



(21) 申請案號：113127877 (22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 26 日
(51) Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01) C07K16/28 (2006.01)
C07K16/46 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)
(30) 優先權：2023/07/27 美國 63/529,252
(71) 申請人：荷蘭商拉法醫療公司 (荷蘭) LAVA THERAPEUTICS N.V. (NL)
荷蘭
美商思進公司 (美國) SEAGEN INC. (US)
美國
(72) 發明人：凡 得 威特 約漢司 傑立 VAN DER VLIET, JOHANNES JELLE (NL)；帕蘭
卡 維塞爾斯 科琳娜 PALANCA-WESSELS, CORINNA (US)
(74) 代理人：陳長文；張哲倫
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 47 頁

(54) 名稱

用於治療癌症之結合 γ - δ T 細胞受體之抗體

(57) 摘要

在一些實施例中，本發明提供治療有需要個體之癌症之方法，其中該癌症選自胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)及頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，該方法包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含結合 $V\gamma 9V\delta 2$ T 細胞受體(TCR)之第一抗原結合區、結合 EFGR 之第二抗原結合區。在一些實施例中，該胰臟癌係胰管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma)。

In some embodiments, the present disclosure provides methods of treating a cancer in a subject in need thereof, wherein the cancer is selected from pancreatic cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), colorectal cancer (CRC), and head and neck squamous cell cancer (HNSCC) comprising administering to the subject a bispecific antibody comprising a first antigen-binding region that binds a $V\gamma 9V\delta 2$ T cell receptor (TCR) a second antigen-binding region that binds to EFGR. In some embodiments, the pancreatic cancer is pancreatic ductal adenocarcinoma.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之結合 γ - δ T細胞受體之抗體

【英文發明名稱】

ANTIBODIES THAT BIND GAMMA-DELTA T CELL RECEPTORS
FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

在一些實施例中，本發明提供治療有需要個體之癌症之方法，其中該癌症選自胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)及頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，該方法包括對該個體投與雙特异性抗體，該雙特异性抗體包含結合 $V\gamma 9V\delta 2$ T細胞受體(TCR)之第一抗原結合區、結合 EFGR 之第二抗原結合區。在一些實施例中，該胰臟癌係胰管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma)。

【英文】

In some embodiments, the present disclosure provides methods of treating a cancer in a subject in need thereof, wherein the cancer is selected from pancreatic cancer, non-small cell lung cancer (NSCLC), colorectal cancer (CRC), and head and neck squamous cell cancer (HNSCC) comprising administering to the subject a bispecific antibody comprising a first antigen-binding region that binds a $V\gamma 9V\delta 2$ T cell receptor (TCR) a second antigen-binding region that binds to EFGR. In some embodiments, the pancreatic cancer is pancreatic ductal adenocarcinoma.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療癌症之結合 γ - δ T細胞受體之抗體

【英文發明名稱】

ANTIBODIES THAT BIND GAMMA-DELTA T CELL RECEPTORS
FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 γ - δ ($\gamma\delta$) T細胞為表現由 γ 鏈及 δ 鏈組成之T細胞受體(TCR)之T細胞。大多數 $\gamma\delta$ T細胞表現包含V γ 9區及V δ 2區之TCR。V γ 9V δ 2 T細胞可對廣泛病原體及腫瘤細胞反應。此寬廣反應性應理解為由能夠以TCR依賴性方式特異性活化此T細胞子集之磷酸抗原賦予。V γ 9V δ 2 T-細胞之寬廣抗微生物及抗腫瘤反應性表明直接參與癌症及感染之免疫控制。

【發明內容】

【0002】 本發明提供治療有需要個體之實體腫瘤(包括非小細胞肺癌、頭頸部鱗狀細胞癌、結腸直腸癌及胰臟癌)之方法，該方法包括投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含結合至V γ 9V δ 2 TCR之第一抗原結合域及結合至EGFR之第二抗原結合域。

【0003】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之胰臟癌之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a) 第一抗原結合區，其結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含(i) SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之CDR2、及SEQ ID NO: 19所示之CDR3；或(ii) SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之

CDR2、及SEQ ID NO: 20所示之CDR3；及(b)第二抗原結合區，其結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 5所示之CDR1、SEQ ID NO: 6所示之CDR2、及SEQ ID NO: 7所示之CDR3。

【0004】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之胰臟癌之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含選自SEQ ID NO: 24及23之胺基酸序列之第一抗原結合域及(b)結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之第二抗原結合域。在一些實施例中，該胰臟癌係轉移性胰臟癌。在一些實施例中，該胰臟癌係不可切除的。在一些實施例中，該胰臟癌係胰管腺癌。在一些實施例中，該胰臟癌係復發性或難治性胰臟癌。在一些實施例中，該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治療。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑選自(a)吉西他濱(gemcitabine)；及(b)甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium) (醛葉酸)、氟尿嘧啶、鹽酸伊立諾替康(irinotecan hydrochloride)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【0005】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之非小細胞肺癌(NSCLC)之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含選自SEQ ID NO: 24及23之胺基酸序列之第一抗原結合域及(b)結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之第二抗原結合域。在一些實施例中，該NSCLC係復發性或難治性NSCLC。在一些實施例中，該NSCLC係轉移性NSCLC。在一些實施例中，該NSCLC係不可切除的。在一些實施例中，該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治

療。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為基於鉑之化學治療劑及/或該一或多種免疫檢查點抑制劑為PD1或PDL1抑制劑。

【0006】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之結腸直腸癌(CRC)之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含選自SEQ ID NO: 24及23之胺基酸序列之第一抗原結合域及(b)結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之第二抗原結合域。在一些實施例中，該CRC係復發性或難治性CRC。在一些實施例中，該CRC為轉移性CRC。在一些實施例中，該CRC係不可切除的。在一些實施例中，該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治療。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑選自氟嘧啶、基於鉑之化學治療劑及拓樸異構酶抑制劑。在一些實施例中，該基於鉑之化學治療劑為奧沙利鉑；及/或該拓樸異構酶抑制劑為伊立諾替康或喜樹鹼。在一些實施例中，該免疫檢查點抑制劑選自抗-PD1或抗-PDL1抗體。

