



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I873210 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：109136884

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07K16/30 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/24 荷蘭

2024097

(71)申請人：荷蘭商美勒斯公司 (荷蘭) MERUS N.V. (NL)

荷蘭

(72)發明人：瓦瑟曼 恩尼斯托 I WASSERMAN, ERNESTO ISAAC (US)；西魯尼克 黎翁納德 A SIRULNIK, LEONARDO ANDRES (US)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2018/182422A1

網路文獻 Merus N.V., "Early Access Program Providing HER2/HER3 Bispecific Antibody, MCLA-128, for a Patient With Advanced NRG1-Fusion Positive Solid Tumor", 無, 2019/09/20, <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04100694?intr=MCLA-128&rank=2&tab=history&a=1>

期刊 Magdalena Malm, et al., Targeting HER3 using mono- and bispecific antibodies or alternative scaffolds", mAbs, Vol.8, Issue 7, 無, 08 September 2016, Pages 1195-1209

審查人員：吳思瑩

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：5 共 183 頁

(54)名稱

用於治療患有HER2及HER3陽性癌症之對象的手段及方法

(57)摘要

本發明係關於一種治療，其使用雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合 ErbB-2 之胞外部分，該第二抗原結合部位結合 ErbB-3 之胞外部分，以用於患有癌症之對象，該癌症已在接受先前治療後發生進展。先前治療包含：化療；單特異性二價抗體，其包含結合 ErbB-2 之胞外部分或 ErbB-3 之胞外部分的抗原結合部位；或用 ErbB-2 的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或其組合之先前治療。

The invention relates to a treatment using a bispecific antibody that comprises a first antigen-binding site that binds an extracellular part of ErbB-2 and a second antigen-binding site that binds an extracellular part of ErbB-3 for subjects that have cancer that has progressed after receiving a prior treatment. The prior treatment comprises a chemotherapy, a monospecific bivalent antibody comprising antigen-binding sites that bind an extracellular part of ErbB-2 or an extracellular part of ErbB-3, or a prior treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) of ErbB-2 or with a combination thereof.



I873210

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療患有HER2及HER3陽性癌症之對象的手段及方法

【英文發明名稱】

MEANS AND METHODS FOR TREATING SUBJECTS WITH HER2 AND
HER3 POSITIVE CANCER

【中文】

本發明係關於一種治療，其使用雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分，以用於患有癌症之對象，該癌症已在接受先前治療後發生進展。先前治療包含：化療；單特異性二價抗體，其包含結合ErbB-2之胞外部分或ErbB-3之胞外部分的抗原結合部位；或用ErbB-2的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或其組合之先前治療。

【英文】

The invention relates to a treatment using a bispecific antibody that comprises a first antigen-binding site that binds an extracellular part of ErbB-2 and a second antigen-binding site that binds an extracellular part of ErbB-3 for subjects that have cancer that has progressed after receiving a prior treatment. The prior treatment comprises a chemotherapy, a monospecific bivalent antibody comprising antigen-binding sites that bind an extracellular part of ErbB-2 or an extracellular part of ErbB-3, or a prior treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) of ErbB-2 or with a combination thereof.

【指定代表圖】 (無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

(無)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療患有HER2及HER3陽性癌症之對象的手段及方法

【英文發明名稱】

MEANS AND METHODS FOR TREATING SUBJECTS WITH HER2 AND
HER3 POSITIVE CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗體領域。具體而言，其係關於用於治療患有ErbB-2/ErbB-3陽性癌症之對象的治療性(人類)抗體領域。更具體而言，其係關於治療包含神經調節蛋白-1 (neuregulin-1, NRG1)融合基因之癌症，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分。

【先前技術】

【0002】 跨膜NRG1同功型之胞外域的蛋白分解處理會釋放可溶性因子。HRG1- β 1係其中一種由該基因編碼的蛋白質。其含有Ig域及EGF樣域，該EGF樣域對於直接結合至受體酪胺酸激酶ErbB-3及ErbB-4而言是必要的。NRG1基因及同功型係以許多不同別名而為已知的，諸如：神經調節蛋白1；Pro-NRG1；HRGA；SMDF；HGL；GGF；NDF；NRG1內含子轉錄本2(非蛋白質編碼)；Heregulin, α (45kD，ERBB2 P185活化劑)；乙酰膽鹼受體誘導活性(Acetylcholine Receptor-Inducing Activity)；Pro-神經調節蛋白-1，為膜結合同功型；感覺與運動神經元衍生因子；Neu分化因子；神經膠生長因子2 (Glial Growth Factor 2)；NRG1-IT2；MSTP131；MST131；ARIA；GGF2；HRG1；及HRG。NRG1基因之外部Id係HGNC: 7997；Entrez Gene: 3084；Ensembl: ENSG00000157168；OMIM: 142445及UniProtKB: Q02297。

【0003】 NRG1之同功型係藉由選擇性剪接製造，且包括跨膜、外部膜結合、

脫落(shed)、分泌、或胞內的形式(Falls, 2003; Hayes and Gullick, 2008)。其等結合至ErbB-3或ErbB-4，其係理解為傳導與ErbB-2 (HER2)形成異二聚體的信號。雖然通常將NRG1編碼蛋白視為有絲分裂原(mitogen)，但其亦可強力促進細胞凋亡；具體而言，細胞中表現NRG1可造成表現性細胞的細胞凋亡(Weinstein et al.(1998).Oncogene 17: 2107–2113)。

【0004】 NRG1 基因融合係理解為致癌驅動劑(oncogenic driver)。在PCT/NL2018/050206中，申請人已報導了靶向並治療具有NRG1融合之癌症的能力，其包括使用靶向ErbB-2及ErbB-3的雙特異性抗體。最近，已報導了對酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)及mAb的臨床反應(Drilon A et al (2018), Response to ERBB3-directed targeted therapy in NRG1-rearranged cancers. Cancer Discov Vol 8:686–95.Gay ND et al (2017), Durable response to afatinib in lung adenocarcinoma harboring NRG1 gene fusions. J Thorac Oncol 12:e107–10.Jones MR et al (2017), Successful targeting of the NRG1 pathway indicates novel treatment strategy for metastatic cancer. Ann Oncol Vol .28: 3092–7；及Cheema PK et al (2017), A case of invasive mucinous pulmonary adenocarcinoma with a CD74-NRG1 fusion protein targeted with afatinib. J Thorac Oncol 12:e200 – 2)。信號傳導軸的靶向可針對信號傳導路徑之不同階段及部分進行。其中有針對ErbB-2、ErbB-3、或兩者的療法。藥劑可針對分子之胞外部分且/或針對胞內部分。抗體(諸如曲妥珠單抗(trastuzumab))結合至ErbB-2，並抑制ErbB-2的信號傳導。亦已描述針對ErbB-3的治療性抗體。

【0005】 關於以上臨床報導，雖然已報導了某種程度的療效，其範圍為從疾病穩定至部分反應(具有有限耐久性)，但觀察到腫瘤可發生進展而破壞耐久性，再發，或者可偵測到原始腫瘤的轉移。此類再發、轉移常已變得對藥劑治療更具抗性。在本發明中，發明人已發現，腫瘤用TKI、化療、抗ErbB-2或抗ErbB-

3靶向分子治療後的再發、進展、或轉移可用雙特異性抗體成功治療，該雙特異性抗體包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種用於治療患有ErbB-2及ErbB-3陽性癌症之對象的雙特異性抗體，其包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分，其中該癌症之細胞包含神經調節蛋白-1 (neuregulin-1, NRG1)融合基因，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分，且其中該對象之癌症已在接受先前治療後發生進展，該先前治療係用化療、單特異性二價抗體，該單特異性二價抗體包含結合ErbB-2之胞外部分或ErbB-3之胞外部分的抗原結合部位，或者該先前治療係用ErbB-2的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或其組合。

【0007】 對象較佳地係人類對象。

【0008】 根據本發明之化療較佳地包含吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、紫杉烷(taxane)(諸如歐洲紫杉醇(docetaxel)或紫杉醇(paclitaxel))、5-氟尿嘧啶(在有或沒有放射療法下)、長春瑞濱(vinorelbine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼(vinblastine)、順鉑(cisplatin)(或培美曲塞(pemetrexed))、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑、異環磷醯胺(ifosfamide)、絲裂黴素C (mytomycin C)、長春地辛(vindesine)、依託泊苷(etoposide)、Folfox(即5-氟尿嘧啶、亞葉酸(leucovorin)、及奧沙利鉑之組合)或Folfiri(即亞葉酸、5-氟尿嘧啶、及愛萊諾迪肯(irinotecan)之組合)、Folfirinox(即亞葉酸、5-氟尿嘧啶、愛萊諾迪肯、及奧沙利鉑之組合)、或其任何組合。

【0009】 包含結合ErbB-2之胞外部分的抗原結合部位之單特異性二價抗體

較佳地係曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、或曲妥珠單抗-美坦辛(trastuzumab-emtansine)。ErbB-2 TKI較佳地係下列中之一或多者：拉帕替尼(lapatinib)、卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)、妥卡替尼(tucatinib)(伊比尼替尼(irbinitinib))、CP-724714、塔洛西替尼(tarloxitinib)、木利替尼(mubritinib)、阿法替尼(afatinib)、瓦利替尼(varlitinib)、及達克替尼(dacomitinib)，較佳的是阿法替尼。

【0010】 在一個實施例中，ErbB-2 TKI係阿法替尼。

【0011】 包含結合ErbB-3之胞外部分的抗原結合部位之單特異性二價抗體較佳地包含帕曲妥單抗(patritumab)、司里班妥單抗(seribantumab)、魯姆妥珠單抗(lumretuzumab)、依更妥單抗(elgemtumab)、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

【0012】 癌症在其後發生進展的先前治療較佳地包含化療、TKI、靶向ErbB-2或ErbB-3之腫瘤治療，如上文所指示。靶向ErbB-2之治療較佳地係用單特異性二價抗體，該單特異性二價抗體包含結合ErbB-2之胞外部分的抗原結合部位。此類抗體較佳地係曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、或曲妥珠單抗-美坦辛。靶向ErbB-2之治療較佳地係ErbB-2 TKI。ErbB-2 TKI較佳地係下列中之一或多者：拉帕替尼、卡奈替尼、來那替尼、妥卡替尼(或伊比尼替尼)、CP-724714、塔洛西替尼、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、及達克替尼，較佳的是阿法替尼。ErbB-2 TKI亦可影響ErbB-1信號傳導，但不同於ErbB-1 TKI的是，其對ErbB-2具有顯著活性。靶向ErbB-3之治療較佳地係用單特異性二價抗體，該單特異性二價抗體包含結合ErbB-3之胞外部分的抗原結合部位。此類抗體較佳地係帕曲妥單抗、司里班妥單抗、魯姆妥珠單抗、依更妥單抗、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

【0013】 目標特異性治療可與針對相同目標的其他治療組合。替代地，靶向一個目標的治療亦可對另一個所述目標具有活性。

【0014】 NRG1融合基因較佳地至少包含融合至來自不同染色體位置之5'

序列的NRG1基因之3'端。當存在於癌細胞中時，癌細胞較佳地係由NRG1融合基因驅動。NRG1融合基因較佳地表現包含NRG1 EGF樣域之蛋白質。在一些實施例中，NRG1融合基因係NRG1與人類8號染色體上之基因的融合。人類8號染色體上之基因較佳地編碼排出蛋白(excreted protein)或細胞膜相關蛋白。在一些實施例中，NRG1融合基因係NRG1基因之3'端與選自由下列所組成之群組的基因中之一者之5'序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPRI1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、及ZMYM2，較佳的是SDC4；ATP1B1；或CD74融合，更佳的是SDC4-NRG1融合。在一較佳實施例中，NRG1融合基因係NRG1基因之3'端與基因SDC4之5'序列的融合。在數種情況下，NRG1融合基因係NRG1基因之5'端與融合夥伴(fusion partner)之3'序列的融合。在一較佳實施例中，5'NRG1融合涉及選自由下列所組成之群組的基因：FOXA1、PMEPA1、RAD51、及STMN2。在所有此等情況下，較佳的是，將基因融合蛋白產物轉譯成包含NRG1 EGF樣域之蛋白質。

【0015】 癌症較佳地係再發性癌症或轉移癌症。再發一般係指局部再發，且意指癌症的位置與原始癌症相同或非常接近。當腫瘤已遷移至原始癌症附近的淋巴結或組織，或者擴散至遠離原始癌症的較遠器官或組織時，一般認為該腫瘤係轉移腫瘤。當與原始腫瘤在大致相同的位置時，再發與轉移之間的差異並非總是非常明確。在此類情況下，兩種表示皆可使用。

【0016】 癌症較佳地係胰臟癌、胰管腺癌、肉瘤、膀胱癌、結腸直腸癌、膽囊癌、頭頸癌、前列腺癌、子宮癌、乳癌、卵巢癌、肝癌、子宮內膜癌、肺癌

(諸如非小細胞肺癌，較佳的是非小細胞肺癌，更佳的是侵襲性黏液性腺癌)。較佳的是，癌症係胰管腺癌，且腫瘤基因體顯示選自由下列所組成之群組的一或多種基因中不存在突變：EGFR、KRAS、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK，較佳的是KRAS。因此，較佳的是，癌症係胰管腺癌，且腫瘤基因體係KRAS野生型。

【0017】 包含第一抗原結合部位(其結合ErbB-2之胞外部分)及第二抗原結合部位(其結合ErbB-3之胞外部分)之雙特異性抗體較佳地具有結合ErbB-2之域I的第一抗原結合部位、及結合ErbB-3之域III的第二抗原結合部位。在一些實施例中，第一抗原結合部位對ErbB-2的親和力較第二抗原結合部位對ErbB-3的親和力低。

