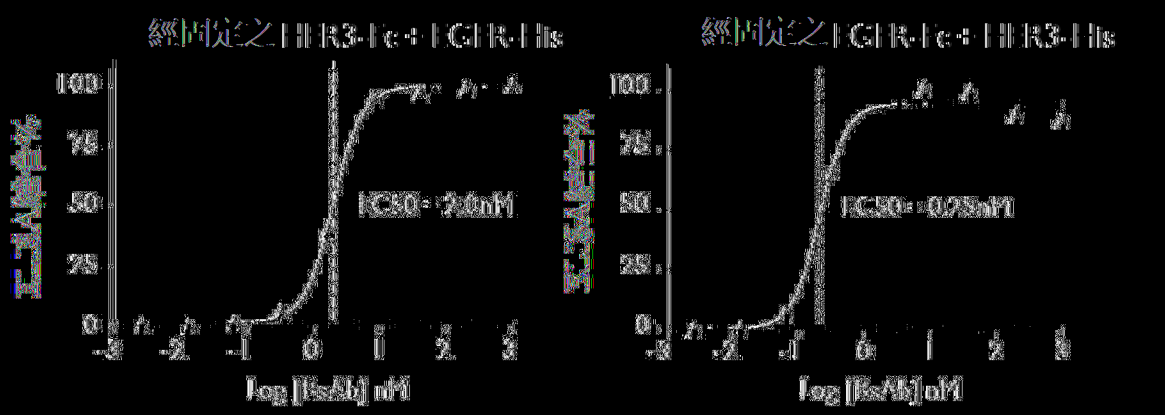
A


雙特異性抗體-曲妥珠單抗-Fc
經固定之HER3-Fc+HER2-His
EC50=0.8nM
經固定之HER2-Fc+HER3-His
EC50=0.5nM
Log [BsAb] nM

B


雙特異性抗體-馬妥珠單抗-Fc
經固定之HER3-Fc+EGFR-His
EC50=0.55nM
經固定之EGFR-Fc+HER3-His
EC50=1.70nM
Log [BsAb] nM

C


雙特異性抗體-西妥昔單抗-Fc
經固定之HER3-Fc+EGFR-His
EC50=2.6nM
經固定之EGFR-Fc+HER3-His
EC50=0.25nM
Log [BsAb] nM

|(圖2)|

A

	BXPC3	ASPC1	CFPAC
組織	胰臟	胰臟	胰臟
衍生	初級	轉移腹水	轉移肝臟
Kras 突變	WT	Mut	Mut
EGFR 密度			
HER2 密度			
HER3 密度			

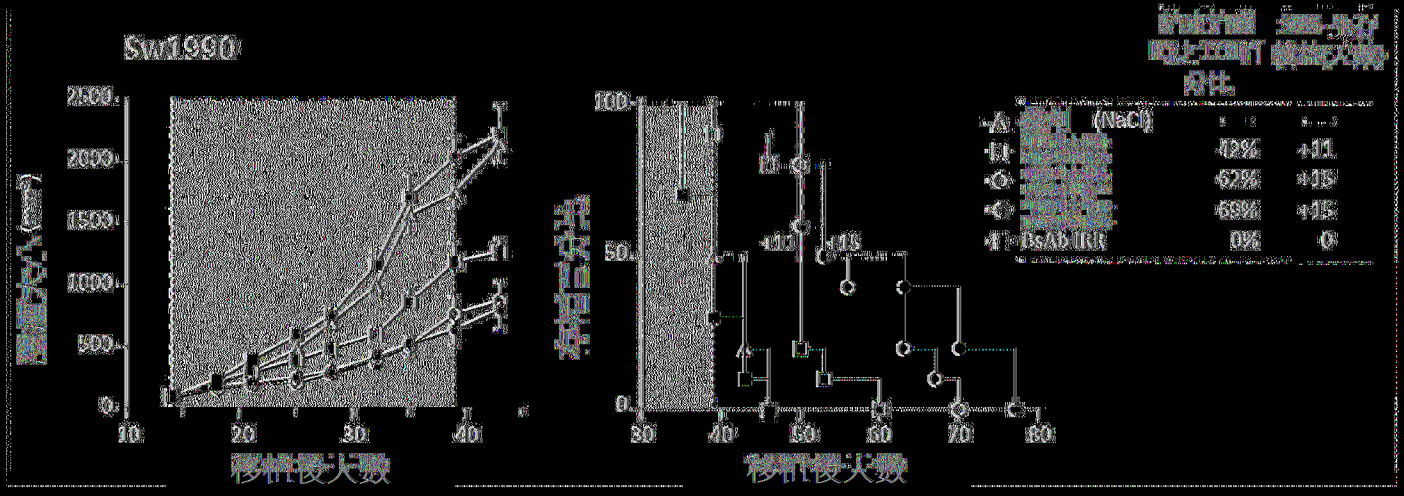
B

	抗HER3/HER2		抗HER3/EGFR				對照物
	帕特里土單抗+曲妥珠單抗		帕特里土單抗+馬妥珠單抗		帕特里土單抗+西妥昔單抗		
西伯斯+細胞株	pAKT	pERK	pAKT	pERK	pAKT	pERK	培養基
BXPC3	14	49	2	15	2	1	100
ASPC1	13	60	13	62	11	53	100
CFPAC	26	47	16	26	13	19	100