【0007】 在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)之方法，該方法包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含選自SEQ ID NO: 24及23之胺基酸序列之第一抗原結合域及(b)結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之第二抗原結合域。在一些實施例中，該HNSCC係復發性或難治性HNSCC。在一些實施例中，該HNSCC係轉移性HNSCC。在一些實施例中，該HNSCC係不可切除的。在一些實施例中，該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治療。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為基於鉑

之化學治療劑及/或該一或多種免疫檢查點抑制劑為PD1或PDL1抑制劑。

【0008】 在一些實施例中，該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於3年尚未診斷患有另一惡性病。在一些實施例中，該個體不具有活性中樞神經系統轉移或柔腦膜疾病(leptomeningeal disease)。在一些實施例中，該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於4週尚未接受利用胺基雙膦酸鹽IV之治療。在一些實施例中，該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於6個月尚未具有血栓栓塞現象。

【0009】 在一些實施例中，該雙特異性抗體係調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含：1 mg/mL或10 mg/mL之該雙特異性抗體；10 mM組胺酸；280 mM蔗糖；0.02%聚山梨糖醇酯80；pH 6.0；及1 mM甲硫胺酸。

【0010】 在一些實施例中，該個體為人類。在一些實施例中，該雙特異性抗體或包含其之醫藥組合物係經靜脈內投與。

【實施方式】

相關申請案之交叉參考

【0011】 本申請案主張2023年7月27日申請之美國臨時申請案第63/529,252號之優先權及權益，該案之全部揭示內容以其全文引用之方式併入本文中。

電子序列表之參考

【0012】 電子序列表(LVAT_029_01TW_SeqList_ST26.xml；大小：27,445位元組；及創建日期：2024年7月22日)之內容以其全文引用之方式併入本文中。

定義

【0013】術語「人類V δ 2」在本文中使用时係指V γ 9V δ 2-T細胞受體(TCR)之重排 δ 2鏈。UniProtKB - A0JD36 (A0JD36_HUMAN)給出可變TRDV2序列之一個實例。V δ 2係V γ 9V δ 2-TCR之 δ 鏈之一部分。能夠結合至人類V δ 2之抗體可結合完全位於 δ 鏈之可變區內之抗原決定基或結合位於 δ 鏈之恆定區內之抗原決定基或結合為 δ 鏈之可變區及恆定區之殘基之組合之抗原決定基。

【0014】術語「人類V γ 9」在本文中使用时係指V γ 9V δ 2-T細胞受體(TCR)之重排 γ 9鏈。UniProtKB - Q99603_HUMAN給出可變TRGV9序列之一個實例。

【0015】術語「EGFR」在本文中使用时係指人類EGFR蛋白(UniProtKB - P00533 (EGFR_HUMAN))。

【0016】術語「抗體」意欲指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段、或其任一者之衍生物，其具有在典型生理學條件下特異性結合至抗原之能力，具有顯著時間段之半衰期，諸如至少約30分鐘，至少約45分鐘，至少約一小時、至少約兩小時、至少約四小時、至少約8小時、至少約12小時、約24小時或更長、約48小時或更長、約3、4、5、6、7天或更多天等或任何其他相關功能界定期(諸如足以誘導、促進、增強及/或調節與結合至抗原之抗體相關聯之生理反應之時間及/或足以讓抗體募集效應活性之時間)。與抗原相互作用之抗原結合區(或抗原結合域)可包含免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈之可變區或可為單域抗原結合區，例如僅重鏈可變區。抗體之恆定區若存在則可介導免疫球蛋白結合至宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(諸如效應細胞及T細胞)及補體系統之組分，諸如C1q，即補體活化之典型途徑之第一組分。

【0017】 免疫球蛋白之Fc區定義為抗體之在將通常用木瓜蛋白酶消化抗體之後產生的片段，其包含免疫球蛋白之兩個CH₂-CH₃區、及連接區(例如鉸鏈區)。抗體重鏈之恆定域定義抗體同型物，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgM、IgD或IgE。該Fc區介導利用稱為Fc受體之細胞表面受體及補體系統之蛋白質之抗體之效應功能。

【0018】 術語「鉸鏈區」如本文中所使用意欲指免疫球蛋白重鏈之鉸鏈區。因此，例如，人類IgG1抗體之鉸鏈區對應於根據EU編號之胺基酸216至230。

【0019】 術語「CH₂區」或「CH₂域」如本文中所使用意欲指免疫球蛋白重鏈之CH₂區。因此，例如，人類IgG1抗體之CH₂區對應於根據EU編號之胺基酸231至340。然而，該CH₂區亦可為如本文所述的其他亞型中之任何者。

【0020】 術語「CH₃區」或「CH₃域」如本文中所使用意欲指免疫球蛋白重鏈之CH₃區。因此，例如，人類IgG1抗體之CH₃區對應於根據EU編號之胺基酸341至447。然而，該CH₃區亦可為如本文所述的其他亞型中之任何者。

【0021】 本發明中Fc區/Fc域中之胺基酸位置之參考係根據EU編號 (Edelman等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 1969年5月；63(1):78-85；Kabat等人；Sequences of proteins of immunological interest.第5版 - 1991 NIH出版物第91-3242號)。

【0022】 如上所示，除非另有說明或上下文明顯地矛盾，否則術語抗體如本文中所使用包括抗體之保持特異性結合至抗原之能力之片段。已顯示抗體之抗原結合功能可藉由全長抗體之片段進行。涵蓋於術語「抗

體」內之結合片段之實例包括(i) Fab'或Fab片段，亦即由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段、或如WO2007059782中所述之單價抗體；(ii) F(ab')₂片段，亦即包含在鉸鏈區處經二硫橋連接之兩個Fab片段之二價片段；(iii)基本上由VH及CH1域組成之Fd片段；及(iv)基本上由抗體之單臂之VL及VH域組成之Fv片段。此外，儘管該Fv片段、VL及VH之兩個域由單獨基因編碼，但其可使用重組方法藉由使其能夠製成為單個蛋白質鏈之合成連接子接合，其中該VL區及VH區配對以形成單價分子(稱為單鏈抗體或單鏈Fv (scFv)，參見例如Bird等人，*Science* 242，423-426 (1988)及Huston等人，*PNAS USA* 85，5879-5883 (1988))。除非上下文另有指示，否則此類單鏈抗體涵蓋於術語抗體內。儘管此類片段一般包含在抗體之含義內，但其共同且各自獨立地為本發明之獨特特徵，展現不同生物性質及效用。術語抗體除非另有指明否則亦包括多株抗體、單株抗體(mAb)、嵌合抗體及人類化抗體、及藉由任何已知技術(諸如酶促裂解、肽合成及重組技術)提供之抗體片段。