【0018】 雙特異性抗體較佳地包含

- i) 至少ErbB 2特異性重鏈可變區之CDR1、CDR2、及CDR3序列，該ErbB 2特異性重鏈可變區係選自由下列所組成之群組：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、及MF1898，或者其中該抗體包含與下列之CDR1、CDR2、及CDR3序列至多3個胺基酸、較佳地至多2個胺基酸、較佳地至多1個胺基酸不同的CDR序列：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898；及/或
- ii) 至少ErbB 3特異性重鏈可變區之CDR1、CDR2、及CDR3序列，該ErbB 3特異性重鏈可變區係選自由下列所組成之群組：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、及MF6074，或者其中該抗體包含與下列

之CDR1、CDR2、及CDR3序列至多3個胺基酸、較佳地至多2個胺基酸、較佳地至多1個胺基酸不同的CDR序列：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、或MF6074。

【0019】 在一個實施例中，雙特異性抗體包含

i) ErbB 2特異性重鏈可變區序列，其係選自由下列之重鏈可變區序列所組成之群組：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、及MF1898，或者其中該抗體包含與下列之重鏈可變區序列至多15個胺基酸不同的重鏈可變區序列：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、或MF1898；及/或

ii) ErbB 3特異性重鏈可變區序列，其係選自由下列之重鏈可變區序列所組成之群組：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、及MF6074，或者其中該抗體包含與下列之重鏈可變區序列至多15個胺基酸不同的重鏈可變區序列：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、或MF6074。

【0020】 在一較佳實施例中，雙特異性抗體之ErbB-2結合可變域至少包含ErbB 2特異性重鏈可變區MF3958之CDR1、CDR2、及CDR3序列，且雙特異性抗

體之ErbB-3結合可變域至少包含ErbB 3特異性重鏈可變區MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列。

【0021】 雙特異性抗體的包含第一抗原結合部位之可變域及包含第二抗原結合部位之可變域較佳地包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含IgVK1-39基因區段，最佳的是重排人類生殖系κ輕鏈IgVK1-39*01/IGJK1*01。

【0022】 雙特異性抗體的包含第一抗原結合部位之可變域及包含第二抗原結合部位之可變域較佳地包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有序列(RASQSISSYLN)之CDR1、具有序列(AASSLQS)之CDR2、及具有序列(QQSYSTPPT)之CDR3，其係根據KABAT編號或根據IMGT編號系統，CDR分別係QSISSY、AAS、及QQSYSTPPT。

【0023】 雙特異性抗體的包含第一抗原結合部位之可變域及包含第二抗原結合部位之可變域較佳地包含圖1a或圖b的輕鏈可變區。

【0024】 本發明進一步提供一種治療患有ErbB-2及ErbB-3陽性癌症之對象的方法，其中癌症之細胞包含NRG1融合基因，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分，且其中對象係已接受先前化療、或靶向ErbB-2或ErbB-3之腫瘤治療的治療前癌症對象，該方法包含向有需要之該對象投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分。

【圖式簡單說明】

【0025】 〔圖1〕下列之胺基酸序列：a)共同輕鏈胺基酸序列；b)共同輕鏈可變區DNA序列及轉譯(IGKV1-39/jk1)；c)共同輕鏈恆定區DNA序列及轉譯；d) IGKV1-39/jk5共同輕鏈可變區轉譯；e)V區IGKV1-39A；f)常見輕鏈之CDR1、CDR2、及CDR3。

〔圖2〕用於產生雙特異性分子之IgG重鏈。a) CH1區。b) 鉸鏈區。c) CH2區。d) 含有變異L351K及T366K (KK)之CH3域。e) 含有變異L351D及L368E (DE)之CH3域。

〔圖3〕MF3178之變體的胺基酸比對。小點指示在該位置處與MF3178之中者相同的胺基酸。MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列係以粗體及底線表示。變體之CDR係在對應位置處。

〔圖4〕本申請案中所引用之一些核酸及肽分子的序列資訊。序列4A(ErbB-2特異性)；序列4B(ErbB-3特異性)；序列4C為雙特異性抗體(如本文所述)中的ErbB-2結合臂之重鏈及ErbB-3結合臂之重鏈。序列4D為HER2特異性VH序列及HER3特異性VH序列。

〔圖5〕本發明與治療方法中所投予之例示性HER2/3雙特異性抗體的作用機制繪圖。在雙特異性抗體的一個臂與HER2選擇性對接(docking)之後，預防了NRG1與HER3結合，其係導因於選擇性結合第二臂，繼而預防磷脂肌醇3-激酶/蛋白質激酶B (PI3K/AKT)介導的細胞增生/存活。

【實施方式】

【0026】 NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分。「至少一部分(at least a portion)」指示整個NRG-1基因可存在於融合或其部分中。融合較佳地至少具有外顯子6、7、及8之編碼序列。較佳的是，NRG1融合基因中之NRG1部分包含NRG1之EGF樣域。NRG1基因之至少一部分可融合至來自不同染色體位置之序列，使得該序列係位於相對於NRG1基因之至少一部分的5'或3'。

【0027】 較佳的是，NRG1基因之3'端可融合至來自不同染色體位置之5'序列。NRG1基因編碼NRG1之各種同功型。各種同功型及其預期功能係描述於Adelaide et al (2003)中。GGF及GGF2同功型含有kringle樣序列加Ig域及EGF樣域；

且SMDF同功型僅與其他同功型共有EGF樣域。EGF樣域係由基因之3'端編碼。EGF樣域係存在於本發明之所有NRG1融合基因中。已發現融合中，不同染色體位置之5'包含排出信號及/或細胞膜蛋白(具有至少一個胞外域)之跨膜域。一實例係CD74-NRG1融合。來自不同染色體位置之5'序列亦可插入活化NRG1轉錄的序列，實例係啟動子或增強子。5'序列一般係來自不同於NRG1的基因之序列。序列可包含編碼區、表現調控序列(諸如啟動子或增強子)、或其組合。NRG融合包含來自不同位置之5'序列，可來自不同染色體或來自8號染色體之另一部分。在一較佳實施例中，5'序列係來自人類8號染色體上基因。

【0028】 融合中之NRG1基因(例如NRG-1基因之3'端)較佳地至少具有外顯子6、7、及8之編碼序列。另一種定義NRG1融合基因中之NRG1部分的方式是，其包含NRG1之EGF樣域。此域係由NRG1基因(外顯子6至8)之3'端編碼，且對於結合至ErbB-3而言係必要的。NRG1融合在融合之3'端處保留針對此EGF樣域的框內編碼區。EGF樣域係一般約三十至四十個胺基酸殘基長之序列，其原型係發現於表皮生長因子(EGF)之序列[PMID: 2288911, PMID: 6334307, PMID: 1522591, PMID: 6607417, PMID: 3282918, PMID: 11498013]。其已知以大致保守的形式，存在於在大量的其他大多為動物蛋白質中。EGF樣域之共同特徵是，其等係發現於膜結合蛋白之胞外域或已知會分泌的蛋白質中(例外：前列腺素G/H合成酶)。

【0029】 NRG1融合基因較佳地係NRG1基因之3'端與選自由下列所組成之群組的基因中之一者之5'序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPR1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、

及ZMYM2，較佳的是SDC4、ATP1B1、或CD74融合，更佳的是SDC4-NRG1融合。在一較佳實施例中，NRG1融合基因係NRG1基因之3'端與基因SDC4之5'序列的融合。在數種情況下，NRG1融合基因係NRG1基因之5'端與融合夥伴(fusion partner)之3'序列的融合。在一較佳實施例中，5'NRG1融合涉及選自由下列所組成之群組的基因：FOXA1、PMEPA1、RAD51、及STMN2。在所有此等情況下，較佳的是，將基因融合蛋白產物轉譯成包含NRG1 EGF樣域之蛋白質。

【0030】 NRG1融合基因較佳地係NRG1基因之3'端與SDC4基因之5'序列的融合。

【0031】 NRG1融合基因可係NRG1基因之至少一部分與來自位於相對其為3'的不同染色體位置之序列的融合。此類NRG1融合基因可係NRG1基因之至少一部分與來自位於相對其為3'的不同染色體位置CD74、STMN2、PMEPA1、PROSC、或PSAP之序列的融合。

【0032】 所有NRG1同功型之受體皆係ErbB家族之酪胺酸激酶跨膜受體。該家族亦稱為人類表皮生長因子(EGF)受體家族(HER)。該家族具有四個成員：ErbB(紅血球母細胞瘤，Erythroblastoma)-1、ErbB-2、ErbB-3、及ErbB-4。受體(綜述於Yarden and Pines 2012中)係廣泛表現於上皮細胞上。HER受體或其配體(諸如heregulin (HRG)或表皮生長因子(EGF))的上調係人類癌症中的常見事件(Wilson, Fridlyand et al.2012)。ErbB-1及ErbB-2的過度表現特別發生在上皮腫瘤中，且與腫瘤侵襲、轉移、化療抗性、及預後不良相關(Zhang, Berezov et al.2007)。在正常乳房中，ErbB-3已顯示對管腔上皮(luminal epithelium)的生長及分化為重要的。例如，ErbB-3的流失/抑制導致基底相對於管腔上皮的選擇性擴增(Balko, Miller et al.2012)。配體與RTK胞外域的結合誘導受體二聚化，二聚化發生在相同(同二聚化)受體亞型之間及不同(異二聚化)受體亞型之間。二聚化可活化胞內酪胺酸激酶域，其進行自磷酸化且繼而可活化許多下游促增生信號傳導路徑，包括

由有絲分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)及促存活路徑Akt所介導者(綜述於Yarden and Pines, 2012)。尚未識別出ErbB-2之特異性內源性配體，因此假設其通常透過異二聚化進行信號傳導(Sergina, Rausch et al.2007)。ErbB-3可藉由其配體的接合活化。此等配體包括但不限於神經調節蛋白(NRG)及heregulin (HRG)。

【0033】 ErbB-1係以各種同義詞而為已知的，其中最常見的是EGFR。EGFR具有由四個子域所組成的胞外域(ECD)，其中兩個子域涉及配體結合，且其中兩個子域涉及同二聚化及異二聚化。EGFR整合來自各種配體之胞外信號，以產生多種胞內反應。EGFR涉及數種人類上皮惡性腫瘤，尤其是乳癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、頭頸癌、及腦癌。已發現基因中的活化突變、以及受體及其配體之過度表現會產生自分泌活化環(autocrine activation loop)。此受體酪胺酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)已廣泛用作為癌症療法的目標。已開發靶向RTK的小分子抑制劑及針對胞外配體結合域的單株抗體(mAb)(單特異性二價)兩者，且至今已顯示數次臨床成功。人類EGFR蛋白及其編碼基因之資料庫存取號係(GenBank NM_005228.3)。給予此存取號主要是為了提供將EGFR蛋白識別為目標之進一步方法，抗體所結合的EGFR蛋白之實際序列可有所變化，例如因為編碼基因中之突變，諸如發生於一些癌症或類似者中的突變。

【0034】 如本文中所使用，用語「ErbB-2」係指在人類中由ERBB-2基因編碼的蛋白質。該基因或蛋白質之替代名稱包括CD340；HER-2；HER-2/neu；MLN 19；NEU；NGL；TKR1。ERBB-2基因經常被稱為HER2(出自人類表皮生長因子受體2)。當本文中指稱ErbB-2時，該指稱係指人類ErbB-2。包含結合ErbB-2的抗原結合部位之抗體結合人類ErbB-2。ErbB-2抗原結合部位因在人類與其他哺乳動物異種同源物之間的序列及三級結構相似性而亦可結合此類異種同源物，但不一定如此。人類ErbB-2蛋白及其編碼基因之資料庫存取號係(NP_001005862.1,

NP_004439.2 NC_000017.10 NT_010783.15 NC_018928.2)。給予存取號主要是為了提供將ErbB-2識別為目標之進一步方法，結合抗體的ErbB-2蛋白之實際序列可有所變化，例如因為編碼基因中之突變，諸如發生於一些癌症或類似者中的突變。ErbB-2抗原結合部位結合ErbB-2及其各種變體，諸如由一些ErbB-2陽性腫瘤細胞所表現者。結合ErbB-2的抗原結合部位較佳地結合ErbB-2之域I。

【0035】如本文中所使用，用語「ErbB-3」係指在人類中由ERBB3基因編碼的蛋白質。該基因或蛋白質之替代名稱係HER3；LCCS2；MDA-BF-1；c-ErbB-3；c-ErbB3；ErbB3-S；p180-ErbB3；p45-sErbB3；及p85-sErbB3。當本文中指稱ErbB-3時，該指稱係指人類ErbB-3。包含結合ErbB-3的抗原結合部位之抗體結合人類ErbB-3。ErbB-3抗原結合部位因在人類與其他哺乳動物異種同源物之間的序列及三級結構相似性而亦可結合此類異種同源物，但不一定如此。人類ErbB-3蛋白及其編碼基因之資料庫存取號係(NP_001005915.1, NP_001973.2, NC_000012.11, NC_018923.2, NT_029419.12)。給予存取號主要是為了提供將ErbB-3識別為目標之進一步方法，抗體所結合的ErbB-3蛋白之實際序列可有所變化，例如因為編碼基因中之突變，諸如發生於一些癌症或類似者中的突變。ErbB-3抗原結合部位結合ErbB-3及其各種變體，諸如由一些ErbB-3陽性腫瘤細胞所表現者。結合ErbB-3的抗原結合部位較佳地結合ErbB-3之域III。

【0036】當指稱ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3或其替代名稱時，該指稱係指人類ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3。本文中所指稱之抗體結合至ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3及許多突變ErbB-1、ErbB-2、或ErbB-3蛋白(如癌症中可發現的)。

【0037】CD74係以別名數目而為已知的。其中一些係CD74分子；CD74抗原(主要組織相容性複合體之不變(Invariant)多肽，II類抗原相關)；CD74分子，主要組織相容性複合體，II類不變鏈；HLA-DR抗原相關不變鏈；II類抗原之 γ 鏈；Ia相關不變鏈；MHC HLA-DR γ 鏈；HLA-DR- γ ；DHLA γ ；P33；HLA II類組織