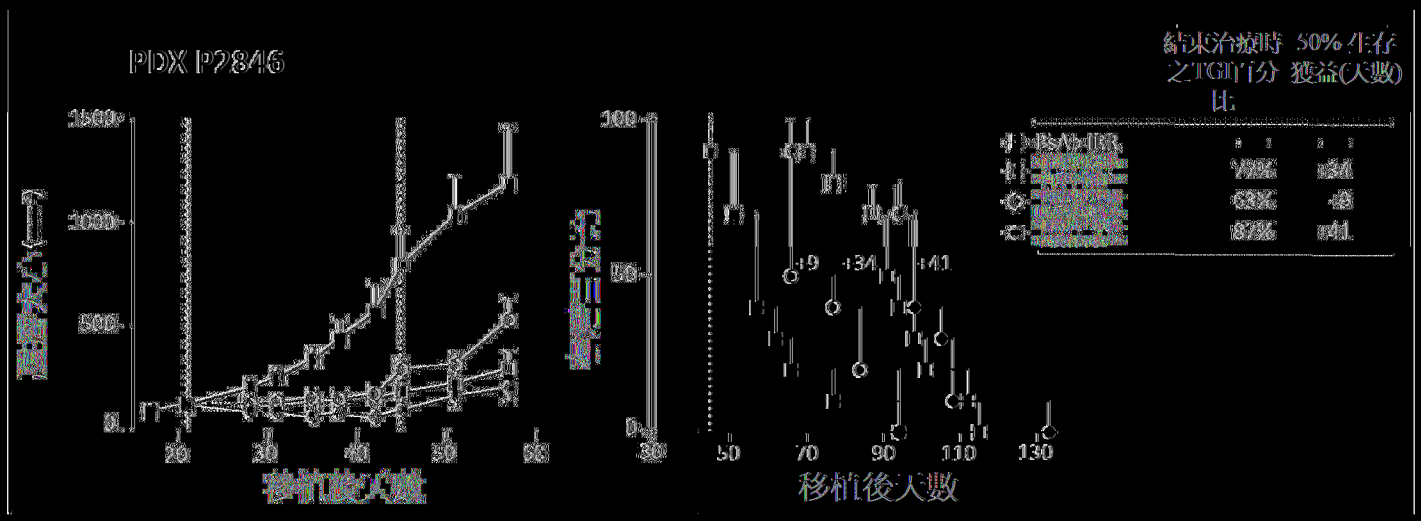
%	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100