【0023】 在本發明抗體之一些實施例中，第一抗原結合區或第二抗原結合區或二者為單域抗體。單域抗體係熟練技術者熟知的，參見例如Hamers-Casterman等人(1993) *Nature* 363: 446；Roovers等人(2007) *Curr Opin Mol Ther* 9: 327 及 Krah 等人 (2016) *Immunopharmacol Immunotoxicol* 38:21。單域抗體包含單一CDR1、單一CDR2及單一CDR3。單域抗體之實例為僅重鏈抗體、天然不包含輕鏈之抗體、衍生自習知抗體之單域抗體、及工程化抗體之可變片段。單域抗體可衍生自任何物種，包括小鼠、人類、駱駝、駱馬、鯊魚、山羊、兔及牛。例如，單域抗體可衍生自在駱駝科物種中，例如在駱駝、單峰駝、駱馬、羊駝及原駝

中產生之抗體。如同全抗體，單域抗體能夠選擇性結合至特異性抗原。單域抗體可僅含有免疫球蛋白鏈之可變域，亦即CDR1、CDR2及CDR3及框架區。此類抗體亦稱為Nanobody®或VHH。

【0024】 術語「免疫球蛋白」如本文中所使用意欲指一類由兩對多肽鏈、一對輕(L)鏈及一對重(H)鏈組成之結構相關醣蛋白，全部四個可能經二硫鍵互連。術語「免疫球蛋白重鏈」、「免疫球蛋白之重鏈」或「重鏈」如本文中所使用意欲指免疫球蛋白之鏈之一。重鏈通常包含重鏈可變區(在本文中縮寫為VH)及定義免疫球蛋白之同型物之重鏈恆定區(在本文中縮寫為CH)。該重鏈恆定區通常包含三個域CH1、CH2及CH3。重鏈恆定區進一步包含鉸鏈區。在免疫球蛋白(例如IgG)之結構中，該兩個重鏈經由鉸鏈區中之二硫鍵互連。與該等重鏈相同，每個輕鏈通常包含幾個區；輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。此外，該VH及VL區可細分為超變區(或可在序列中超變及/或形成結構上定義之環之超變區)，亦稱為互補決定區(CDR)，其間散佈著更保守之區域，稱為框架區(FR)。每個VH及VL通常由自胺基端至羧基端以下列順序配置之三個CDR及四個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。CDR序列可藉由使用各種方法來確定，例如由Chothia及Lesk (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901或Kabat等人(1991) *Sequence of protein of immunological interest*，第五版，NIH出版物提供之方法。可在www.abysis.org (UCL)上比較用於CDR確定及胺基酸編號之各種方法。

【0025】 術語「同型物」如本文中所使用係指由重鏈恆定區基因編碼之免疫球蛋白(子)類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM)或其任何異型，諸如IgG1m(za)及IgG1m(f)。可將每個重鏈同

型物與卡帕(κ)或蘭姆達(λ)輕鏈組合。本發明抗體可具有任何同型物。

【0026】術語「親本抗體」應理解為與根據本發明之抗體相同之抗體，但其中該親本抗體不具有一或多個指定突變。本發明之「變異體」或「親本變異體」或「親本抗體之變異體」為相較於「親本抗體」包含一或多個突變之抗體分子。胺基酸取代可將天然胺基酸交換為另一天然存在之胺基酸或非天然存在之胺基酸衍生物。胺基酸取代可為保守的或非保守的。在本發明之上下文中，保守取代可藉由一或多個以下三個表中所反映之胺基酸之類別內之取代來定義：

保守取代之胺基酸殘基類別

酸性殘基	Asp (D)及Glu (E)
鹼性殘基	Lys (K)、Arg (R)及His (H)
親水性未帶電殘基	Ser (S)、Thr (T)、Asn (N)及Gln (Q)
脂族未帶電殘基	Gly (G)、Ala (A)、Val (V)、Leu (L)及Ile (I)
非極性未帶電殘基	Cys (C)、Met (M)及Pro (P)
芳族殘基	Phe (F)、Tyr (Y)及Trp (W)

替代保守胺基酸殘基取代類別

1	A	S	T
2	D	E	
3	N	Q	
4	R	K	
5	I	L	M
6	F	Y	W

胺基酸殘基之替代物理及功能分類

含醇基之殘基	S及T
脂族殘基	I、L、V及M
環烯基相關殘基	F、H、W及Y
疏水性殘基	A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W及Y
帶負電殘基	D及E
極性殘基	C、D、E、H、K、N、Q、R、S及T
帶正電殘基	H、K及R
小殘基	A、C、D、G、N、P、S、T及V
極小殘基	A、G及S

涉及轉彎形成之殘基	A、C、D、E、G、H、K、N、 Q、R、S、P及T
撓性殘基	Q、T、K、S、G、N、D、E及R

【0027】 在本發明之上下文中，變異體中之取代指示為：原始胺基酸 – 位置 – 經取代之胺基酸。使用三個字母的代碼或一個字母的代碼(包括代碼Xaa及X)以指示胺基酸殘基。因此，注記「T366W」意指該變異體在對應於在親本抗體中之位置366的胺基酸之變異體胺基酸位置包含以色列胺酸取代蘇胺酸。

【0028】 此外，術語「取代」包涵取代為其他十九種天然胺基酸中之任一者或其他胺基酸(諸如非天然胺基酸)。例如，在位置366的胺基酸T之取代包括以下取代中之各者：366A、366C、366D、366G、366H、366F、366I、366K、366L、366M、366N、366P、366Q、366R、366S、366E、366V、366W及366Y。

【0029】 術語「全長抗體」在本文中使用时係指含有對應於彼等通常會出現在該同型物之野生型抗體中之所有重鏈及輕鏈恆定域及可變域之抗體。

【0030】 術語「嵌合抗體」係指其中可變區衍生自非人類的物種(例如衍生自齧齒動物)及恆定區衍生自不同物種(諸如人類)之抗體。嵌合抗體可藉由基因工程化來產生。開發用於治療應用之嵌合單株抗體以減少抗體免疫原性。