相容性抗原 γ 鏈；Ia抗原相關不變鏈；Ia- γ 及HLADG。CD74之外部Id係HGNC: 1697；Entrez Gene: 972；Ensembl: ENSG00000019582；OMIM: 142790及UniProtKB: P04233。

【0038】DOC4或Teneurin跨膜蛋白4 (TENM4)係以許多不同名稱而為已知的，諸如蛋白質Odd Oz/Ten-M同源物4；肌腱蛋白-M4 (Tenascin-M4)；Ten-M4；Ten-4；ODZ4；TNM4；Odz, Odd Oz/Ten-M同源物4(果蠅屬)；Odz, Odd Oz/Ten-M同源物4；Teneurin-4；KIAA1302；Doc4；及ETM5。DOC4之外部Id係HGNC: 29945；Entrez Gene: 26011；Ensembl: ENSG00000149256；OMIM: 610084及UniProtKB: Q6N022。

【0039】TNFRSF10B或TNF受體超家族成員10b係以許多不同名稱而為已知的：腫瘤壞死因子受體超家族(Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily)，成員10b；TNF相關細胞凋亡誘導配體受體2；死亡受體5；TRAIL-R2；TRAILR2；KILLER；TRICK2；ZTNFR9；DR5；P53調控DNA損傷誘導性細胞死亡受體(Killer)；腫瘤壞死因子受體超家族成員10B；腫瘤壞死因子受體樣蛋白ZTNFR9；TRAIL/Apo-2L之含死亡域受體(Death Domain Containing Receptor)；細胞凋亡誘導蛋白TRICK2A/2B；細胞凋亡誘導受體TRAIL-R2；細胞毒性TRAIL受體2；Fas樣蛋白；TRAIL受體2；CD262抗原；KILLER/DR5；TRICK2A；TRICK2B；TRICKB；及CD262。TNFRSF10B之外部Id係HGNC: 11905；Entrez Gene: 8795；Ensembl: ENSG00000120889；OMIM: 603612；及UniProtKB: O14763。

【0040】CLU基因或群集素(Clusterin)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：睪固酮抑制前列腺訊息2 (Testosterone-Repressed Prostate Message 2)；載脂蛋白J；補體相關蛋白SP-40,40；補體細胞溶解抑制劑；補體溶解抑制劑；硫酸化醣蛋白2；Ku70結合蛋白1；NA1/NA2；TRPM-2；APO-J；APOJ；KUB1；CLI；群集素(補體溶解抑制劑、SP-40,40、硫酸化醣蛋白2、睪固酮抑制前列腺訊息2、載

脂蛋白J)；老化相關基因4蛋白；老化相關蛋白4；SGP-2；SP-40；TRPM2；AAG4；CLU1；CLU2；及SGP2。CLU之外部Id係HGNC: 2095；Entrez Gene: 1191；Ensembl: ENSG00000120885；OMIM: 185430；及UniProtKB: P10909。

【0041】 VAMP2或囊泡相關膜蛋白2 (Vesicle Associated Membrane Protein 2)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：突觸泡蛋白2 (synaptobrevin 2)；SYB2；囊泡相關膜蛋白2；及突觸泡蛋白2。VAMP2之外部Id係HGNC: 12643；Entrez Gene: 6844；Ensembl: ENSG00000220205；OMIM: 185881；及UniProtKB: P63027。

【0042】 SLCA3A2或溶質載體家族3成員2係以許多不同名稱而為已知的，諸如：淋巴球活化抗原4F2大次單元(Lymphocyte Activation Antigen 4F2 Large Subunit)；溶質載體家族3(二元(Dibasic)及中性胺基酸轉運之活化劑)，成員2；由單株抗體4F2、TRA1.10、TROP4、及T43識別的抗原；溶質載體家族3(胺基酸轉運蛋白重鏈)，成員2；4F2細胞表面抗原重鏈；CD98重鏈；4F2HC；MDU1；由單株抗體4F2重鏈定義的抗原；由單株抗體4F2定義的抗原；4F2重鏈抗原；4F2重鏈；CD98抗原；CD98HC；4T2HC；NACAE；CD98及4F2。SLC3A2之外部Id係HGNC: 11026；Entrez Gene: 6520；Ensembl: ENSG00000168003；OMIM: 158070；及UniProtKB: P08195。

【0043】 RBPMS或具多重剪接之RNA結合蛋白(RNA Binding Protein With Multiple Splicing)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：具多重剪接之RNA結合蛋白；心臟及RRM表現序列(Heart And RRM Expressed Sequence)；HERMES；具多重剪接之RNA結合蛋白；及RBP-MS。RBPMS之外部Id係HGNC: 19097；Entrez Gene: 11030；Ensembl: ENSG00000157110；OMIM: 601558；及UniProtKB: Q93062。

【0044】 WRN 或維爾納氏症候群(Werner Syndrome) RecQ樣解旋酶(Helicase)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：維爾納氏症候群RecQ樣解旋酶；

DNA解旋酶，RecQ樣第3型；RecQ蛋白樣2；核酸外切酶WRN；RECQL2；RECQ3；維爾納氏症候群ATP依賴性解旋酶；維爾納氏症候群，RecQ解旋酶樣；維爾納氏症候群；EC 3.6.4.12；EC 3.1.-.-；EC 3.6.1；及RECQL3。WRN之外部Id係HGNC: 12791；Entrez Gene: 7486；Ensembl: ENSG00000165392；OMIM: 604611及UniProtKB: Q14191。

【0045】 SDC4或多配體聚糖4 (Syndecan 4)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：多配體聚糖4(雙棲蛋白聚糖(Amphiglycan)、Ryudocan)；多配體聚糖蛋白聚糖4；Ryudocan核心蛋白；雙棲蛋白聚糖；SYND4；Ryudocan雙棲蛋白聚糖；及多配體聚糖4。SDC4之外部Id係HGNC: 10661；Entrez Gene: 6385；Ensembl: ENSG00000124145；OMIM: 600017；及UniProtKB: P31431。

【0046】 ADAM9或A去整合素及金屬蛋白酶域9 (A Disintegrin And Metalloproteinase Domain 9) (Meltrin γ)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：ADAM金屬蛋白酶域；含去整合素及金屬蛋白酶域之蛋白9 (Disintegrin And Metalloproteinase Domain-Containing Protein 9)；金屬蛋白酶/去整合素/半胱胺酸豐富型蛋白9；細胞去整合素相關蛋白；骨髓瘤細胞金屬蛋白酶；錐桿失養9 (Cone Rod Dystrophy 9)；MCMP；MDC9；ADAM金屬蛋白酶域9 (Meltrin γ)；meltrin γ ；meltrin γ ；EC 3.4.24；EC 3.4.24；KIAA0021；CORD9；MLTNG。ADAM9基因之外部Id HGNC: 216；Entrez Gene: 8754；Ensembl: ENSG00000168615；OMIM: 602713；及UniProtKB: Q13443。

【0047】 AKAP13或A激酶錨定蛋白13 (A-Kinase Anchoring Protein 13)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：淋巴芽危象致癌基因(Lymphoid Blast Crisis Oncogene)；乳癌核受體結合輔助蛋白；非致癌基因Rho GTP酶特異性GTP交換因子；鳥嘌呤核苷酸交換因子Lbc；蛋白質激酶A錨定蛋白13；人類甲狀腺錨定蛋

白31；A激酶(PRKA)錨定蛋白13；A激酶錨定蛋白13；LBC致癌基因；AKAP-Lbc；AKAP-13；PRKA13；LBC；BRX；P47；PROTO-LBC；ARHGEF13；PROTO-LB；C-Lbc；HA-3；Ht31；及HT31。AKAP13基因之外部Id係HGNC: 371；Entrez Gene: 11214；Ensembl: ENSG00000170776；OMIM: 604686；及UniProtKB: Q12802。

【0048】 APP或類澱粉 β 前驅蛋白係以許多不同名稱而為已知的，諸如：類澱粉 β (A4)前驅蛋白；阿茲海默症類澱粉蛋白；腦血管類澱粉蛋白；類澱粉 β 前驅蛋白；類澱粉前驅蛋白；類澱粉 β A4蛋白；肽酶連接蛋白(Nexin) II；蛋白酶連接蛋白II；PreA4；PN-II；ABPP；APPI；CVAP；AD1； β 類澱粉前驅蛋白；睪丸組織蛋白Li； β 類澱粉肽(1-40)； β 類澱粉肽(1-42)；類澱粉 β A4蛋白； β 類澱粉肽；阿茲海默症；CTF γ ；ABETA；AAA；PN2；及A4。APP基因之外部Id係HGNC: 620；Entrez Gene: 351；Ensembl: ENSG00000142192；OMIM: 104760；及UniProtKB: P05067。

【0049】 ATP1B1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：ATP酶Na⁺/K⁺轉運次單元 β 1；鈉/鉀轉運ATP酶次單元 β -1；鈉-鉀ATP酶次單元 β 1(非催化性)；ATP酶，Na⁺/K⁺轉運， β 1多肽；鈉泵次單元 β -1；ATP1B；鈉/鉀轉運ATP酶 β -1鏈；鈉/鉀依賴性ATP酶 β -1次單元；鈉/鉀依賴性ATP酶次單元 β -1；Na(+),K(+)-ATP酶之 β 1次單元；Na, K-ATP酶 β -1多肽；及三磷酸腺苷酶。ATP1B1基因之外部Id係HGNC: 804；Entrez Gene: 481；Ensembl: ENSG00000143153；OMIM: 182330；及UniProtKB: P05026。

【0050】 BMPR1B係以許多不同名稱而為已知的，諸如：骨成形性蛋白受體第1B型；骨成形性蛋白受體，第1B型；骨成形性蛋白受體型1B；BMP型1B受體；EC 2.7.11.30；BMPR-1B；絲胺酸/蘇胺酸受體激酶；活化素受體樣激酶6；CDw293抗原；EC 2.7.11；CDw293；ALK-6；BDA1D；ALK6；AMDD；及BDA2。

BMPRI1B 基因之外部Id係HGNC: 1077 ; Entrez Gene: 658 ; Ensembl: ENSG00000138696 ; OMIM: 603248 ; 及UniProtKB: O00238 。

【0051】 CCND1或週期蛋白D1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：B細胞淋巴瘤1蛋白；G1/S特異性週期蛋白D1；B細胞CLL/淋巴球瘤1；BCL-1致癌基因；PRAD1致癌基因；PRAD1；BCL1；週期蛋白D1(PRAD1：副甲狀腺腺瘤病1 (Parathyroid Adenomatosis 1))；副甲狀腺腺瘤病1；G1/S特異性週期蛋白D1；D11S287E；U21B31；及BCL-1。CCND1基因之外部Id係HGNC: 1582；Entrez Gene: 595；Ensembl: ENSG00000110092；OMIM: 168461；及UniProtKB: P24385 。

【0052】 CD44或係以許多不同名稱而為已知的，諸如：CD44分子(印度血型)；造血細胞E及L選擇素(Selectin)配體；GP90淋巴球歸巢(Homing)/黏著受體；硫酸軟骨素蛋白聚醣8；胞外基質受體III；硫酸肝素蛋白聚醣；吞噬細胞醣蛋白1；玻尿酸受體；Hermes抗原；CD44抗原；ECMR-III；HUTCH-I；Epican；MDU2；MDU3；MIC4；LHR；CD44抗原(歸巢功能與印度血型系統(Homing Function And Indian Blood Group System))；歸巢功能與印度血型系統；細胞表面醣蛋白CD44；印度血型抗原；吞噬細胞醣蛋白I；可溶性CD44；CDW44；CSPG8；HCELL；CDw44；PGP-1；MC56；Pgp1；及IN。CD44基因之外部Id係HGNC: 1681；Entrez Gene: 960；Ensembl: ENSG00000026508；OMIM: 107269；及UniProtKB: P16070 。

【0053】 CDH1或鈣黏蛋白1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：鈣黏蛋白1，第1型，E-鈣黏蛋白(上皮)；上皮鈣黏蛋白；鈣黏蛋白1；桑椹胚黏著蛋白(Uvomorulin)；E-鈣黏蛋白；CAM 120/80；CDHE；UVO；鈣依賴性黏著蛋白，上皮；副睪分泌精子結合蛋白；鈣黏蛋白1，E-鈣黏蛋白(上皮)；細胞-CAM 120/80 (Cell-CAM 120/80)；CD324抗原；E-鈣黏蛋白1；Arc-1；BCDS1；CD324；ECAD；及LCAM。CDH1基因之外部Id係HGNC: 1748；Entrez Gene: 999；Ensembl: ENSG00000039068；OMIM: 192090；及UniProtKB: P12830 。

【0054】 CDH6或鈣黏蛋白6係以許多不同名稱而為已知的，諸如：鈣黏蛋白6，第2型，K鈣黏蛋白(胎兒腎臟)；鈣黏蛋白6；K鈣黏蛋白；腎臟鈣黏蛋白；CAD6；及KCAD。CDH6基因之外部Id係HGNC: 1765；Entrez Gene: 1004；Ensembl: ENSG00000113361；OMIM: 603007；及UniProtKB: P55285。

【0055】 CDK1或週期蛋白依賴性激酶1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：細胞分裂週期2，G1至S及G2至M；細胞分裂控制蛋白2同源物；細胞分裂蛋白質激酶1；週期蛋白依賴性激酶1；P34蛋白質激酶；P34CDC2；CDC28A；CDC2；細胞週期控制劑CDC2；EC 2.7.11.22；EC 2.7.11.23；及CDKN1。CDK1基因之外部Id係HGNC: 1722；Entrez Gene: 983；Ensembl: ENSG00000170312；OMIM: 116940；及UniProtKB: P06493。