|(圖3)|

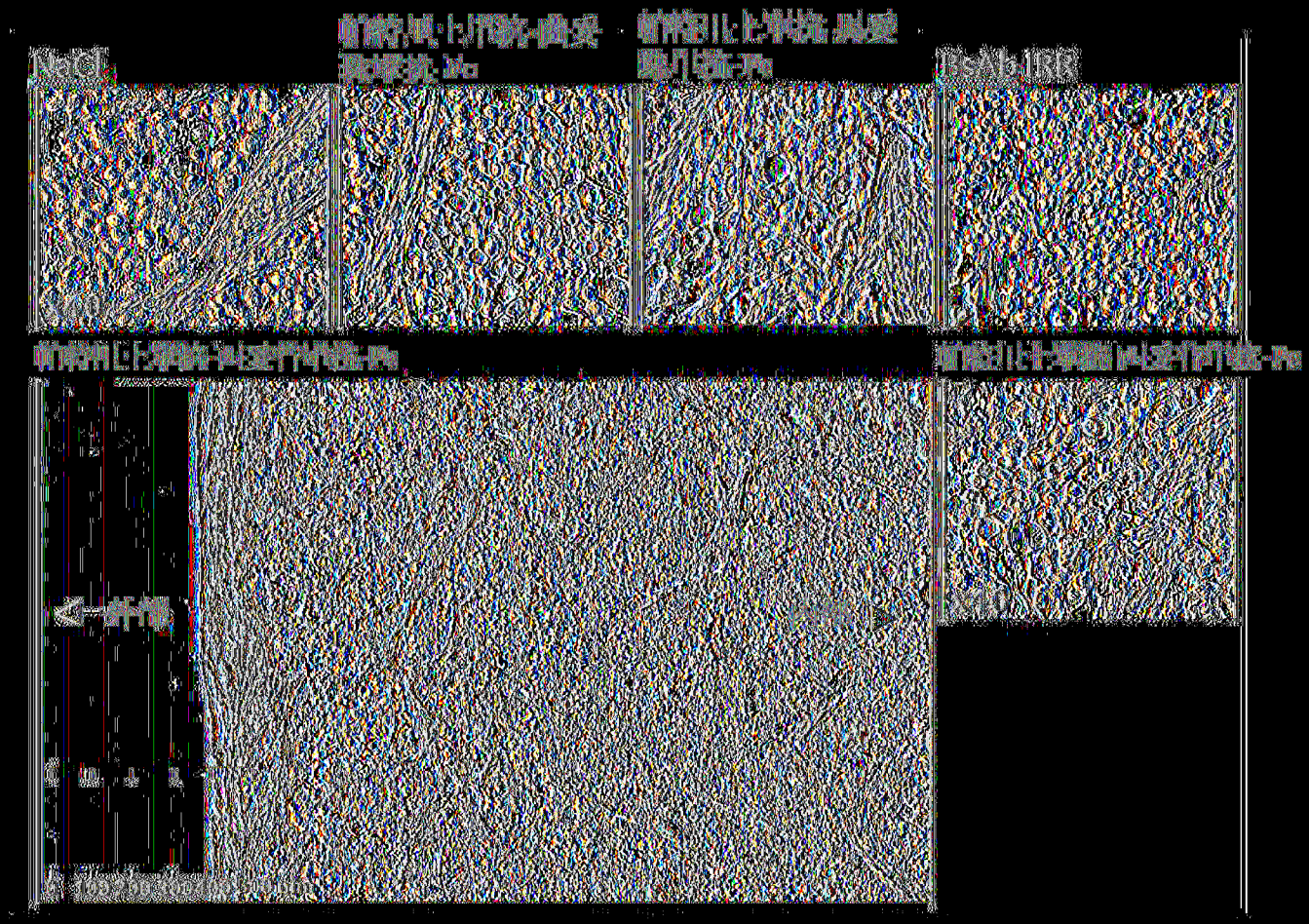
A



B

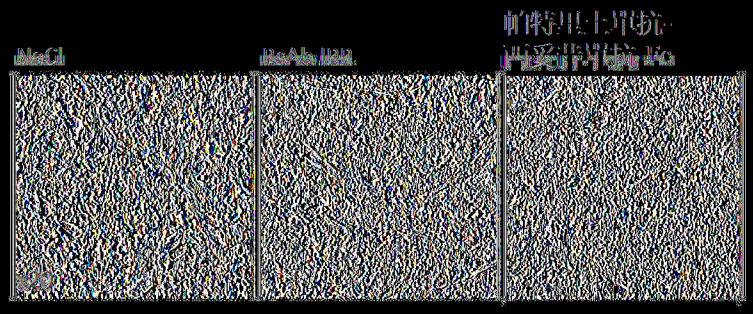


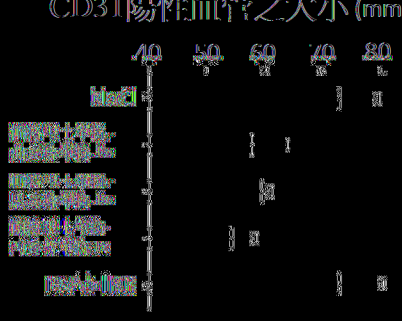
(圖4)