【0031】 術語「人類化抗體」係指經基因工程化之非人類抗體，其含有人類抗體恆定域及經修飾以含有與人類可變域呈高度序列同源性之非人類可變域。此可藉由將一起形成抗原結合位點之六個非人類抗體互補決定區(CDR)接枝至同源人類受體框架區(FR)上來達成。為了完全重構親本抗體之結合親和力及特異性，可能需要將來自親本抗體(亦即非人類抗體)

之框架殘基取代為人類框架區(回復突變(back-mutation))。結構同源性模型化有助於識別對於抗體之結合性質很重要之框架區中之胺基酸殘基。因此，人類化抗體可包含非人類CDR序列，主要是視情況包含非人類的胺基酸序列之一或多個胺基酸回復突變之人類框架區、及視情況之全人類恆定區。視情況，可引入另外胺基酸修飾(其不一定是回復突變)以獲得具有較佳特徵(諸如親和力及生化性質)之人類化抗體。進行非人類的治療性抗體之人類化，以使其在人類中之免疫原性最小化，而此類人類化抗體可同時維持非人類來源的抗體之特異性及結合親和力。

【0032】 術語「多特異性抗體」係指對至少兩種不同(諸如至少三種)通常非重疊之抗原決定基具有特異性之抗體。此類抗原決定基可在相同或不同靶抗原上。若該等抗原決定基在不同靶上，則此類靶可在相同細胞或不同細胞或細胞類型上。在一些實施例中，多特異性抗體可包含一或多種單域抗體。

【0033】 術語「雙特異性抗體」係指對兩種不同，通常非重疊之抗原決定基具有特異性之抗體。此類抗原決定基可在相同或不同靶上。若該等抗原決定基在不同靶上，則此類靶可在相同細胞或不同細胞或細胞類型上。在一些實施例中，雙特異性抗體可包含一種或兩種單域抗體。

【0034】 不同類別之多特異性(諸如雙特異性)抗體之實例包括(但不限於) (i)具有互補CH3域以驅動異二聚合之IgG樣分子；(ii)重組IgG樣雙靶向分子，其中該分子之兩側各含有Fab片段或至少兩種不同抗體之Fab片段之部分；(iii) IgG融合分子，其中全長IgG抗體經融合至額外Fab片段或Fab片段之部分；(iv) Fc融合分子，其中單鏈Fv分子或經穩定之雙功能抗體經融合至重鏈恆定域、Fc區或其部分；(v) Fab融合分子，其中不同

Fab片段經融合在一起、融合至重鏈恆定域、Fc區或其部分；及(vi)基於ScFv-及雙功能抗體之抗體及重鏈抗體(例如域抗體，Nanobodies®)，其中不同單鏈Fv分子或不同雙功能抗體或不同重鏈抗體(例如域抗體，Nanobodies®)經彼此融合或經融合至融合至重鏈恆定域、Fc區或其部分之另一蛋白質或載體分子。

【0035】 具有互補CH3域分子之IgG樣分子之實例包括(但不限於)Triomab® (Trion Pharma/Fresenius Biotech)、杵臼結構(Knobs-into-Holes) (Genentech)、CrossMAbs (Roche)及靜電匹配者(Amgen, Chugai, Oncomed)、LUZ-Y (Genentech, Wranik等人, J. Biol. Chem. 2012, 287(52): 43331-9, doi: 10.1074/jbc.M112.397869. Epub 2012年11月1日)、DIG-體(DIG-body)及PIG體(PIG-body) (Pharmabcine, WO2010134666、WO2014081202)、股交換工程化域體(SEED體)(EMD Serono)、Biclonics (Merus, WO2013157953)、FcΔAdp (Regeneron)、雙特異性IgG1及IgG2 (Pfizer/Rinat)、Azymetric 支架 (Zymeworks/Merck)、mAb-Fv (Xencor)、二價雙特異性抗體(Roche, WO2009080254)及DuoBody®分子(Genmab)。

【0036】 重組IgG樣雙靶向分子之實例包括(但不限於)雙靶向(DT)-Ig (GSK/Domantis, WO2009058383)、二合一抗體(Two-in-one Antibody) (Genentech, Bostrom等人, 2009. Science 323, 1610-1614)、交聯單抗(Karmanos Cancer Center)、mAb2 (F-Star)、Zybodies™ (Zyngenia, LaFleur等人, MAbs. 2013年3月至4月; 5(2):208-18)、利用共有輕鏈之方法、κλ體(NovImmune, WO2012023053)及CovX-body® (CovX/Pfizer, Doppalapudi, V.R.等

人，2007. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17,501–506)。

【0037】 IgG融合分子之實例包括(但不限於)雙可變域(DVD)-Ig (Abbott)、雙域雙頭抗體(Unilever；Sanofi Aventis)、IgG樣雙特異性(ImClone/Eli Lilly，Lewis等人，*Nat Biotechnol.*2014年2月；32(2):191-8)、Ts2Ab (MedImmune/AZ，Dimasi等人，*J Mol Biol.* 2009年10月30日；393(3):672-92)及BsAb (Zymogenetics，WO2010111625)、HERCULES (Biogen Idec)、scFv融合(Novartis)、scFv融合(Changzhou Adam Biotech Inc)及TvAb (Roche)。

【0038】 Fc融合分子之實例包括(但不限於) ScFv/Fc融合(Academic Institution，Pearce等人，*Biochem Mol Biol Int.* 1997年9月；42(6):1179)、SCORPION (Emergent BioSolutions/Trubion，Blankenship JW等人，AACR第100屆年會2009(文摘號5465)；Zymogenetics/BMS，WO2010111625)、雙重親和力再靶向技術(Fc-DARTTM) (MacroGenics)及雙(ScFv)2-Fab (National Research Center for Antibody Medicine – China)。

【0039】 Fab融合雙特異性抗體之實例包括(但不限於) F(ab)2 (Medarex/AMGEN)、雙重作用(Dual-Action)或雙-Fab (Genentech)、Dock-and-Lock® (DNL) (ImmunoMedics)、二價雙特異性(Biotechnol)及Fab-Fv (UCB-Celltech)。