【0056】 COX10-AS1或COX10反義RNA 1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：COX10反義RNA 1(非蛋白質編碼)；COX10反義RNA(非蛋白質編碼)；COX10-AS；及COX10AS。COX10-AS1基因之外部Id係HGNC: 38873；Entrez Gene: 100874058；及Ensembl: ENSG00000236088。

【0057】 DIP2B或迪斯可交互作用(Disco Interacting)蛋白2同源物B係以許多不同名稱而為已知的，諸如：迪斯可交互作用蛋白2同源物B；DIP2迪斯可交互作用蛋白2同源物B(果蠅屬)；DIP2迪斯可交互作用蛋白2同源物B；DIP2同源物B；及KIAA1463。DIP2B基因之外部Id係HGNC: 29284；Entrez Gene: 57609；Ensembl: ENSG00000066084；OMIM: 611379；及UniProtKB: Q9P265。

【0058】 DPYSL2或二氫嘧啶酶樣2 (Dihydropyrimidinase Like 2)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：二氫嘧啶酶相關蛋白2；Unc-33樣磷蛋白2；CRMP-2；ULIP-2；CRMP2；DRP-2；ULIP2；N2A3；腦衰蛋白反應介導蛋白(Collapsin Response Mediator Protein) HCRMP-2；腦衰蛋白反應介導蛋白2；二氫嘧啶酶樣2；DHPRP2；及DRP2。DPYSL2基因之外部Id係HGNC: 3014；Entrez Gene: 1808；

Ensembl: ENSG00000092964 ; OMIM: 602463 ; 及UniProtKB: Q16555 。

【0059】 FGFR1或纖維母細胞生長因子受體1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：鹼性纖維母細胞生長因子受體1；fms相關酪胺酸激酶2；原致癌基因C-Fgr；EC 2.7.10.1；BFGF-R-1；FGFR-1；BFGFR；FGFBR；FLT-2；HBGFR；FLT2；CEK；FLG；肝素結合生長因子受體；FMS樣酪胺酸激酶2；羥芳基-蛋白質激酶；fms樣酪胺酸激酶2；FGFR1/PLAG1融合；Pfeiffer症候群；CD331抗原；EC 2.7.10；HRTFDS；CD331；N-SAM；N-Sam；ECCL；KAL2；HH2；及OGD。FGFR1 基因之外部 Id 係 HGNC: 3688 ； Entrez Gene: 2260 ； Ensembl: ENSG00000077782 ； OMIM: 136350 ； 及UniProtKB: P11362 。

【0060】 FOXA1或叉頭框A1 (Forkhead Box A1)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：肝細胞核因子3- α ；叉頭框蛋白A1；轉錄因子3A；HNF-3- α ；HNF-3A；TCF-3A；HNF3A；TCF3A；及肝細胞核因子3 α (Hepatocyte Nuclear Factor 3, Alpha)。FOXA1基因之外部Id係HGNC: 5021；Entrez Gene: 3169；Ensembl: ENSG00000129514；OMIM: 602294；及UniProtKB: P55317。

【0061】 GDF15或生長分化因子15係以許多不同名稱而為已知的，諸如：前列腺分化因子；非類固醇消炎藥物活化基因1；胎盤骨成形性蛋白；生長/分化因子15；巨噬細胞抑制性細胞介素1；NSAID活化基因1蛋白；NSAID調控基因1蛋白；胎盤TGF- β ；GDF-15；MIC-1；NAG-1；NRG-1；PTGFB；MIC1；PLAB；PDF；NSAID(nonsteroidal anti-inflammatory drug，非類固醇消炎藥物)活化蛋白1；巨噬細胞抑制性細胞介素-1；PTGF- β 。GDF15基因之外部Id係HGNC: 30142；Entrez Gene: 9518；Ensembl: ENSG00000130513；OMIM: 605312；及UniProtKB: Q99988。

【0062】 HMBOX1或含同源匣蛋白1；同源匣端粒結合蛋白1；端粒相關之含同源匣蛋白1；含同源匣蛋白1；HOT1；含同源匣蛋白PBHNF；HNF1LA；

PBHNF；及TAH1。HMBOX1基因之外部Id係HGNC: 26137；Entrez Gene: 79618；Ensembl: ENSG00000147421；及UniProtKB: Q6NT76。

【0063】 KIF13B或驅動蛋白(Kinesin)家族成員13B係以許多不同名稱而為已知的，諸如：驅動蛋白樣蛋白KIF13B；驅動蛋白樣蛋白GAKIN；GAKIN；鳥苷酸激酶相關驅動蛋白；激酶13B；及KIAA0639。KIF13B基因之外部Id係HGNC: 14405；Entrez Gene: 23303；Ensembl: ENSG00000197892；OMIM: 607350；及UniProtKB: Q9NQT8。

【0064】 MCPH1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：小頭蛋白1 (Microcephalin 1)；TERT表現之BRCT重複抑制劑1；小頭蛋白；小頭之體染色體隱性1 (Microcephaly, Primary Autosomal Recessive 1)；截短小頭蛋白；BRIT1；及MCT。MCPH1基因之外部Id係HGNC: 6954；Entrez Gene: 79648；Ensembl: ENSG00000147316；OMIM: 607117；及UniProtKB: Q8NEM0。

【0065】 MDK或中期因子(Midkine)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：神經突外生促進因子2 (Neurite Outgrowth-Promoting Factor 2)；神經突生長促進因子2；雙調蛋白(Amphiregulin)相關蛋白；懷孕中期(Midgestation)與腎臟蛋白；NEGF2；ARAP；MK；神經突外生促進蛋白；視網酸誘導因子；及MK1。MDK基因之外部Id係HGNC: 6972；Entrez Gene: 4192；Ensembl: ENSG00000110492；OMIM: 162096；及UniProtKB: P21741。

【0066】 MRPL13或粒線體核糖體蛋白L13係以許多不同名稱而為已知的，諸如：粒線體大型核糖體次單元蛋白UL13m；39S核糖體蛋白L13，粒腺體型；MRP-L13；L13mt；RPML13；RPL13；L13A；及L13。MRPL13基因之外部Id係HGNC: 14278；Entrez Gene: 28998；Ensembl: ENSG00000172172；OMIM: 610200；及UniProtKB: Q9BYD1。

【0067】 NOTCH2或Notch受體2係以許多不同名稱而為已知的，諸如：

Notch 2；神經性基因位點Notch同源物蛋白2；HN2；Notch(果蠅屬)同源物2；Notch同源物2(果蠅屬)；Notch同源物2；HJCYS；及AGS2。NOTCH2基因之外部Id係HGNC: 7882；Entrez Gene: 4853；Ensembl: ENSG00000134250；OMIM: 600275；及UniProtKB: Q04721。

【0068】 PARP8或聚(ADP核糖)聚合酶家族成員8係以許多不同名稱而為已知的，諸如：ADP核糖基轉移酶白喉毒素樣16；蛋白質單ADP核糖基轉移酶PARP8；聚[ADP核糖]聚合酶8；ARTD16；EC 2.4.2.30；EC 2.4.2.-；PART16；及PARP-8。PARP8基因之外部Id係HGNC: 26124；Entrez Gene: 79668；Ensembl: ENSG00000151883；及UniProtKB: Q8N3A8。

【0069】 PDE7A或磷酸二酯酶7A係以許多不同名稱而為已知的，諸如：高親和力CAMP特異性3',5'-環磷酸二酯酶7A；HCP1；TM22；磷酸二酯酶同功酶7；EC 3.1.4.17；EC 3.1.4.53；EC 3.1.4；PDE7。PDE7A基因之外部Id係HGNC: 8791；Entrez Gene: 5150；Ensembl: ENSG00000205268；OMIM: 171885；及UniProtKB: Q13946。

【0070】 POMK或蛋白質O-甘露糖激酶係以許多不同名稱而為已知的，諸如：蛋白質激酶樣蛋白SgK196；Sugen激酶196；SGK196；可能(Probable)非活性蛋白質激酶樣蛋白SgK196；蛋白質O-甘露糖激酶；EC 2.7.1.183；MDDGA12；及MDDGC12。POMK基因之外部Id係HGNC: 26267；Entrez Gene: 84197；Ensembl: ENSG00000185900；OMIM: 615247；及UniProtKB: Q9H5K3。

【0071】 RAB3IL1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：RAB3A交互作用蛋白樣1；針對Rab-3A之鳥嘌呤核苷酸交換因子；RAB3A交互作用蛋白(Rabin3)樣1；Rab3A交互作用樣蛋白1；Rabin3樣1；針對Rab3A之鳥嘌呤核苷酸交換因子；Rab-3A交互作用樣蛋白1；及GRAB。RAB3IL1基因之外部Id係HGNC: 9780；Entrez Gene: 5866；Ensembl: ENSG00000167994；及UniProtKB: Q8TBN0。

【0072】 ROCK1或Rho相關含捲曲螺旋(Coiled-Coil)蛋白質激酶1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：腎癌抗原NY-REN-35；Rho相關蛋白質激酶1；P160 ROCK-1；EC 2.7.11.1；P160ROCK；ROCK-I；Rho相關之含捲曲螺旋蛋白質激酶1；Rho相關之含捲曲螺旋蛋白質激酶I；EC 2.7.11.1；及EC 2.7.11；ROCK1基因之外部Id係HGNC: 10251；Entrez Gene: 6093；Ensembl: ENSG00000067900；OMIM: 601702；及UniProtKB: Q13464。

【0073】 SETD4或含SET域4係以許多不同名稱而為已知的，諸如：含SET域蛋白4；C21orf18；C21orf27；21號染色體開讀框27；21號染色體開讀框18；及EC 2.1.1。SETD4基因之外部Id係HGNC: 1258；Entrez Gene: 54093；Ensembl: ENSG00000185917；及UniProtKB: Q9NVD3。

【0074】 SLC4A4係以許多不同名稱而為已知的，諸如：溶質載體家族4成員4；溶質載體家族4(碳酸氫鈉共轉運蛋白)，成員4；產電位碳酸氫鈉共轉運蛋白1；Na(+)/HCO₃(-)共轉運蛋白；KNBC1；NBC1；碳酸氫鈉共轉運蛋白1(碳酸氫鈉共轉運蛋白，腎臟；碳酸氫鈉共轉運蛋白，胰臟)；溶質載體家族4，碳酸氫鈉共轉運蛋白，成員4，腦型；溶質載體家族4，碳酸氫鈉共轉運蛋白，成員5；溶質載體家族4，碳酸氫鈉共轉運蛋白，成員4；碳酸氫鈉共轉運蛋白；NBCe1-A；SLC4A5；HNBC1；HhNMC；NBCE1；KNBC；NBC2；PNBC；NBC。SLC4A4基因之外部Id係HGNC: 11030；Entrez Gene: 8671；Ensembl: ENSG00000080493；OMIM: 603345；及UniProtKB: Q9Y6R1。

【0075】 SMAD4係以許多不同名稱而為已知的，諸如：SMAD家族成員4；胰臟癌中之缺失目標4 (Deletion Target In Pancreatic Carcinoma 4)；母抗成形同源物4 (Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4)；MAD同源物4；MADH4；DPC4；MAD，母抗成形同源物4 (Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4)(果蠅屬)；母抗成形，果蠅屬，其同源物，4 (Mothers Against Decapentaplegic, Drosophila,

Homolog Of, 4) ; SMAD , 母抗DPP同源物4(果蠅屬) ; 缺失於胰臟癌基因位點4 (Deleted In Pancreatic Carcinoma Locus 4) ; SMAD , 母抗DPP同源物4 ; 母抗DPP同源物4 ; SMAD 4 ; HSMAD4 ; MYHRS ; Smad4 ; 及JIP 。 SMAD4基因之外部Id係HGNC: 6770 ; Entrez Gene: 4089 ; Ensembl: ENSG00000141646 ; OMIM: 600993 ; 及UniProtKB: Q13485 。

【0076】 THAP7亦稱為含THAP域蛋白7(THAP Domain Containing 7或THAP Domain-Containing Protein 7)。THAP7基因之外部Id係HGNC: 23190 ; Entrez Gene: 80764 ; Ensembl: ENSG00000184436 ; OMIM: 609518 ; 及UniProtKB: Q9BT49 。

【0077】 THBS1或血小板反應蛋白1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：血小板反應蛋白-1p180 ; 血小板反應蛋白1 ; 醣蛋白G ; TSP1 ; TSP ; 血小板反應蛋白P50 ; THBS-1 ; TSP-1 ; THBS 。 THBS1基因之外部Id係HGNC: 11785 ; Entrez Gene: 7057 ; Ensembl: ENSG00000137801 ; OMIM: 188060 ; 及UniProtKB: P07996 。

【0078】 TNC或肌腱蛋白C (Tenascin C)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：神經膠質瘤相關胞外基質抗原；聾症之體染色體顯性56 (Deafness, Autosomal Dominant 56)；腱生蛋白(Hexabrachion)(肌腱蛋白)；肌肉肌腱抗原；神經黏連蛋白(Neuronectin)；肌腱抗原(Cytotactin)；GP 150-225；肌腱蛋白(Tenascin)；GMEM；TN-C；HXB；JI；TN；腱生蛋白(肌腱蛋白C (Tenascin C)、肌腱抗原(Cytotactin))；肌腱蛋白C (Tenascin-C)額外域1；肌腱蛋白C同功型14/AD1/16；腱生蛋白；肌腱蛋白C；150-225；DFNA56；及GP。TNC基因之外部Id係HGNC: 5318 ; Entrez Gene: 3371 ; Ensembl: ENSG00000041982 ; OMIM: 187380 ; 及UniProtKB: P24821 。

【0079】 TNKS或端錨聚合酶(Tankyrase)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：端錨聚合酶、TRF1交互作用錨蛋白(Ankyrin)相關ADP核糖聚合酶；TRF1交互作用錨蛋白相關ADP核糖聚合酶1；蛋白質聚ADP核糖基轉移酶端錨聚合酶1；