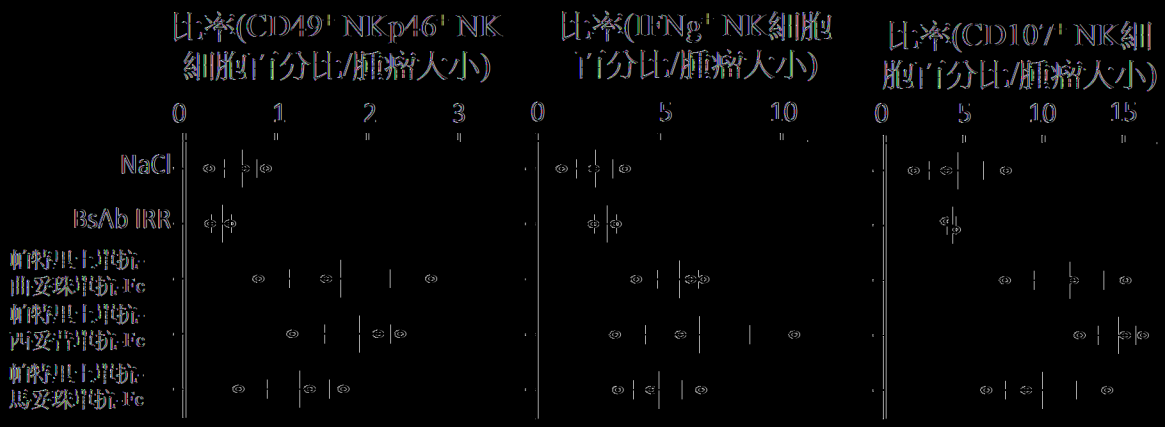
|(圖5)|

A


NaCl
BsAb IRR
帕博利珠單抗
西妥昔單抗-Fc


CD31陽性血管之大小 (mm)
40
50
60
70
80
NaCl
BsAb IRR

B


比率(CD49+ NKp46+ NK細胞百分比/腫瘤大小)
比率(IFNg+ NK細胞百分比/腫瘤大小)
比率(CD107+ NK細胞百分比/腫瘤大小)
0
1
2
3
0
5
10
0
5
10
15
NaCl
BsAb IRR
帕博利珠單抗
曲妥珠單抗-Fc
帕博利珠單抗
西妥昔單抗-Fc
帕博利珠單抗
馬妥珠單抗-Fc