【0040】 基於ScFv-、雙功能抗體之抗體及域抗體之實例包括(但不限於)雙特異性T細胞接合子(BiTE®) (Micromet，Tandem Diabody (Tandab) (Affimed)、雙重親和力再靶向技術(DARTTM) (MacroGenics)、單鏈雙功能抗體(Academic，Lawrence *FEBS Lett.*1998

年4月3日；425(3):479-84)、TCR樣抗體(AIT, ReceptorLogics)、人類血清白蛋白 ScFv 融合(Merrimack, WO2010059315)及 COMBODY 分子(Epigen Biotech, Zhu等人, Immunol Cell Biol. 2010年8月；88(6):667-75)、雙重靶向奈米抗體® (Ablynx、Hmila等人, FASEB J. 2010)、雙重靶向僅重鏈域抗體。

【0041】 在抗體對抗原之結合之上下文中，術語「結合」或「特異性結合」係指抗體對預定抗原或靶(例如人類V δ 2或人類EGFR)之結合，其結合通常具有對應於約 10^{-6} M或更小，例如 10^{-7} M或更小，諸如約 10^{-8} M或更小，諸如約 10^{-9} M或更小、約 10^{-10} M或更小、或約 10^{-11} M或甚至更小之KD之表觀親和力，例如當使用如本文實例中所述之流動式細胞測量術測定時。或者，可使用BIAcore T200中之例如表面電漿子共振(SPR)技術或Octet RED96儀器中之生物層干涉法(BLI)使用抗原作為配體及使用抗原部分或結合分子作為分析物來測定KD值。特異性結合意指抗體以對應於至少十倍低於，諸如至少100倍低於，例如至少1,000倍低於，諸如至少10,000倍低於，例如至少100,000倍低於其對結合至非特異性抗原(例如BSA、酪蛋白)之親和力之KD之親和力結合至預定抗原而不是預定抗原或緊密相關抗原。親和力較低之程度取決於結合部分或結合分子之KD，使得當結合部分或結合分子之KD極低(亦即，結合部分或結合分子具有高度特異性)時，則對該抗原之親和力低於對非特異性抗原之親和力之程度可為至少10,000倍。術語「KD」(M)如本文中所使用係指抗原與結合部分或結合分子之間之特定相互作用之解離平衡常數。

【0042】 在本發明之上下文中，「競爭」或「能夠競爭」或「競爭」係指特定結合分子(例如EGFR抗體)在結合結合搭配物之另一分子(例

如不同EGFR抗體)存在下結合特定結合搭配物(例如EGFR)之傾向之任何可偵測之顯著降低。通常，競爭意指因存在另一分子(諸如抗體)而引起之結合之至少約25百分比降低，諸如至少約50百分比，例如至少約75百分比，諸如至少90百分比降低，如藉由例如使用足夠量之兩個或更多個競爭分子(例如抗體)之ELISA分析或流動式細胞測量術來測定。用於藉由競爭性抑制測定結合特異性之另外方法可見於例如Harlow等人，*Antibodies: A Laboratory Manual*，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，N.Y.，1988)；Colligan等人編，*Current Protocols in Immunology*，Greene Publishing Assoc、及Wiley InterScience N. Y. (1992、1993)；及Muller，*Meth. Enzymol.* 92，589-601 (1983))中。

【0043】在一個實施例中，本發明抗體結合至EGFR上的與抗體7D12相同之抗原決定基及/或結合至V82上的與抗體5C8相同之抗原決定基。此項技術中已知存在幾種可用於定位抗體抗原決定基於靶抗原上之方法，包括(但不限於)：交聯耦合質譜法(允許識別為抗原決定基之一部分的肽)、及識別抗原上的形成抗原決定基之個別殘基之X射線結晶學。抗原決定基殘基可經測定為是所有具有來自抗體之至少一個原子小於或等於5Å之胺基酸殘基。5Å經選擇為抗原決定基截止距離以允許在凡得瓦(van der Waals)半徑內之原子加上可能之水介導之氫鍵。接下來，抗原決定基殘基可經測定為是所有具有至少一個原子小於或等於8 Å之胺基酸殘基。選擇小於或等於8Å作為抗原決定基截止距離以允許延伸之精胺酸胺基酸之長度。交聯耦合質譜法藉由將抗體及抗體與質量標記化學交聯劑結合而開始。接下來，使用高質量MALDI偵測來確認複合物之存在。因為在交聯化學之後，Ab/Ag複合物極端穩定，因此可將許多不同酵素及消化條件

應用於該複合物以提供許多不同重疊肽。使用高解析度質譜法及MS/MS技術進行此等肽之識別。使用連接至交聯試劑之質量標籤來確定交聯肽之識別。在MS/MS片段化及資料分析之後，交聯且衍生自抗原之肽係抗原決定基之一部分，而衍生自抗體之肽係互補位之部分。所有介於來自所發現的個別交聯肽之大多數N端及C端交聯殘基之間之殘基被認為是抗原決定基或互補位之部分。抗體7D12之抗原決定基已藉由X射線結晶學測定，其描述於Schmitz等人(2013) Structure 21:1214中且由對應於域III配體結合位點之域III上之平坦表面(殘基R353、D355、F357、Q384、N420)所組成。

【0044】術語「第一」及「第二」抗原結合區在本文中使用时並非指其在抗體中之定向/位置，亦即其關於N端或C端並無含義。術語「第一」及「第二」僅用於恰當且一致地指申請專利範圍及描述中之兩個不同抗原結合區。

【0045】「序列一致性%」在本文中使用时係指不同序列共有的相同核苷酸或胺基酸位置之數目(亦即一致性% = 相同位置#/總位置# x 100)，考慮間隙數及每個間隙之長度，需要引入間隙以達成最佳比對。兩個核苷酸或胺基酸序列之間之一致性百分比可例如使用E. Meyers及W. Miller，Comput. Appl. Biosci 4，11-17 (1988)之演算法來測定，該演算法已併入至ALIGN演算法(2.0版)中，使用PAM120權重殘基表、12之間隙長度罰分及4之間隙罰分。

治療方法

【0046】在一些實施例中，本發明提供一種治療有需要個體之癌症之方法，其中該癌症選自胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌

(CRC)及頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，該方法包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)第一抗原結合區，其結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含(i) SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之CDR2、及SEQ ID NO: 19所示之CDR3；或(ii) SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之CDR2、及SEQ ID NO: 20所示之CDR3；及(b)第二抗原決定區，其結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 5所示之CDR1、SEQ ID NO: 6所示之CDR2、及SEQ ID NO: 7所示之CDR3。在一些實施例中，本發明提供治療有需要個體之癌症之方法，其中該癌症選自胰臟癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、結腸直腸癌(CRC)及頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)，該方法包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含(a)結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含與選自SEQ ID NO: 24及23之序列至少90%、至少95%或至少99%相同之胺基酸序列之第一抗原結合區及(b)結合至EFGR且包含與SEQ ID NO: 8至少90%、至少95%或至少99%相同之胺基酸序列之第二抗原結合區。在一些實施例中，該第一抗原結合區包含SEQ ID NO: 24或23或由其組成及該第二抗原結合區包含SEQ ID NO: 8或由其組成。在一些實施例中，該胰臟癌係胰管腺癌。

【0047】 在一些實施例中，該雙特異性抗體包含半衰期延伸域。在一些實施例中，該雙特異性抗體當投與給人類個體時具有長於約168或長於約336小時之終末半衰期。抗體之「終末半衰期」當在本文中使用时係指該多肽之血清濃度在活體內消除之最後階段中減少50%所花的時間。

【0048】 在一些實施例中，該半衰期延伸域為Fc區。在一些實施例中，該Fc區為包含兩個Fc多肽之異二聚體，其中該第一抗原結合區經融合至第一Fc多肽及該第二抗原結合區經融合至該第二Fc多肽且其中該第

一及第二Fc多肽包含有利於形成異二聚體而不是形成同二聚體之不對稱胺基酸突變。(參見例如 Ridgway 等人 (1996) 「Knobs-into-holes」 engineering of antibody CH3 domains for heavy chain heterodimerization. Protein Eng 9:617)。在一些實施例中，該等Fc多肽之CH3區包含該等不對稱胺基酸突變，較佳地，該第一Fc多肽包含T366W取代及該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代或反之亦然，其中該等胺基酸位置對應於根據EU編號系統之人類IgG1。在一些實施例中，該第一及第二Fc多肽中之在位置220之半胱胺酸殘基已經缺失或取代，其中該胺基酸位置對應於根據EU編號系統之人類IgG1。在一些實施例中，該區包含SEQ ID NO: 10所示之鉸鏈序列。

【0049】 在一些實施例中，該第一及/或第二Fc多肽含有使得抗體惰性之突變，亦即無法介導效應功能或具有降低之介導效應功能之能力。在一些實施例中，該惰性Fc區此外不能結合C1q。在一些實施例中，該第一及第二Fc多肽包含在位置234及/或235處之突變，較佳地，該第一及第二Fc多肽包含L234F及L235E取代，其中該等胺基酸位置對應於根據EU編號系統之人類IgG1。在一些實施例中，該抗體含有L234A突變、L235A突變及P329G突變。在一些實施例中，該抗體含有L234F突變、L235E突變及D265A突變。

【0050】 根據本文所述的方法使用之示例性雙特異性抗體提供於WO 2022/122973中，該案係以引用之方式併入本文中。

【0051】 「治療(Treatment/treating)」係指投與有效量之雙特異性抗體或包含其之醫藥組合物，其目的在於緩解、改善、阻止、根除(治癒)或預防症狀或疾病狀態。「有效量」係指在必要劑量及時間期下有效達成

期望治療結果之量。多肽(諸如抗體)之有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重、及抗體在個體中引發期望反應之能力等因素而改變。有效量亦為其中該抗體之任何毒性或有害效應被治療有益效應超越時之量。可藉由任何適宜途徑進行投與，但通常係非經腸，諸如靜脈內、肌肉內或皮下。

【0052】 在一些實施例中，該癌症係轉移性。在一些實施例中，該癌症係不可切除(亦即無法手術移除)。在一些實施例中，該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治療。在一些實施例中，該癌症在利用一或多種化學治療劑及/或免疫檢查點抑制劑之先前治療後復發。在一些實施例中，該癌症係對一或多種化學治療劑及/或免疫檢查點抑制劑之治療為難治性。

【0053】 在一些實施例中，該一或多種化學治療劑選自基於鉑之化學治療劑、氟嘧啶及拓撲異構酶抑制劑。在一些實施例中，該基於鉑之化學治療劑為奧沙利鉑。在一些實施例中，該拓撲異構酶抑制劑為伊立諾替康或喜樹鹼。

【0054】 在一些實施例中，該一或多種化學治療劑為吉西他濱。在一些實施例中，該一或多種化學治療劑包含甲醯四氫葉酸鈣(醛葉酸)、氟尿嘧啶、鹽酸伊立諾替康及奧沙利鉑(例如FOLFIRINOX療程)。

【0055】 在一些實施例中，該免疫檢查點抑制劑抑制選自PD1、PDL1、CTLA4、TIM-3及LAG-3之免疫檢查點。在一些實施例中，該免疫檢查點抑制劑為抗-PD1或抗-PDL1抗體。在一些實施例中，該抗-PDL1抗體選自阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維單抗(avelumab)及度伐單抗(durvalumab)。在一些實施例中，該抗-PD1抗體選自納武單抗

(nivolumab)及派立珠單抗(pembrolizumab)。

【0056】 在一些實施例中，採用一或多個排除標準以選擇個體進行利用本文所述的雙特異性抗體之治療。在一些實施例中，該一或多個排除標準選自：

(a) 該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於3年內尚未診斷患有另一惡性病；

(b) 該個體不具有活性中樞神經系統轉移或柔腦膜疾病；

(e) 該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於4週內尚未接受利用胺基雙膦酸鹽IV（例如伊班膦酸鹽(ibandronate)、帕米膦酸鹽(pamidronate)、唑來膦酸鹽(zoledronate))之治療；