ADP核糖基轉移酶白喉毒素樣5；聚[ADP核糖]聚合酶端錨聚合酶1；聚[ADP核糖]聚合酶5A；端錨聚合酶I；端錨聚合酶1；PARP5A；TNKS-1；ARTD5；PARPL；TANK1；TINF1；TNKS1；TIN1；TRF1交互作用錨蛋白相關ADP核糖聚合酶；EC 2.4.2.30；EC 2.4.2.-；PARP-5a；及PART5。TNKS基因之外部Id係HGNC: 11941；Entrez Gene: 8658；Ensembl: ENSG00000173273；OMIM: 603303；及UniProtKB: O95271。

【0080】 TSHZ2或Teashirt鋅指同源匣2 (Teashirt Zinc Finger Homeobox 2)係以許多不同名稱而為已知的，諸如：鋅指蛋白218 (Zinc Finger Protein 218)；卵巢癌相關蛋白10-2；Teashirt家族鋅指2；Teashirt同源物2；C20orf17；OVC10-2；ZNF218；TSH2；血清學定義之結腸癌抗原33樣；染色體20開讀框17；細胞生長抑制蛋白7；及ZABC2。TSHZ2基因之外部Id係HGNC: 13010；Entrez Gene: 128553；Ensembl: ENSG00000182463；OMIM: 614118；及UniProtKB: Q9NRE2。

【0081】 VTCN1或含V-Set域之T細胞活化抑制劑1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：含V-Set域之T細胞活化抑制劑1；免疫共同刺激蛋白B7-H4；B7超家族成員1；B7超家族成員，H4；B7同源物4；B7-H4；B7h.5；B7H4；T細胞共同刺激分子B7x；T細胞共同刺激分子B7x；蛋白B7S1；PRO1291；VCTN1；B7S1；及B7X。VTCN1基因之外部Id係HGNC: 28873；Entrez Gene: 79679；Ensembl: ENSG00000134258；OMIM: 608162；及UniProtKB: Q7Z7D3；。

【0082】 WHSC1L1或NSD3係以許多不同名稱而為已知的，諸如：核受體結合SET域蛋白3；對離胺酸具有甲基轉移酶活性之WHSC1樣1同功型9；沃夫-賀許宏氏 (Wolf-Hirschhorn) 症候群候選者1樣1；組蛋白-離胺酸N-甲基轉移酶NSD3；含核SET域蛋白3；蛋白質Whistle；EC 2.1.1.43；WHSC1L1；沃夫-賀許宏氏症候群候選者1樣蛋白1；WHSC1樣蛋白1；WHISTLE；Pp14328；KMT3F；及KMT3G。NSD3基因之外部Id係HGNC: 12767；Entrez Gene: 54904；Ensembl:

ENSG00000147548；OMIM: 607083；及UniProtKB: Q9BZ95。

【0083】 ZMYM2係以許多不同名稱而為已知的，諸如：含鋅指MYM型蛋白2 (Zinc Finger MYM-Type Containing 2)；鋅指蛋白198；融合於骨髓增生病症蛋白(Fused In Myeloproliferative Disorders Protein)；鋅指MYM型蛋白2；ZNF198；RAMP；FIM；重排於非典型骨髓增生病症蛋白(Rearranged In Atypical Myeloproliferative Disorder Protein)；重排於非典型骨髓增生病症(Rearranged In An Atypical Myeloproliferative Disorder)；鋅指，MYM型2；SCLL；及MYM。ZMYM2 基因之外部Id 係 HGNC: 12989；Entrez Gene: 7750；Ensembl: ENSG00000121741；OMIM: 602221；及UniProtKB: Q9UBW7。

【0084】 PMEPA1係以許多不同名稱而為已知的，諸如：前列腺跨膜蛋白，雄性激素誘導型1；跨膜之前列腺雄性激素誘導RNA；實體腫瘤相關1蛋白；蛋白質TMEPAI；TMEPAI；STAG1；前列腺跨膜蛋白雄性激素誘導型1；跨膜前列腺雄性激素誘導蛋白；及實體腫瘤相關蛋白1 (Solid Tumor-Associated 1)。PMEPA1 基因之外部Id係HGNC: 14107；Entrez Gene: 56937；Ensembl: ENSG00000124225；OMIM: 606564；及UniProtKB: Q969W9。

【0085】 RAD51係以許多不同名稱而為已知的，諸如：RAD51重組酶；含BRCA1/BRCA2複合物，次單元5；DNA修補蛋白RAD51同源物1；RAD51同源物A；HRAD51；RAD51A；RECA；RAD51同源物(RecA同源物，大腸桿菌)(釀酒酵母菌(S. Cerevisiae))；RAD51(釀酒酵母菌)同源物(大腸桿菌RecA同源物)；RAD51同源物(釀酒酵母菌)；RecA，大腸桿菌，其同源物(RecA, E. Coli, Homolog Of)；重組蛋白A；RecA樣蛋白；HsT16930；HsRad51；HsRAD51；BRCC5；FANCR；及MRMV2。RAD51基因之外部Id係HGNC: 9817；Entrez Gene: 5888；Ensembl: ENSG00000051180；OMIM: 179617；及UniProtKB: Q06609。

【0086】 STMN2係以許多不同名稱而為已知的，諸如：胞漿磷蛋白2

(Stathmin 2)；上頸神經節10蛋白；胞漿磷蛋白樣2；胞漿磷蛋白2；SCGN10；SCG10；神經元生長相關蛋白(靜默子(Silencer)元件)；上頸神經節，神經特異性10；神經元特異性生長相關蛋白；及蛋白質SCG10。STMN2基因之外部Id係HGNC: 10577；Entrez Gene: 11075；Ensembl: ENSG00000104435；OMIM: 600621；及UniProtKB: Q93045。

【0087】各種 NRG1 融合基因係描述於 Dhanasekaran et al. Nature Communications 5:5893, 2014及Jonna et al., Clin Cancer Res August 15 2019, 25 (16) 4966-4972。

【0088】本發明進一步提供一種用於治療有患ErbB-2及ErbB-3陽性癌症之風險的對象之雙特異性抗體，其包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分，其中癌症之細胞包含NRG1融合基因，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分，且其中對象係已接受先前靶向ErbB-1；ErbB-2、或ErbB-3之腫瘤治療的治療前癌症對象。

【0089】進一步提供一種治療有患ErbB-2及ErbB-3陽性癌症之風險的對象之方法，其中癌症之細胞包含NRG1融合基因，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的NRG1基因之至少一部分，且其中對象係已接受化療或靶向ErbB-2或ErbB-3之腫瘤治療之先前治療的治療前癌症對象，該方法包含向有需要之該對象投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體包含第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分。

【0090】當對象因使用下列治療而處於癌症緩解時，該對象係有患所述癌症之風險：化療、靶向ErbB-1；ErbB-2、或ErbB-3之腫瘤治療。此類對象可用根據本發明之雙特異性抗體預防性治療。

【0091】 根據本發明之化療較佳地包含吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、紫杉烷(taxane)(諸如歐洲紫杉醇(docetaxel)或紫杉醇(paclitaxel))、5-氟尿嘧啶(在有或沒有放射療法下)、長春瑞濱(vinorelbine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼(vinblastine)、順鉑(cisplatin)(或培美曲塞(pemetrexed))、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑、異環磷醯胺(ifosfamide)、絲裂黴素C (mytomycline C)、長春地辛(vindesine)、依託泊苷(etoposide)、Folfox(即5-氟尿嘧啶、亞葉酸(leucovorin)、及奧沙利鉑之組合)或Folfiri(即亞葉酸、5-氟尿嘧啶、及愛萊諾迪肯(irinotecan)之組合)、Folfirinox(即亞葉酸、5-氟尿嘧啶、愛萊諾迪肯、及奧沙利鉑之組合)、或其任何組合。

【0092】 在一較佳實施例中，化療包含吉西他濱、卡培他濱、5-氟尿嘧啶(單獨或者與放射療法組合)、Folfirinox、吉西他濱與白蛋白結合紫杉醇之組合、吉西他濱與厄洛替尼(erlotinib)之組合，以用於診斷有胰臟癌(較佳的是胰管腺癌(PDAC))的對象。

【0093】 在一較佳實施例中，化療包含吉西他濱與鉑類似物(諸如順鉑、奧沙利鉑、及/或卡鉑)之組合、紫杉烷(諸如紫杉醇或歐洲紫杉醇)與鉑類似物(諸如順鉑、奧沙利鉑、及/或卡鉑)之組合、培美曲塞與鉑類似物(諸如順鉑、奧沙利鉑、及/或卡鉑)之組合、異環磷醯胺、絲裂黴素C、長春地辛、長春鹼、依託泊苷、及/或長春瑞濱，以用於診斷有肺癌(較佳的是非小細胞肺癌(NSCLC))的對象。用於診斷有肺癌(較佳的是非小細胞肺癌(NSCLC))的對象之化療可與下列組合：抗EGFR劑(諸如厄洛替尼或西妥昔單抗(cetuximab))、抗血管內皮生長因子療法、貝伐單抗(bevacizumab)、及/或VEGF-trap(諸如ziv-阿柏西普(ziv-aflibercept))。

【0094】 較佳的是，在胰臟癌(諸如胰腺癌)或肝癌(包括肝轉移)的治療中，化療包含下列或由下列所組成：吉西他濱及卡培他濱及/或Folfiri之組合。癌症之細胞較佳地包含融合至ATP1B1的NRG1基因。本發明之雙特異性抗體的投予包

含每兩週一次750 mg劑量的抗體。

【0095】較佳的是，在肺癌(較佳的是肺腺癌)的治療中，化療包含下列或由下列所組成：卡鉑及培美曲塞之組合，其較佳地與派姆單抗(pembrolizumab)組合投予。癌症之細胞較佳地包含融合至CD74的NRG1基因。本發明之雙特異性抗體的投予包含每兩週一次750 mg劑量的抗體。

【0096】較佳的是，在胰腺癌的治療中，化療包含下列或由下列所組成：吉西他濱及卡培他濱之組合。在投予本發明之雙特異性抗體之前，吉西他濱及卡培他濱之組合後較佳地進行Folfiri投予。癌症之細胞較佳地包含融合至CD74的NRG1基因。本發明之雙特異性抗體的投予包含每兩週一次750 mg劑量的抗體。

【0097】抗體中之抗原結合部位一般存在於可變域中。可變域包含重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0098】較佳的是，對象已經歷化療或靶向ErbB-2抑制的療法。抑制ErbB-2信號傳導亦稱為靶向ErbB-2之腫瘤治療，其較佳地包含投予單特異性二價抗體，該單特異性二價抗體包含結合ErbB-2之胞外部分的抗原結合部位；或投予ErbB-2酪胺酸激酶抑制劑(TKI)或其組合，且其中單特異性二價抗體較佳地係曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、或曲妥珠單抗-美坦辛，且其中ErbB-2 TKI較佳地係下列中之一或多者：拉帕替尼、卡奈替尼、來那替尼、妥卡替尼(伊比尼替尼)、CP-724714、塔洛西替尼、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、及達克替尼，較佳的是拉帕替尼、卡奈替尼、來那替尼、妥卡替尼(伊比尼替尼)、木利替尼、阿法替尼、瓦利替尼、或達克替尼，更佳的是阿法替尼。

【0099】如本發明所述之治療方法或用於該治療之雙特異性抗體較佳地進一步判定細胞是否包含NRG1融合、或腫瘤是否包含具有NRG1融合之細胞。此可在例如活檢細胞上進行。可用各種方法，且許多方法係所屬技術領域中已知的。已知其中在NRG1融合情況下發生染色體斷裂的區域，對於所屬技術領域中

具有通常知識者而言判定腫瘤是否包含此類NRG1融合是例行的。一種方式係藉由使用引子進行PCR擴增的手段，該等引子涵蓋NRG1融合中之接合處。此可易於針對已知發生的NRG1融合實施。亦可易於偵測新的融合。一種合適的方式係例如藉由接合處選殖技術，其用於尋找例如反轉錄病毒基因體之整合部位。一種合適的方法係藉由LAM-PCR之手段，參見Schmidt et al Nature Methods 4, 1051 - 1057 (2007) doi:10.1038/nmeth1103，及其中LAM技術的具體參考文獻。

【0100】 可用於識別推定(putative) NRG1融合之技術包括：基於RNA之方法，其包括錨定多重PCR、nCounter、RT-PCR、轉錄組分析、FISH；基於DNA之方法，其包括基於雜交捕獲之次世代定序(next generation sequencing, NGS)、基於擴增子之NGS、及其他市售技術。

【0101】 可用各種方法來判定癌症之細胞上ErbB受體的水平。實例係免疫組織化學法或螢光原位雜交。HercepTest™及/或HER2 FISH (pharm Dx™)(兩者皆由Dako Denmark A/S銷售)，且/或使用HERmark®檢定(由Monogram Biosciences銷售)係適用於判定ErbB-2或ErbB-3細胞表面受體密度之實例。用於判定ErbB-2受體細胞密度之其他方法係所屬技術領域中具有通常知識者熟知的。用於判定ErbB-2之體內方法亦係已知的，參見例如Chernomoridik et al. Mol Imaging.2010 Aug; 9(4): 192–200 及 Ardeshirpour et al. Technol Cancer Res Treat.2014 Oct; 13(5): 427–434。較佳的是，本文所揭示之方法進一步包含判定細胞或腫瘤之ErbB-2細胞表面受體密度。此類方法對所屬技術領域中具有通常知識者而言係已知的(參見例如van der Woning and van Zoelen Biochem Biophys Res Commun.2009 Jan 9; 378(2):285-9)。較佳的是，本文所揭示之方法進一步包含判定細胞或腫瘤之ErbB-1細胞表面受體密度。此類方法對所屬技術領域中具有通常知識者而言係已知的(參見例如EGFR pharmDx™Kit (Dako))及McDonagh et al. Mol Cancer Ther 2012; 11:582)。可使用類似方法來判定ErbB-4細胞表面受體密