|(圖6)|

C

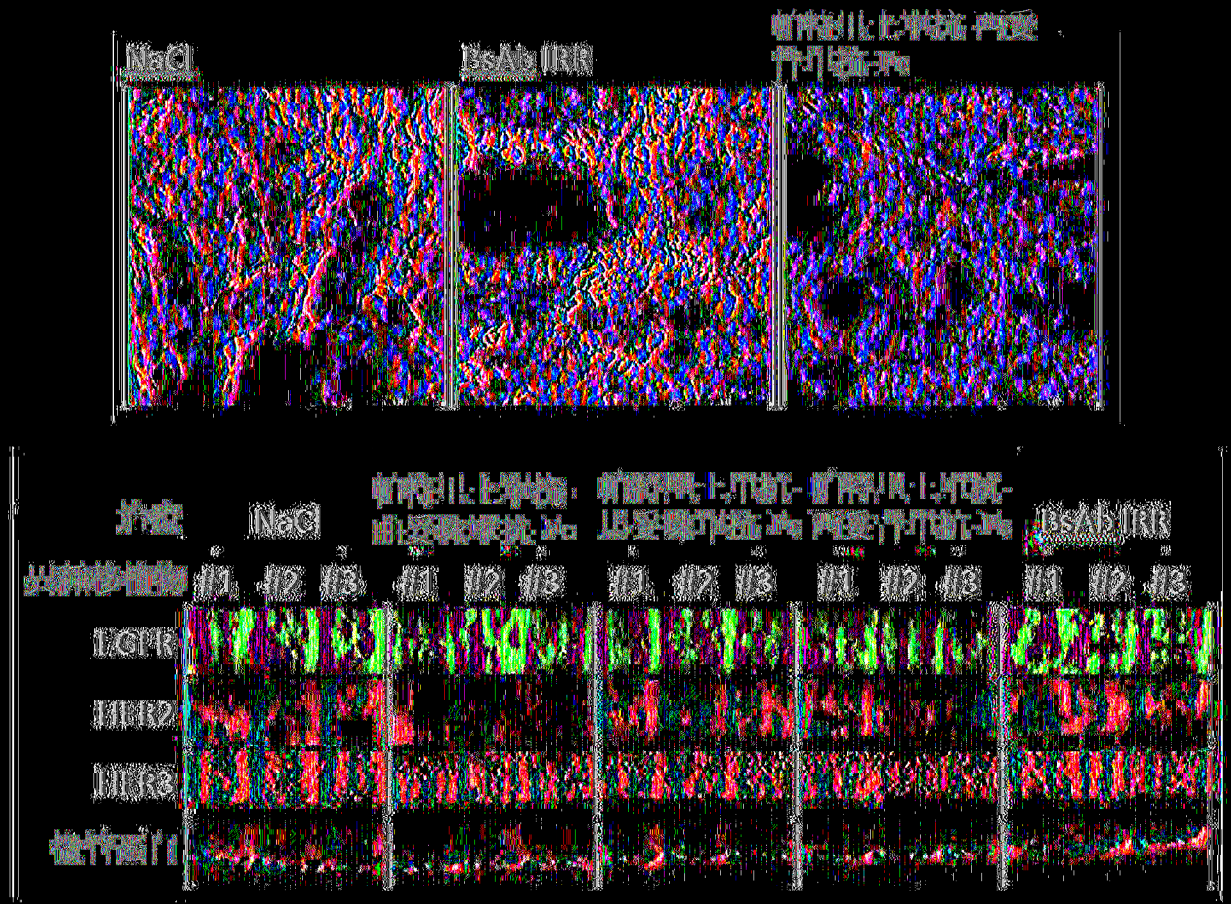
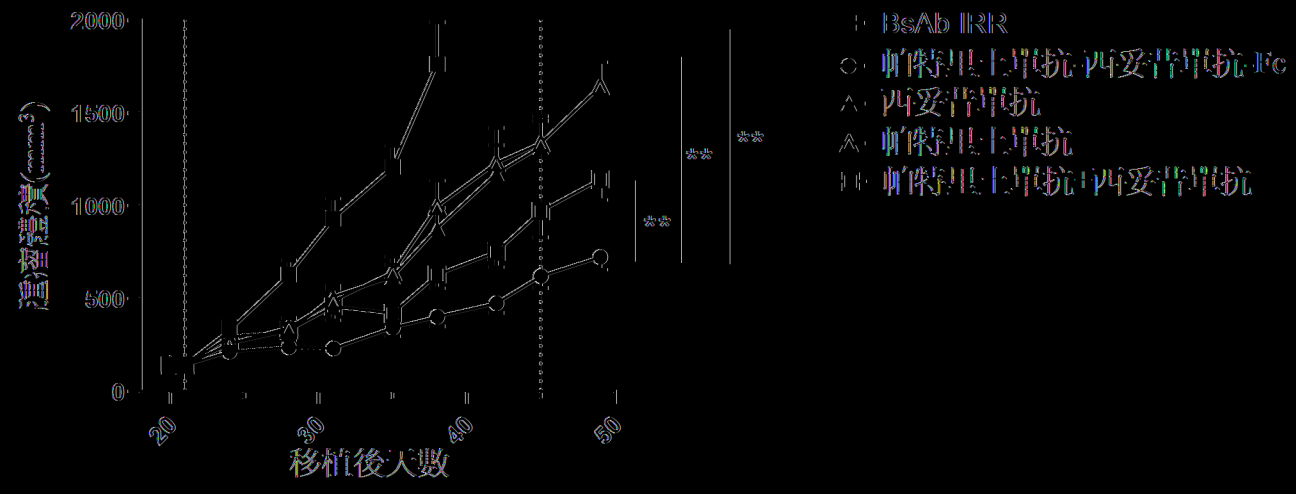