(d) 該個體在投與第一劑量之雙特異性抗體前少於6個月內尚未具有血栓栓塞現象(例如肺血管栓塞、深靜脈血栓形成、中風或缺血發作)；

(e) 該個體沒有接受抗凝療法；

(f) 該個體對於血栓栓塞預防性治療沒有禁忌。

【0057】 在一些實施例中，根據本發明方法使用之雙特異性抗體經調配為醫藥組合物。本文所述的醫藥組合物可包含稀釋劑、填充劑、鹽、緩衝劑、清潔劑(例如非離子清潔劑，諸如吐溫(Tween)-20或吐溫-80)、穩定劑(例如糖或無蛋白質胺基酸)、防腐劑、組織固定劑、增溶劑及/或適合包含在醫藥組合物中之其他材料。其他醫藥上可接受之賦形劑包括與雙特異性抗體生理上相容之任何及所有適宜溶劑、分散介質、塗料、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲劑、抗氧化劑及吸收延遲劑及類似者。

【0058】 在一些實施例中，該醫藥組合物包含雙特異性抗體及(a) 5至20 mM之組胺酸，其中該組合物具有介於5.5與6.5之間之pH、或5至20

mM之乙酸钠，其中該組合物具有介於5.0與6.0之間之pH、(b) 250至350 mM之蔗糖；(c) 0.01%至0.05% (w/v)之聚山梨糖醇酯80；及(d) 0至2.0 mM之甲硫胺酸。在一些實施例中，該醫藥調配物包含(a) 1 mg/mL或10 mg/mL之雙特异性抗體；(b) 10 mM組胺酸、(c) 280 mM之蔗糖、(d) 0.02%聚山梨糖醇酯80、(e) pH 6.0、及(f) 1 mM甲硫胺酸。

表1：序列

SEQ ID.	代碼	描述	序列
22	5C8	CDR1	NYAMG
2	5C8	CDR2	AISWSGGSTSYADSVKG
15	5C8	CDR3	QFSGADYGFGRLLGERGYEYDY KVQIIVKSGGGVQPGGSLRLSCAASGRPFSSNYAMSWWRQAPGK RQVSAIENSGEESTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADYGFGRLLGERGYEYDYWGQGTQVTVSS
13	5C8	VHUI	KVQIIVKSGGGVQPGGSLRLSCAASGRPFSSNYAMSWWRQAPGK RQVSAIENSGEESTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADYGFGRLLGERGYEYDYWGQGTQVTVSS
1	5C8 var	CDR1	NYAMX ₁ ，其中X ₁ 為S或G
21	5C8 var1	CDR1	NYAMS
2	5C8 var	CDR2	AISWSGGSTSYADSVKG
3	5C8 var (Y105)	CDR3	QFSGADX ₂ GFGRLLGERGYEYDY，其中X ₂ 為F 或S
19	5C8 var (Y105F)	CDR3	QFSGADYGFGRLLGERGYEYDY
20	5C8 var (Y105S)	CDR3	QFSGADSGFGRLLGERGYEYDY
4	5C8 var	VHUI	BVQLLESSEGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFSS NYAMX ₁ WWRQAPGKEREFVSAISWSGGSTS YADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADX ₂ GFGRLLGERGYEY DYWGQGTQVTVSS，其中X ₁ 為S或G，且其 中X ₂ 為F或S
14	5C8 var1	VHUI	KVQIIVKSGGGVQPGGSLRLSCAASGRPFSSNYAMSWWRQAPGK RQVSAIENSGEESTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADYGFGRLLGERGYEYDYWGQGTQVTVSS
23	5C8 var1 (Y105F)	VHUI	KVQIIVKSGGGVQPGGSLRLSCAASGRPFSSNYAMSWWRQAPGK RQVSAIENSGEESTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADYGFGRLLGERGYEYDYWGQGTQVTVSS
24	5C8 var1 (Y105S)	VHUI	KVQIIVKSGGGVQPGGSLRLSCAASGRPFSSNYAMSWWRQAPGK RQVSAIENSGEESTSYADSVKGRFTISRDNSKNTLTQMNSTRAE DTAVVYYCAAQFSGADYGFGRLLGERGYEYDYWGQGTQVTVSS
5	7D12 (HGFR)	CDR1	SYGMG
6	7D12 (HGFR)	CDR2	GISWRGDSITGYADSVKG
7	7D12 (HGFR)	CDR3	AAGSAWYGTLYEYDY

SEQ ID.	代碼	描述	序列
8	7D12var 8 (HGER)	VH00	EVQIWHSGGGSVQPGGSLRLSCAASGRITSRSTGMDRQAPGKRI RQVSGISWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNAKNTVDTLQMNSLRA EDTAVYYCAAAGSAWYGTLYDYWGQGTITVSS
9		連接子	GGGG
10		經修飾之 鉸鏈	AAASDKTHITCPPCP
11	IgG1 L234E L235E T366W	重鏈恆定 區變異體	AAASDKTHITCPPCPAPPEEFGGSPVFLFPPKPK KDTLMISRITPEVTCVVVDVSHEDPEVKIN WYVDGVIHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKBYKCKVSNKALPAPPE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFELYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX ₃ ，其中 X ₃ 為K或不存在
12	IgG1 L234E L235E T366S L368A Y407V	重鏈恆定 區變異體	AAASDKTHITCPPCPAPPEEFGGSPVFLFPPKPK KDTLMISRITPEVTCVVVDVSHEDPEVKIN WYVDGVIHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKBYKCKVSNKALPAPPE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TTPPVLDSDGSFELVSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX ₃ ，其中 X ₃ 為K或不存在
16	7D12var 8-Fc	VH00-Fc	EVQLVDSGGGSVQPGGSLRLSCAASGRITSR SYGMGWERQAPGKERIEFVSGISWRGDSTG YADSVKGRFTISRDNAKNTVDTLQMNSLRA EDTAVYYCAAAGSAWYGTLYDYWGQ GTITVSSAAASDKTHITCPPCPAPPEEFGG SPVFLFPPKPKDTLMISRITPEVTCVVVDVSH EDPEVKINWYVDGVIHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKBYKCKVSN KALPAPPEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFELVSKLTVDKSR WQQGNVIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GX ₃ ，其中X ₃ 為K或不存在
17	5C8var1 (Y105E) -Fc	VH00-Fc	EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFIS NYAMSWERQAPGKERIEFVSAISWGGSTIS YADSVKGRFTISRDNASKNTLYTLQMNSLRAE DTAVYYCAAQFSGADFGFGRLLGERGYEYD YWGQGTITVSSAAASDKTHITCPPCPAPE EFGGSPVFLFPPKPKDTLMISRITPEVTCVVV DVSHEDPEVKINWYVDGVIHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKBYKC KVSNAKALPAPPEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFELYSKLTV

SEQ ID.	代碼	描述	序列
			DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGX ₃ ，其中X ₃ 為K或不存在
18	5C8var1 (Y105S) -Fc	VHH-Fc	EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFS NYAMSWFRQAPGKEREVSAISWSGGSTS YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCAAQFSGADSGFGRLGIRGYEYD YWGQGTQVTVSSAAASDKTHTCPPCPAPE FEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGX ₃ ，其中X ₃ 為K或不存在

【0059】 本文引用的所有參考文獻、文章、公開案、專利、專利公開案及專利申請案均出於所有目的以其全文引用之方式併入。然而，提及本文的任何參考文獻、文章、公開案、專利、專利公開案及專利申請案時並非且不應被視為確認或任何形式之建議；其構成有效先前技術或形成世界任何國家中普遍常識之一部分。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en" dtdVersion="V1_3"
fileName="C267295SEQA.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0"
productionDate="2024-11-19">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
    <FilingDate></FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>LVAT-029/01TW 338699-2250</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/529, 252</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-07-27</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">荷蘭商拉法醫療公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>LAVA THERAPEUTICS N.V.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">用於治療癌症之結合  $\gamma$ - $\delta$  T細胞受體之抗體
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>24</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>S or G</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
        <INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q2">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYAMX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AISWSGGSTSYADSVKG</INSDSeq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>F or S</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QFSGADXGFGRLGIRGYEYDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>35</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>S or G</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>105</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q7">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F or S</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGSLRLSCAASGRPFVSNYAMXWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAAQFSGADXGFGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_se

```

```

quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYGMG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q10">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GISWRGDSTGYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAGSAWYGTLYEYDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVSQPGGSLRLSCAASGRTSRSYGMGWFRRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYAD
SVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGLTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q14">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AAASDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>231</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>231</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q15">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>K or is absent</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..231</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAASDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHTQ
KLSLSLSPGX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>231</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>231</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q17">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>K or is absent</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..231</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AAASDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDEL
TKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQ
KLSLSLSPGX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q19">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRPFSNYAMGWFRQAPGKEREFVAAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTVYLQMNPKPEDTAIYYCAAQFSGADYGFGRGLGRGYEYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFSNYAMSWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAQFSGADYGFGRGLGRGYEYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_se
quence>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QFSGADYGFGR LGIRGYEYDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>355</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>355</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>K or is absent</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..355</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGVSQPGGSLRLSCAASGRTRSRYGMGWRQAPGKEREFVSGISWRGDSTGYAD
SVKGRFTISRDNKNTVDLQMNLSRAEDTAVYYCAAAGSAWYGTLYEYDYWGQGLTVTVSSAAASDKTHTCPPCPAPEF
EGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>361</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>361</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>K or is absent</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..361</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q25">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFSNYAMSWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAQFSGADFGFGRLLGIRGYEYDYWGQGTQVTVSSAAASDKTHTCPP
CPAPEFEGGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>361</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>361</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>K or is absent</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..361</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFSNYAMSWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCAAQFSGADSGFGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVSSAAASDKTHTCPP
CPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV
LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QFSGADFGFGRGIRGYEYDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 20" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q29">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QFSGADSGFGRGIRGYEYDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q30">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q31">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NYAMG</INSDSeq_sequence>
```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFVSNYAMSWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
    SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAQFSGADFGFGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_se
    quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>130</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..130</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q33">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGRPFSNYAMSWFRQAPGKEREFVSAISWGGSTSYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAQFSGADSGFGRLGIRGYEYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療有需要個體之胰臟癌之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含

a. 第一抗原結合區，其結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含

i. SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之CDR2、及SEQ ID NO: 19所示之CDR3，或

ii. SEQ ID NO: 21所示之CDR1、SEQ ID NO: 2所示之CDR2、及SEQ ID NO: 20所示之CDR3

b. 第二抗原結合區，其結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 5所示之CDR1、SEQ ID NO: 6所示之CDR2、及SEQ ID NO: 7所示之CDR3。

【請求項2】

一種治療有需要個體之胰臟癌之方法，其包括對該個體投與雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含

a. 結合V γ 9V δ 2 T細胞受體(TCR)且包含選自SEQ ID NO: 24及23之胺基酸序列之第一抗原結合區及

b. 結合至EFGR且包含SEQ ID NO: 8所示之胺基酸序列之第二抗原結合區。

【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該胰臟癌為轉移性胰臟癌。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該胰臟癌係不可切除。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該胰臟癌係胰管腺癌。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該胰臟癌係復發性或難治性胰臟癌。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該個體已接受利用一或多種化學治療劑及/或一或多種免疫檢查點抑制劑之先前治療。

【請求項8】

如請求項7之方法，其中該一或多種化學治療劑選自

a. 吉西他濱(gemcitabine)；及

b. 甲醯四氫葉酸鈣(leucovorin calcium) (醛葉酸)、氟尿嘧啶、鹽酸伊立諾替康(irinotecan hydrochloride)及奧沙利鉑(oxaliplatin)。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該個體在投與第一劑量之該雙特異性抗體前少於3年內尚未診斷患有另一惡性病。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該個體不具有活性中樞神經系統轉移或柔腦膜疾病(leptomeningeal disease)。

【請求項11】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該個體在投與第一劑量之該雙特異性抗體前少於4週內尚未接受利用胺基雙磷酸鹽IV之治療。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中該個體在投與第一劑量之該雙

特異性抗體前少於6個月內尚未具有血栓栓塞現象。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該雙特異性抗體係調配成醫藥組合物，該醫藥組合物包含：

- a. 1 mg/mL或10 mg/mL之該雙特異性抗體；
- b. 10 mM組胺酸，
- c. 280 mM蔗糖，
- d. 0.02%聚山梨糖醇酯80，
- e. pH 6.0，及
- f. 1 mM甲硫胺酸。

【請求項14】

如請求項1至13中任一項之方法，其中該個體為人類。

【請求項15】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該雙特異性抗體或包含其之醫藥組合物係經靜脈內投與。