度。

【0102】 在一些實施例中，ErbB-1、ErbB-2、ErbB-3、及ErbB-4細胞表面受體密度係藉由在活檢腫瘤細胞上的FACS分析來判定。

【0103】 待投予至對象之雙特異性抗體的量一般係在治療窗(therapeutic window)中，其意指使用足夠量以獲得治療效果，同時該量不超過導致副作用達不可接受程度的臨限值。獲得所欲治療效果所需的抗體量愈低，治療窗一般會愈大。所選劑量水平將取決於各種因素，包括投予途徑、投予時間、所採用之具體化合物的排出率、治療期間、組合使用之其他藥物、化合物、及/或材料、治療對象的年齡、性別、體重、病況、整體健康、及先前醫學病史、及醫學領域中熟知的類似因子。劑量可在曲妥珠單抗之給藥方案範圍內或係更低。

【0104】 關於本發明之雙特異性抗體，其在相對高劑量下具有良好的安全性概況，因此提供大的治療窗，且使其成為組合療法之良好搭配。本發明之雙特異性抗體的給藥遵循每週、每兩週、或每三週一次750 mg的投予方案，較佳的是每兩週或每三週一次750 mg的劑量。給藥較佳地係用於患有胰臟癌、NSCLC、或實體腫瘤的對象，且其包括患有具NRG1融合之實體腫瘤的任何對象，其中此類對象已在投予化療、或ErbB-2或ErbB-3靶向劑、或TKI後發生進展。替代地，遵循給藥方案，其包含每週一次400 mg的均一劑量(flat dose)投予，較佳的是在單次800 mg投予之後開始。在此替代給藥方案後，本發明之雙特異性抗體較佳地係以每週一次400 mg的劑量投予3週，接著1週沒有給藥。接下來，遵循一或多個週期的由下列組成之四週期間：三次的每週一次400 mg之均一劑量，接著一週沒有投予。較佳的是，遵循此方式直到觀察到治療效果。

【0105】 給藥較佳地涉及以靜脈內注射進行本發明之雙特異性抗體的兩次輸注以達到完整劑量，其較佳的是在給藥> 360 mg抗體時。替代地，針對較低劑量可給予單次輸注的完整劑量，例如在給藥≤ 360 mg抗體時。給藥方案中或許包

括預先藥物以減緩輸注相關反應。

【0106】 在一較佳實施例中，治療包括向患有NSCLC(較佳的是肺及胸膜中之轉移性疾病)且癌細胞具有SDC4-NRG1融合的對象投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體具有第一抗原結合部位及第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分(為接受阿法替尼先前治療之患者的)。較佳的是，治療包含腫瘤在大小或病灶上的穩定化或預防進一步腫瘤生長(包括腫瘤減少)。較佳的是，治療或投予係以每週方案使用根據本發明之雙特異性抗體，且進行至少1、2、4、8、或至少12個月的期間。較佳的是，遵循給藥方案，其包含以每週一次400 mg之均一劑量進行的每週週期，其係在初始投予800 mg之後開始。自第3週起，本發明之雙特異性抗體係以每週一次400 mg的劑量給予3週，接著1週沒有本發明之雙特異性抗體給藥。替代地，遵循給藥方案，其包含以每週一次750 mg之均一劑量進行的每兩週週期，其係在四小時期間初始投予750 mg輸注之後開始，接著以四週週期進行每兩週一次二小時的750 mg輸注。進一步替代方案包含每個對象每三週一次投予750 mg之均一劑量。

【0107】 較佳的是，診斷涉及使用標靶定序方法的分子剖析(molecular profiling)、至少一種生物標記的分析，其包括融合、插入/缺失(insertion/deletion, indel)、單核苷酸變體、及/或拷貝數變異。較佳的是，腫瘤基因體顯示選自由下列所組成之群組的一或多種基因中不存在突變：EGFR、KRAS、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK。

【0108】 較佳的是，疾病進展包含測量肺中抗腫瘤活性，其藉由使用CT掃描、及依RECIST v1.1判定下列而進行的評估：客觀整體反應率(objective overall response rate, ORR)、反應持續時間(duration of response, DOR)、無進展存活期(progression-free survival, PFS)、及存活期。較佳的是，具有第一抗原結合部位(其

結合ErbB-2之胞外部分)及第二抗原結合部位(其結合ErbB-3之胞外部分)之雙特異性抗體(具體的是MF3958 x MF3178)使腫瘤在大小或病灶上穩定化，或者治療預防進一步腫瘤生長。較佳的是，治療沒有藥物相關毒性或具有良好的安全性概況(其中實際或疑似與藥物相關之3至5級不良事件的發生有限)。

【0109】 可將雙特異性抗體調配為醫藥組成物，其包含醫藥上可接受之載劑、稀釋劑、或賦形劑、及額外可選的活性劑。抗體及包含抗體之組成物可藉由任何途徑投予，包括腸胃外、腸內、及局部投予。腸胃外投予通常係藉由注射，且包括例如靜脈內、肌內、動脈內、鞘內(intrathecal)、室內(intraventricular)、囊內(intracapsular)、眶內(intraorbital)、心內、皮內、腹膜內、經氣管(transtracheal)、皮下、表皮下(subcutaneous)、關節內、囊下(sub capsular)、蜘蛛膜下、脊椎內、腦脊髓內(intracerebro spinal)、腫瘤內、及胸骨內注射及輸注。

【0110】 本揭露提供用於本文所述之方法及治療中的雙特異性抗體。合適的雙特異性抗體包含結合ErbB-2的第一抗原結合部位及結合ErbB-3的第二抗原結合部位。雙特異性抗體減少或可減少ErbB-2及ErbB-3陽性細胞上ErbB-3的配體誘導之受體功能，且/或破壞ErbB-2及ErbB-3的異二聚化。較佳的抗體及其製備係揭示於WO 2015/130173，其特此以引用方式併入本文中。WO 2015/130173中之實例進一步描述抗體的多種性質，諸如配體結合及表位定位(epitope mapping)。

【0111】 如本文中所使用，用語「對象(subject)」及「患者(patient)」可互換使用，且係指哺乳動物，諸如人類、小鼠、大鼠、倉鼠、天竺鼠、兔、貓、狗、猴、牛、馬、豬、及類似者(例如，患有癌症之患者，諸如人類患者)。

【0112】 如本文中所使用，用語「治療(treat/treating/treatment)」係指對對象進行之任何類型的介入或程序、或向對象投予活性劑或活性劑之組合，其中目的為治癒或改善其疾病或症狀。此包括逆轉、減輕、改善、抑制、或減慢症狀、併發症、病況、或與疾病相關的生物化學指標，以及預防症狀、併發症、病況、或

與疾病相關的生物化學指標之發作、進展、發展、嚴重性、或再發。

【0113】如本文中所使用，「有效治療(effective treatment)」或「正面治療反應(positive therapeutic response)」係指產生有益效果的治療，有益效果例如改善疾病或病症(例如癌症)之至少一種症狀。有益效果之形式可為相對於基線的改善，包括相對於在起始根據該方法之療法前所做測量或觀察的改善。例如，有益效果之形式可為減慢、穩定、停止、或逆轉對象之處於任何臨床階段的癌症之進展，如由疾病之臨床或診斷症狀或癌症標記的減少或消除所證明。有效治療可例如減小腫瘤大小、減少循環腫瘤細胞的存在、減少或預防腫瘤轉移、減慢或停止腫瘤生長、且/或預防或延遲腫瘤再發(recurrence)或復發(relapse)。

【0114】用語「治療量(therapeutic amount)」或「有效量(effective amount)」係指提供所欲生物、治療、及/或疾病預防結果的藥劑或藥劑組合的量。該結果可係疾病之徵象、症狀、或原因中之一或多者的減少、改善、緩解、減輕(lessening)、延遲、及/或減輕(alleviation)，或是生物系統的任何其他所欲變化。在一些實施例中，治療量係足以延遲腫瘤發展的量。在一些實施例中，治療量係足以預防或延遲腫瘤再發的量。

【0115】藥物或組成物的治療量可：(i)減少癌細胞的數量；(ii)減小腫瘤大小；(iii)抑制、延緩、減慢至一定程度，並可停止癌細胞浸潤至周邊器官中；(iv)抑制腫瘤轉移；(v)抑制腫瘤生長；(vi)預防或延遲腫瘤的發生及/或再發；及/或(vii)將與癌症相關的症狀中之一或多者緩解至一定程度。

【0116】治療量可依不同因素而異，諸如待治療個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及藥劑或藥劑組合在對象中引發所欲反應的能力。

【0117】治療量可以一或多次投予來進行投予。

【0118】治療量亦包括藥劑或藥劑組合中任何毒性或有害效應與治療有益效果的量。

【0119】如本文中所使用，用語「抗原結合部位(antigen-binding site)」係指衍生自且較佳地存在於能夠結合至抗原的雙特異性抗體之部位。抗原結合部位一般藉由抗體之可變域形成，並存在於該抗體之該可變域中。可變域含有抗原結合部位。結合抗原之可變域係包含抗原結合部位之可變域，該抗原結合部位結合該抗原。

【0120】在一個實施例中，抗體可變域包含重鏈可變區(heavy chain variable region, VH)及輕鏈可變區(light chain variable region, VL)。抗原結合部位可存在於組合VH/VL可變域中，或僅存在於VH區或VL區中。當抗原結合部位僅存在於可變域之兩區中之一者時，對應(counterpart)可變區可促成結合可變區的摺疊及/或穩定性，但不會顯著促成抗原本身的結合。

【0121】如本文中所使用，抗原結合(antigen-binding)係指抗體對其抗原的一般結合能力。包含結合至ErbB-2的抗原結合部位之抗體，其結合至ErbB-2，並在其他條件相同的情況下，以低了至少100倍結合至相同物種之同源受體ErbB-1及ErbB-4。包含結合至ErbB-3的抗原結合部位之抗體，其結合至ErbB-3，並在其他條件相同的情況下，不會結合至相同物種之同源受體ErbB-1及ErbB-4。

【0122】考慮到ErbB家族係細胞表面受體之家族，結合一般是在表現(多種)受體之細胞上進行評估。抗體與抗原的結合可以各種方式評估。一種方法係將抗體與抗原(較佳的是表現抗原之細胞)一起培養，移除未結合抗體(較佳的是藉由洗滌步驟)，及藉由結合至結合抗體的經標示抗體來偵測結合抗體。

【0123】抗體之抗原結合一般係透過抗體之互補區，以及抗原及可變域兩者之特異性三維結構(允許此等兩種結構精準地結合一起，類似於鎖鑰的交互作用)來介導，而不是抗體的隨機非特異性黏附。由於抗體一般會識別抗原之表位，而且此類表位亦可存在於其他化合物中，因此根據本發明之結合ErbB-2及/或ErbB-3的抗體亦可識別其他蛋白質(若此類其他化合物含有相同表位)。因此，用

語「結合(binding)」不排除抗體與含有相同表位之另一種蛋白質或(多種)蛋白質的結合。較佳的是，此類其他(多種)蛋白質不是人類蛋白質。如本文中所定義之ErbB-2抗原結合部位及ErbB-3抗原結合部位一般不會結合至出生後(較佳的是成年)人類的細胞膜上其他蛋白質。如本文所揭示之雙特異性抗體一般能夠以至少 1×10^{-6} M之結合親和力結合ErbB-2及ErbB-3。

【0124】如本文中所使用之用語「干擾結合(interferes with binding)」意指抗體係針對ErbB-3上之表位，且該抗體與配體競爭結合至ErbB-3。抗體可降低配體結合，在配體已結合至ErbB-3時將此配體移開，或者抗體可例如透過空間障礙，至少部分地預防配體可結合至ErbB-3。

【0125】如本文中所使用之用語「抗體(antibody)」意指一種蛋白質分子(較佳地屬於免疫球蛋白類別之蛋白質)，其含有一或多個可變域，該一或多個可變域結合抗原上之表位，其中此類可變域係衍生自抗體之可變域或與抗體之可變域共有序列同源性。用於治療用途之抗體較佳的是盡可能接近待治療對象之天然抗體(例如人類對象之人類抗體)。抗體結合可以特異性及親和力來表示。特異性決定哪種抗原或其表位藉由結合域來特異性結合。親和力係一種針對與特定抗原或表位的結合強度之指標。一般而言，用於治療應用之抗體具有至多 1×10^{-10} M或更高之親和力。抗體諸如本發明之雙特異性抗體包含天然抗體之恆定域(Fc部分)。本發明之抗體一般係雙特異性全長抗體，較佳地屬於人類IgG子類別。較佳的是，本文所揭示之抗體屬於人類IgG1子類別。此類抗體具有良好ADCC性質，在體內投予人類後具有有利的半衰期，且存在CH3工程改造技術，其可提供經修飾重鏈，該等經修飾重鏈在殖株性細胞上共同表現後優先形成異二聚體(相對於同二聚體)。

【0126】如本文所揭示之抗體較佳地係「全長(full length)」抗體。用語「全長(full length)」定義為包含基本上完全抗體，但其不一定具有完整抗體的所有功

能。為了避免有疑慮，全長抗體含有兩個重鏈及兩個輕鏈。各鏈含有恆定(C)區及可變(V)區，其可分為指稱為CH1、CH2、CH3、VH、及CL、VL之域(各別域之合適胺基酸序列係表示於圖1及圖2中)。抗體經由Fab部分中所含可變域結合至抗原，且在結合之後可透過恆定域(主要透過Fc部分)與免疫系統之分子及細胞交互作用。用語「可變域(variable domain)」、「VH/VL對」、「VH/VL」在本文中可互換使用。根據本發明之全長抗體涵蓋其中可存在突變來提供所欲特性的抗體。此類突變不應為任何區域之大量缺失。然而，其中缺失一或數個胺基酸殘基之抗體(基本上未改變所得抗體的結合特性)係涵蓋於用語「全長抗體(full length antibody)」內。例如，IgG抗體可在恆定區中具有1至20個胺基酸殘基插入、缺失、或其組合。例如，當抗體本身具有低的ADCC活性時，該抗體的ADCC活性可藉由稍微修飾該抗體之恆定區來改善(Junttila, T. T., K. Parsons, et al. (2010). 「Superior In vivo Efficacy of Afucosylated Trastuzumab in the Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer.」 Cancer Research 70(11): 4481-4489)。