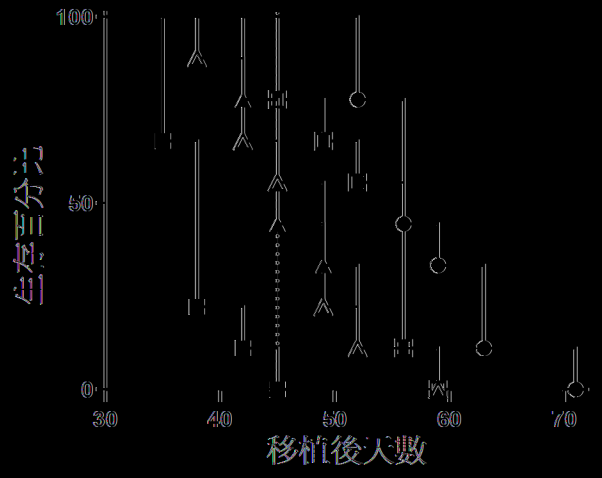
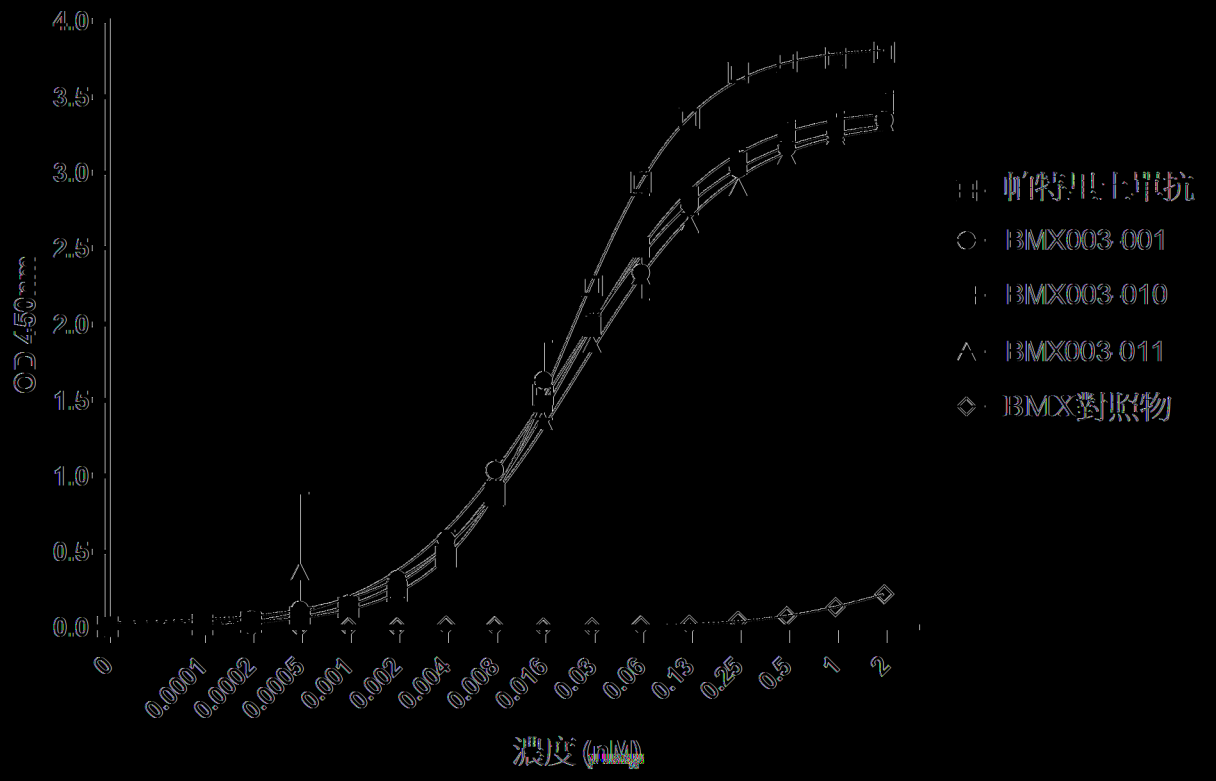

NaCl
BsAb IRR
EGFR
HER2
HER3
微管蛋白
EGFR
HER2
HER3
NaCl
BsAb IRR

圖6 (續)


腫瘤體積(mm^3)
2000
1500
1000
500
0
20
30
40
50
移植後天數
**
**
**
BsAb IRR
抗特異性上單抗-西妥昔單抗-Fc
西妥昔單抗
抗特異性上單抗
抗特異性上單抗+西妥昔單抗

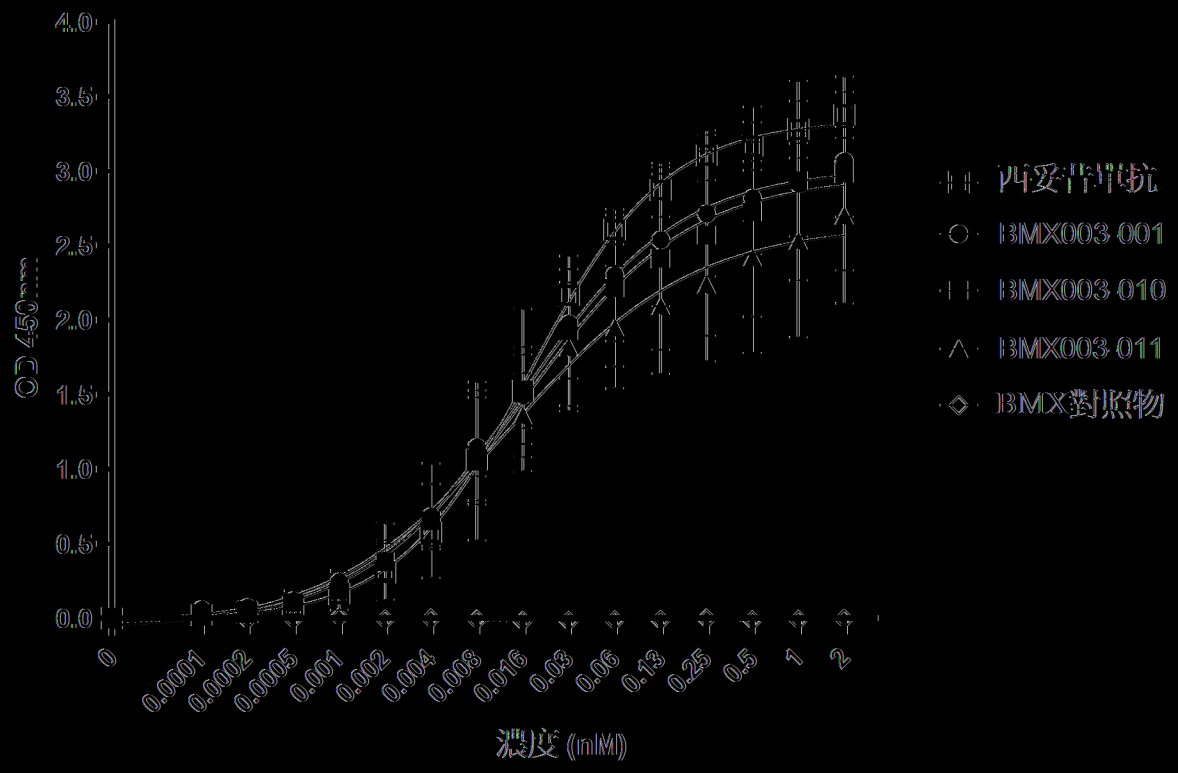

總存活分比
100
50
0
30
40
50
60
70
移植後天數

|(圖7)|



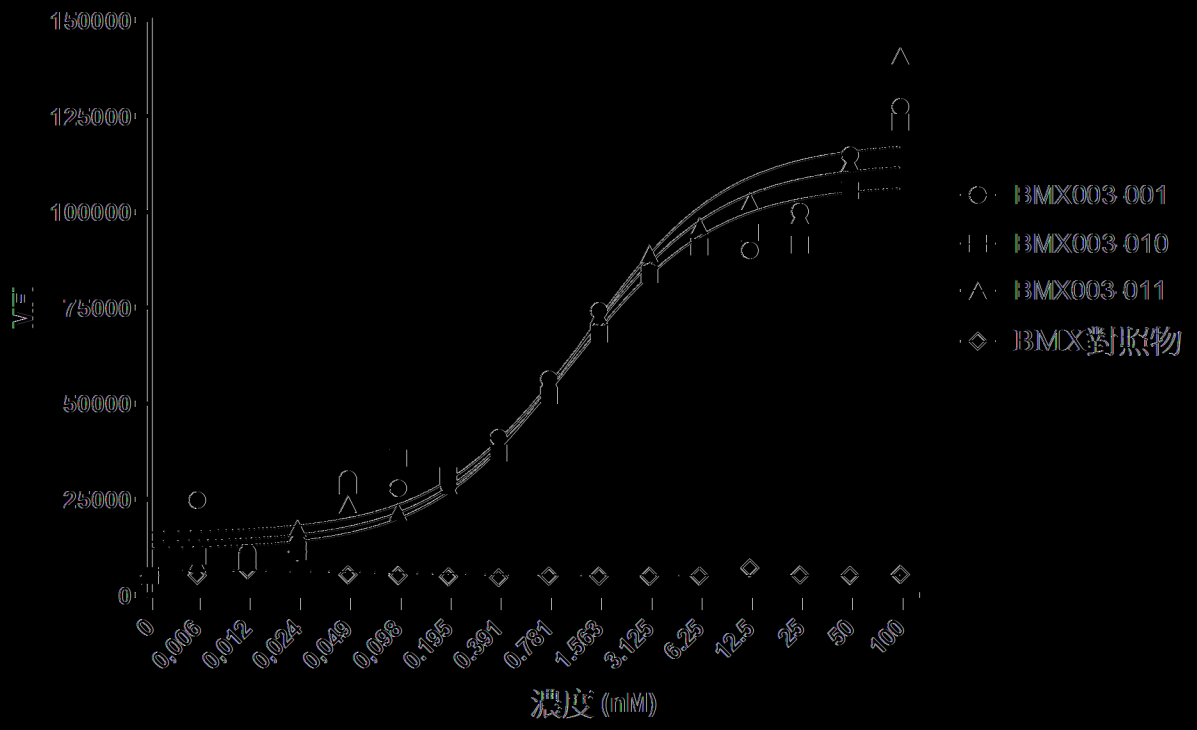
	BMX C01	BMX003-001	BMX003-010	BMX003-011	對照抗體
底部	0.001904	0.04086	0.01782	0.02439	0.01773
上部	0.4833	3.374	3.452	3.358	3.626
EC50	2.455	0.01972	0.02228	0.02698	0.02258

圖(圖8)



	BMX Ctrl	BMX003-001	BMX003-010	BMX003-011	西妥昔單抗
底部	0,01361	0,07750	0,06778	0,08417	0,01604
上部	0,004264	3,020	2,964	2,637	3,341
EC50	0,007195	0,01537	0,01550	0,01799	0,01766

圖(圖9)



	BMX Ctrl	BMX003-001	BMX003-010	BMX003-011
底部	6641	16128	13639	11914
上部	5187	112733	107053	118139
log IC50	-1,052	0,06775	0,02676	0,07698

(圖10)

A

左左記位證/左左左記位證之比率
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
2.2
2.4
2.6
BMX對照物
西安昔單抗
帕特里土單抗
BMX003-001
BMX003-010
BMX003-011