【0127】 全長IgG抗體係較佳的，此係因為其具有有利的半衰期，且為了免疫原性的理由而有保持接近完全自體(人類)分子的需要。如本文所揭示之抗體較佳地係雙特異性IgG抗體，較佳的是雙特異性全長IgG1抗體。IgG1係基於其在男性中的長循環半衰期而有利。為了預防人類中的任何免疫原性，較佳的是該雙特異性IgG抗體係人類IgG1。

【0128】 用語「雙特異性(bispecific)」(bs)意指抗體(如上文所定義)之一部分結合至抗原上之一種表位，而第二部分結合至不同表位。不同表位一般存在於不同抗原上。雙特異性抗體之重鏈可變區一般係彼此不同，而輕鏈可變區較佳地係相同。其中不同重鏈可變區與相同或共同輕鏈締合的雙特異性抗體，亦稱為具有共同輕鏈之雙特異性抗體。如本文所述之雙特異性抗體一般包含一個結合ErbB-2之可變域及另一個結合ErbB-3之可變域。

【0129】較佳雙特異性抗體可藉由在單一細胞中共同表現兩種不同重鏈及共同輕鏈來獲得。當使用野生型CH3域時，共同表現兩種不同重鏈及共同輕鏈將導致三種不同物種，即AA、AB、及BB。為了增加所欲雙特異性產物(AB)的百分比，可採用CH3工程改造，或者換言之，可使用具有相容異二聚化域之重鏈(如下文所定義)。合適的相容CH3異二聚化域係表示於圖2d及圖2e中。

【0130】如本文中所使用之用語「相容異二聚化域 (compatible heterodimerization domain)」係指經工程改造的蛋白質域，其使得經工程改造的域A'將優先與經工程改造的域B'形成異二聚物，反之亦然，而降低了在A'-A'及B'-B'之間的同二聚化。

【0131】用語「共同輕鏈(common light chain)」係指符合下列條件的輕鏈：可係相同；或具有一些胺基酸序列差異，而全長抗體的結合特異性不受影響。例如可能例如藉由下列來製備或找出不相同但仍在功能上等效的輕鏈：引入及測試保守性胺基酸變化，即當與重鏈配對時，不會或僅部分地促成結合特異性的區域中胺基酸之變化，以及類似者。用語「共同輕鏈(common light chain)」、「共同VL (common VL)」、「單一輕鏈(single light chain)」、「單一VL (single VL)」，無論有或沒有添加用語「重排(rearranged)」，在本文中皆可互換使用。

【0132】共同輕鏈(可變區)較佳地具有生殖系序列。較佳生殖系序列係輕鏈可變區，該輕鏈可變區係經常用於人類貯庫，且具有良好的熱力學穩定性、產率、及溶解度。在一較佳實施例中，輕鏈包含輕鏈區，輕鏈區包含IgV κ 1-39*01基因區段之胺基酸序列，如序列1C「共同輕鏈IGKV1-39/jk1」所示，具有0至10、較佳地0至5個胺基酸插入、缺失、取代、添加、或其組合。IgV κ 1-39係免疫球蛋白可變 κ 1-39基因的縮寫。基因亦已知為免疫球蛋白可變1-39；IGKV139；或IGKV1-39。該基因之外部Id係HGNC: 5740；Entrez Gene: 28930；Ensembl: ENSG00000242371。圖1列出IGKV1-39之可變區。V區可與五種J區中之一者組

合。圖1描述與J區組合的兩種較佳IgV κ 1-39序列。連接序列係以IGKV1-39/jk1及IGKV1-39/jk5指示；替代名稱係IgV κ 1-39*01/IGJ κ 1*01或IgV κ 1-39*01/IGJ κ 5*01(根據IMGT資料庫全球網站(imgt.org)的命名法)。

【0133】較佳的是，含IgV κ 1-39*01輕鏈可變區係生殖系序列。進一步較佳的是，含IGJ κ 1*01或/IGJ κ 5*01輕鏈可變區係生殖系序列。在一較佳實施例中，IGKV1-39/jk1或IGKV1-39/jk5輕鏈可變區係生殖系序列。

【0134】在一較佳實施例中，輕鏈可變區包含生殖系IgV κ 1-39*01。在一較佳實施例中，輕鏈可變區包含 κ 輕鏈IgV κ 1-39*01/IGJ κ 1*01或IgV κ 1-39*01/IGJ κ 5*01。在一較佳實施例中，為IgV κ 1-39*01/IGJ κ 1*01。輕鏈可變區較佳地包含生殖系 κ 輕鏈IgV κ 1-39*01/IGJ κ 1*01或生殖系 κ 輕鏈IgV κ 1-39*01/IGJ κ 5*01，較佳的是生殖系IgV κ 1-39*01/IGJ κ 1*01。

【0135】顯然，所屬技術領域中具有通常知識者將認識到「共同(common)」亦指其中胺基酸序列不相同的輕鏈中之功能上等效物。存在許多輕鏈變體，其中存在不會實質影響功能性結合區形成的突變(缺失、取代、添加)。輕鏈亦可係如上文所指明之輕鏈，其具有1至5個胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。

【0136】較佳的是，第一抗原結合部位及第二抗原結合部位兩者皆包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含具有序列(RASQSISSYLN)之CDR1、具有序列(AASSLQS)之CDR2、及具有序列(QQSYSTPPT)之CDR3。

【0137】本文所揭示之抗體可減少ErbB-2及ErbB-3陽性細胞上ErbB-3的配體誘導之受體功能。在過量ErbB-2存在下，ErbB-2/ErbB-3異二聚體可在異二聚體中ErbB-3鏈的可偵測配體不存在時，向表現細胞提供生長信號。此ErbB-3受體功能在本文中係稱為ErbB-3之配體獨立性受體功能。ErbB-2/ErbB-3異二聚體亦在ErbB-3配體存在時，向表現細胞提供生長信號。此ErbB-3受體功能在本文中係稱為ErbB-3的配體誘導之受體功能。

【0138】如本文中所使用之用語「ErbB-3配體(ErbB-3 ligand)」係指結合並活化ErbB-3的多肽。ErbB-3配體之實例包括但不限於神經調節蛋白1 (NRG)及神經調節蛋白2、 β 纖維素、肝素結合表皮生長因子、及表皮調節素(epiregulin)。該用語包括天然發生的多肽之生物活性片段及/或變體。

【0139】較佳的是，ErbB-3的配體誘導之受體功能係ErbB-2及ErbB-3陽性細胞的ErbB-3配體誘導之生長。在一較佳實施例中，細胞係MCF-7細胞(ATCC® HTB-22™)；SKBR3 (ATCC® HTB-30™)細胞；NCI-87 (ATCC® CRL-5822™)細胞；BxPC-3-luc2細胞(Perkin Elmer 125058)、BT-474細胞(ATCC® HTB-20™)；或JIMT 1細胞(DSMZ號：ACC 589)。

【0140】如本文中所使用，配體誘導之受體功能降低至少20%，較佳的是至少30、40、50 60、或至少70%，在一特別較佳的實施例中，配體誘導之受體功能降低80，更佳的是降低90%。降低幅度較佳地係藉由下列判定：判定在本文所揭示之雙特異性抗體存在下的配體誘導之受體功能、及將其與該抗體不存在下的相同功能進行比較(在其他條件相同的情況下)。該等條件包含至少存在ErbB-3配體。存在配體量較佳地係誘導ErbB-2及ErbB-3陽性細胞系的半最大生長的量。此測試的ErbB-2及ErbB-3陽性細胞系較佳地係MCF-7細胞系(ATCC® HTB-22™)、SKBR3細胞系(ATCC® HTB-30™)細胞、JIMT 1細胞系(DSMZ ACC 589)、或NCI-87細胞系(ATCC® CRL-5822™)。用於判定ErbB-3配體誘導之受體功能的測試及/或配體較佳地係用於ErbB-3配體誘導之生長減少的測試，如實例中所指明。

【0141】ErbB-2蛋白含有數個域(參見參考Landgraf, R Breast Cancer Res.2007; 9(1): 202-中之圖1)。胞外域係稱為域I至IV。結合至本文所述抗體之抗原結合部位之各別域的位置已經定位。具有結合ErbB-2之域I或域IV(第一抗原結合部位)的抗原結合部位(第一抗原結合部位)之雙特異性抗體，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區在與各種輕鏈組合時維持對ErbB-2的顯著結合特異性與親和

力。具有結合ErbB-2之域I或域IV(第一抗原結合部位)的抗原結合部位(第一抗原結合部位)及針對ErbB-3之抗原結合部位(第二抗原結合部位)之雙特異性抗體係更有效降低ErbB-3的配體誘導之受體功能，其係當相較於包含結合至ErbB-2之另一個胞外域的抗原結合部位(第一抗原結合部位)之雙特異性抗體時。較佳的是，一種雙特異性抗體，其包含結合ErbB-2的抗原結合部位(第一抗原結合部位)，其中該抗原結合部位結合至ErbB-2之域I或域IV。較佳的是，抗原結合部位結合至ErbB-2之域IV。較佳抗體包含結合ErbB-2之域I的第一抗原結合部位及結合ErbB-3之域III的第二抗原結合部位。

【0142】 在一個較佳實施例中，抗體包含結合下列的抗原結合部位：ErbB-2之域I中之至少一個胺基酸，其係選自由T144、T164、R166、P172、G179、S180、及R181所組成之群組；及表面暴露胺基酸殘基，其係位於離T144、T164、R166、P172、G179、S180、或R181約5個胺基酸位置內。

【0143】 在一個較佳實施例中，抗體較佳地包含結合下列的抗原結合部位：ErbB-3之域III中之至少一個胺基酸，其係選自由R426所組成之群組；及表面暴露胺基酸殘基，其係位於自然ErbB-3蛋白中離R426 11.2 Å內。

【0144】 具有結合ErbB-2的抗原結合部位(第一抗原結合部位)且進一步包含ADCC之雙特異性抗體係更有效，其係相較於不具有顯著ADCC活性的其他ErbB-2結合抗體(特別是在體內)。因此，較佳的是一種展現ADCC的雙特異性抗體。已發現，其中第一抗原結合部位結合至ErbB-2之域IV的抗體具有內在ADCC活性。內在ADCC活性低的域I結合性ErbB-2結合抗體可經工程改造以增強ADCC活性，以Fc區結合至免疫效應細胞(諸如巨噬細胞、自然殺手細胞、B細胞、及嗜中性白血球)上之不同受體來介導抗體功能。一些此等受體(諸如CD16A (FcγRIIIA)及CD32A (FcγRIIA))活化細胞以建立對抗抗原的反應。其他受體(諸如CD32B)抑制免疫細胞的活化。將Fc區工程改造(透過引入胺基酸取代)，該Fc區以

更大選擇性結合至活化性受體，藉此可產生更能夠介導細胞毒性活性的抗體，該細胞毒性活性係抗癌Mab所欲的。

【0145】一種用於增強抗體的ADCC之技術係去岩藻醣基化(afucosylation)。(參見例如Junttila, T. T., K. Parsons, et al. (2010). 「Superior In vivo Efficacy of Afucosylated Trastuzumab in the Treatment of HER2-Amplified Breast Cancer.」 *Cancer Research* 70(11): 4481-4489)。因此，進一步提供一種如本文所揭示之雙特異性抗體，其經去岩藻醣基化。替代地，或額外地，可使用多項其他策略來達成ADCC增強，其例如包括醣基工程改造(glycoengineering)及突變誘發(mutagenesis)，以上皆尋求改善Fc與低親和力活化性FcγRIIIa的結合、及/或降低與低親和力抑制性FcγRIIb的結合。

【0146】存在數種體外方法，用於判定抗體或效應細胞在引發ADCC上的療效。其中有鉻-51 [Cr51]釋放檢定、鎔[Eu]釋放檢定、及硫-35 [S35]釋放檢定。通常，表現特定表面暴露抗原之經標示目標細胞系係與對該抗原具特異性的抗體一起培養。在洗滌之後，表現Fc受體CD16之效應細胞一般與抗體標示目標細胞共同培養。隨後，一般藉由胞內標記的釋放(例如利用閃爍計數器或分光光度法)，測量目標細胞溶解。

【0147】在較佳雙特異性抗體中，第二抗原結合部位對ErbB 3陽性細胞的親和力等於、或較佳地高於第一抗原結合部位對ErbB-2陽性細胞的親和力。第二抗原結合部位對ErbB-3陽性細胞的親和力(KD)較佳地係低於或等於2.0 nM，更佳地低於或等於1.5 nM，更佳地低於或等於1.39 nM，更佳地低於或等於0.99 nM。在一個較佳實施例中，第二抗原結合部位對SK BR 3細胞上ErbB-3的親和力係低於或等於2.0 nM，更佳地低於或等於1.5 nM，更佳地低於或等於1.39 nM，較佳地低於或等於0.99 nM。在一個實施例中，親和力係在1.39至0.59 nM之範圍內。在一個較佳實施例中，第二抗原結合部位對BT 474細胞上ErbB-3的親和力係低

於或等於2.0 nM，更佳地低於或等於1.5 nM，更佳地低於或等於1.0 nM，更佳地低於或等於0.5 nM，更佳地低於或等於0.31 nM，較佳地低於或等於0.23 nM。在一個實施例中，親和力係在0.31至0.15之範圍內。上述親和力較佳地係使用穩態細胞親和力測量來測量，其中使用經放射性標示抗體，將細胞培養於4°C下，然後測量結合細胞的放射性，如WO 2015/130173之實例中所述。