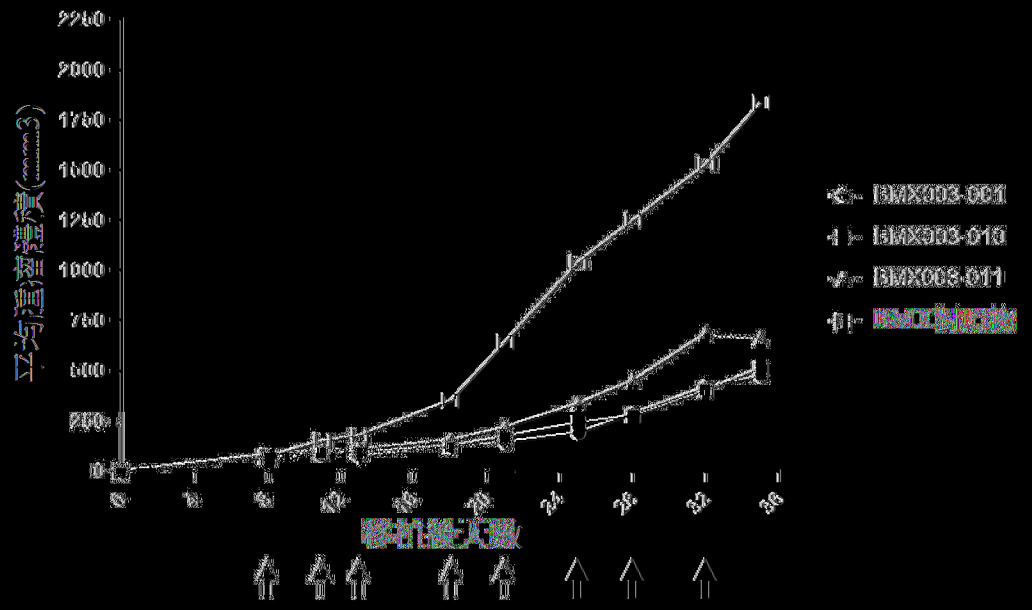
B

左左記位證/左左左記位證之比率
2.4
2.0
1.6
1.2
0.8
0.4
0.0
1.7
1.0
1.6
1.0
1.1
1.0
BMX對照物
西安昔單抗
帕特里土單抗
BMX003-001
BMX003-010
BMX003-011

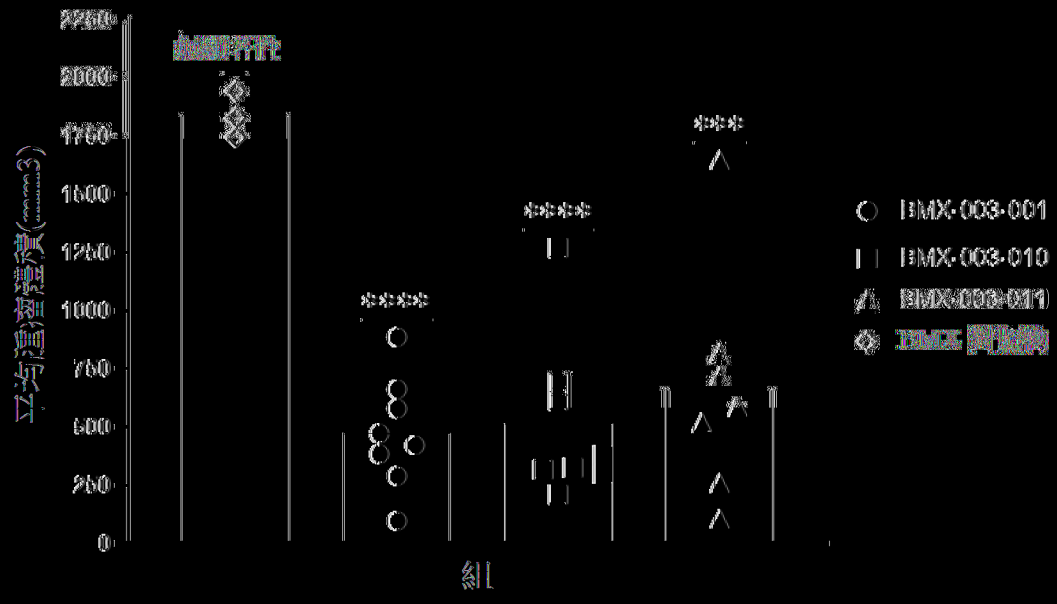
|(圖11)|

A
CD56+ CD107a+細胞之百分比
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
BMX對照物
西妥昔單抗
帕特里土單抗
BMX003-001
BMX003-010
BMX003-011
B
CD56+ CD107a+細胞之百分比
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
BMX對照物
西妥昔單抗
帕特里土單抗
BMX003-001
BMX003-010
BMX003-011

圖12



第35天之TGI



組1

|(圖13)|