【0148】 第一抗原結合部位對ErbB-2陽性細胞的親和力(KD)較佳地係低於或等於5.0 nM，更佳地低於或等於4.5 nM，更佳地低於或等於3.9 nM。在一個較佳實施例中，第一抗原結合部位對SK BR 3細胞上ErbB-2的親和力係低於或等於5.0 nM，較佳地低於或等於4.5 nM，更佳地低於或等於4.0 nM，更佳地低於或等於3.5 nM，更佳地低於或等於3.0 nM，較佳地低於或等於2.3 nM。在一個實施例中，親和力係在3.0至1.6 nM之範圍內。在一個較佳實施例中，第一抗原結合部位對BT 474細胞上ErbB-2的親和力係低於或等於5.0 nM，較佳地低於或等於4.5 nM，更佳地低於或等於3.9 nM。在一個實施例中，親和力係在4.5至3.3之範圍內。上述親和力較佳地係使用穩態細胞親和力測量來測量，其中使用經放射性標示抗體，將細胞培養於4°C下，然後測量結合細胞的放射性，如WO 2015/130173之實例中所述。

【0149】 較佳的是，所揭示之方法中所使用的雙特異性抗體不會顯著影響心肌細胞(cardiomyocyte)的存活。心臟毒性(cardiotoxicity)係ErbB 2靶向療法的已知風險因子，而且當曲妥珠單抗與蒽環類藥物(anthracycline)配合使用，從而誘導心臟壓力(cardiac stress)時，併發症頻率增加。

【0150】 本文所揭示之雙特異性抗體較佳地係用於人類。因此，較佳抗體係人類或人源化抗體。人類對多肽的耐受性取決於許多不同層面。免疫力(為T細胞介導、B細胞介導、或其他者)係涵蓋人類對多肽的耐受性中所涵蓋變數之一者。雙特異性抗體之恆定區較佳地係人類恆定區。恆定區域可與天然發生的人類

抗體之恆定區含有一或多個、較佳地不多於10個、較佳地不多於5個胺基酸差異。較佳的是，恆定部分係完全衍生自天然發生的人類抗體。本文所生產的各種抗體係衍生自人類抗體可變域庫。因此，此等可變域係人類可變域。獨特的CDR區可衍生自人類，自另一種生物體合成或衍生。當可變區之胺基酸序列與天然發生的人類抗體之可變區(但非CDR區)之胺基酸序列相同時，則其視為人類可變區。抗體中之ErbB-2結合VH、ErbB-3結合VH、或輕鏈之可變區可與天然發生的人類抗體之可變區含有一或多個、較佳地不多於10個、較佳地不多於5個胺基酸差異(未計入CDR區之胺基酸序列的可能差異)。此類突變本質上亦發生於體細胞超突變的環境中。

【0151】 至少就重鏈可變區而言，抗體可衍生自各種動物物種。常見做法為人源化此類例如鼠類重鏈可變區。此可以各種方式達成，其中有CDR移植入人類重鏈可變區(其3D結構與鼠類重鏈可變區的3-D結構匹配)；鼠類重鏈可變區的去免疫化，其較佳地藉由自該鼠類重鏈可變區移除已知或疑似的T細胞表位或B細胞表位來進行。移除一般係藉由將表位中之一或多個胺基酸以另一個(一般為保守)胺基酸取代，使得表位之序列經修飾以使得其不再係T或B細胞表位。

【0152】 在人類中，此類去免疫化鼠類重鏈可變區的免疫原性較原始鼠類重鏈可變區為低。較佳的是，可變區或域係進一步人源化，諸如例如切接(veneered)。藉由使用切接技術，可將免疫系統容易遇到的外部殘基以人類殘基選擇性取代，以提供混成分子，該混成分子包含弱免疫原性或實質上無免疫原性切接表面。本發明所使用之動物較佳地係哺乳動物，更佳的是靈長動物，最佳的是人類。

【0153】 本文所揭示之雙特異性抗體較佳地包含人類抗體之恆定區。根據其重鏈恆定域的差異，將抗體分為五種類別或同型：IgG、IgA、IgM、IgD、及IgE。此等類別或同型包含以對應希臘字母命名的該等重鏈中之至少一者。較佳

的是，恆定區包含IgG恆定區，更佳的是IgG1恆定區，較佳的是突變IgG1恆定區。IgG1之恆定區中本質上會發生一些變異，諸如例如異型G1m1, 17、及G1m3，且/或在不改變所得抗體的免疫性質下允許如此。一般而言，恆定區中允許介於約1至10個胺基酸之間的插入、缺失、取代、或其組合。

【0154】 如本文所揭示之較佳雙特異性抗體包含：

- ErbB 2特異性重鏈可變區之至少CDR3序列(較佳的是至少CDR1、CDR2、及CDR3序列)、或至少重鏈可變區序列，該ErbB 2特異性重鏈可變區係選自由下列所組成之群組：MF2926、MF2930、MF1849；MF2973、MF3004、MF3958、MF2971、MF3025、MF2916、MF3991、MF3031、MF2889、MF2913、MF1847、MF3001、MF3003、及MF1898；或與所述重鏈可變區序列至多15個胺基酸(較佳地至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個胺基酸，更佳地至多1、2、3、4、或5個胺基酸)不同的重鏈可變區序列；及/或
- ErbB 3特異性重鏈可變區之至少CDR3序列(較佳的是至少CDR1、CDR2、及CDR3序列)、或至少重鏈可變區序列，該ErbB 3特異性重鏈可變區係選自由下列所組成之群組：MF3178；MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、及MF6074；或與所述重鏈可變區序列至多15個胺基酸(較佳地至多1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個胺基酸，更佳地至多1、2、3、4、或5個胺基酸)不同的重鏈可變區序列。

【0155】 CDR序列係例如為了最佳化目的而有所變化，較佳的是為了改善抗體的結合功效或穩定性。最佳化係例如藉由突變誘發程序來進行，然後所得抗體的穩定性及/或結合親和力較佳地經測試，且改善的ErbB 2或ErbB 3特異性CDR序列較佳地經選擇。所屬技術領域中具有通常知識者有充分能力產生包含

至少一個經改變CDR序列之抗體變體。例如，應用保守性胺基酸取代。保守性胺基酸取代之實例包括：一種疏水性殘基(諸如異白胺酸、纈胺酸、白胺酸、或甲硫胺酸)以另一種疏水性殘基取代；及一種極性殘基以另一種極性殘基取代，諸如精胺酸以離胺酸、麩胺酸以天冬胺酸、或麩醯胺酸以天冬醯胺酸取代。

【0156】較佳的抗體包含結合ErbB-2的可變域，其中該可變域之VH鏈包含下列之胺基酸序列：VH鏈MF2926；MF2930；MF1849；MF2973；MF3004；MF3958(係人源化MF2971)；MF2971；MF3025；MF2916；MF3991(係人源化MF3004)；MF3031；MF2889；MF2913；MF1847；MF3001、MF3003、或MF1898；或者包含下列之胺基酸序列：VH鏈MF2926；MF2930；MF1849；MF2973；MF3004；MF3958(係人源化MF2971)；MF2971；MF3025；MF2916；MF3991(係人源化MF3004)；MF3031；MF2889；MF2913；MF1847；MF3001、MF3003、或MF1898，其就上述VH鏈序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。結合ErbB-2的可變域之VH鏈較佳地包含下列之胺基酸序列：

- MF1849；或

- MF2971或其人源化版本，其中該人源化版本較佳地包含MF3958之胺基酸序列；或

- MF3004或其人源化版本，其中該人源化版本較佳地包含MF3991之胺基酸序列。

在一個實施例中，結合ErbB-2的可變域之VH鏈包含下列之胺基酸序列：VH鏈MF1849；或MF2971或其人源化版本，其中該人源化版本較佳地包含MF3958之胺基酸序列；或MF3004或其人源化版本，其中該人源化版本較佳地包含MF3991之胺基酸序列，其中所述VH序列就各別序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。在一較佳實施例中，結合ErbB-2的可變域之VH鏈

包含MF3958之胺基酸序列；或者包含MF3958之胺基酸序列，其就VH鏈序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。

【0157】 結合Erb-B3的可變域之VH鏈較佳地包含下列之胺基酸序列：VH鏈MF3178、MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073、或MF6074；或者包含下列之胺基酸序列：VH鏈MF3178、MF3176；MF3163；MF3099；MF3307；MF6055；MF6056；MF6057；MF6058；MF6059；MF6060；MF6061；MF6062；MF6063；MF6064；MF 6065；MF6066；MF6067；MF6068；MF6069；MF6070；MF6071；MF6072；MF6073或MF6074，其就VH鏈序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。結合Erb-B3的可變域之VH鏈較佳地包含MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065之胺基酸序列；或者包含MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065之胺基酸序列，其就各別VH鏈序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。在一較佳實施例中，結合ErbB-3的可變域之VH鏈包含MF3178之胺基酸序列；或者包含MF3178之胺基酸序列，其就VH鏈序列而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。較佳的是，上述胺基酸插入、缺失、及取代不存在於CDR3區中。上述胺基酸插入、缺失、及取代亦較佳地不存在於CDR1區及CDR2區中。上述胺基酸插入、缺失、及取代亦較佳地不存在於FR4區中。

【0158】較佳的是，抗體包含至少MF1849、MF2971、MF3958、MF3004、或MF3991之CDR1、CDR2、及CDR3序列，最佳的是至少MF3958之CDR1、CDR2、及CDR3序列。抗體較佳地包含至少MF3178、MF3176、MF3163、MF6058、MF6061、或MF6065之CDR1、CDR2、及CDR3序列，最佳的是至少MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列。

【0159】較佳的是，ErbB-2特異性重鏈可變區包含VH鏈MF3958之胺基酸序列，其就該VH而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合(較佳的是，其中該等插入、缺失、取代不在CDR1、CDR2、或CDR3中)。其等亦較佳地不存在於FR4區中。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0160】較佳的是，ErbB-3特異性重鏈可變區包含VH鏈MF3178之胺基酸序列，其就該VH而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。一或多個胺基酸插入、缺失、取代、或其組合較佳地不在VH鏈之CDR1、CDR2、及CDR3區中。其等亦較佳地不存在於FR4區中。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0161】較佳的是，ErbB-2特異性重鏈可變區包含VH鏈MF3991之胺基酸序列，其就該VH而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合(較佳的是，其中該等插入、缺失、取代不在CDR1、CDR2、或CDR3中)。其等亦較佳地不存在於FR4區中。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0162】較佳的是，ErbB-3特異性重鏈可變區包含VH鏈MF3178之胺基酸序列，其就該VH而言，具有至多15個(較佳的是1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10個，更佳的是至多1、2、3、4、或5個)胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。

一或多個胺基酸插入、缺失、取代、或其組合較佳地不在VH鏈之CDR1、CDR2、及CDR3區中。其等亦較佳地不存在於FR4區中。胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代。

【0163】較佳的是，抗體之第一抗原結合部位包含至少MF3958之CDR1、CDR2、及CDR3序列；或與MF3958之CDR1、CDR2、及CDR3序列至多三個、較佳地至多兩個、較佳地至多一個胺基酸不同的CDR1、CDR2、及CDR3序列，且其中第二抗原結合部位包含至少MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列；或與MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列至多三個、較佳地至多兩個、較佳地至多一個胺基酸不同的CDR1、CDR2、及CDR3序列。

【0164】較佳的是，雙特異性抗體包含：i)第一抗原結合部位，其包含含有MF3958之CDR1、CDR2、及CDR3序列的ErbB-2特異性重鏈可變區及輕鏈可變區；及ii)第二抗原結合部位，其包含含有MF3178之CDR1、CDR2、及CDR3序列的ErbB-3特異性重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0165】較佳的是，ErbB-2特異性重鏈可變區具有MF3958序列，且ErbB-3特異性重鏈可變區具有MF3178序列。此組合亦稱為PB4188抗體。較佳的是，PB4188抗體經去岩藻醣基化。

【0166】較佳的是，雙特異性抗體包含：「用於ErbB-2結合之重鏈(heavy chain for ErbB-2 binding)」，如序列表第4部分所示；及「用於ErbB-3結合之重鏈(heavy chain for ErbB-3 binding)」，如序列表第4部分所示。

【0167】較佳的是，雙特異性抗體之抗原結合部位包含如本文中所定義之共同輕鏈，較佳的是生殖系共同輕鏈，較佳的是重排人類生殖系κ輕鏈IgVκ1-39*01/IGJκ1*01或其片段或功能性衍生物(根據IMGT資料庫全球網站(imgt.org)的命名法)。使用了用語重排人類生殖系κ輕鏈IgVκ1-39*01/IGJκ1*01、IGKV1-39/IGKJ1、huVκ1-39輕鏈、或縮寫的huVκ1-39。輕鏈可具有1、2、3、4、或5個

胺基酸插入、缺失、取代、或其組合。所述1、2、3、4、或5個胺基酸取代較佳地係保守性胺基酸取代，插入、缺失、取代、或其組合較佳地不在VL鏈之CDR3區中，較佳地不在VL鏈之CDR1、CDR2、或CDR3區或FR4區中。較佳的是，第一抗原結合部位及第二抗原結合部位包含相同輕鏈可變區(確切而言，為共同輕鏈)。較佳的是，輕鏈可變區包含具有序列(RASQSISSYLN)之CDR1、具有序列(AASSLQS)之CDR2、及具有序列(QQSYSTPPT)之CDR3。較佳的是，輕鏈可變區包含圖1所示之共同輕鏈序列。

【0168】 各種方法可用於生產雙特異性抗體，其係論述於WO 2015/130173中。一種方法涉及在細胞中表現兩種不同重鏈及兩種不同輕鏈，以及收集由該細胞所生產之抗體。以此方式生產之抗體一般將含有具有重鏈與輕鏈之不同組合之抗體集合，其中一些係所欲雙特異性抗體。隨後，可自集合將雙特異性抗體純化。

【0169】 由細胞生產之雙特異性抗體對其他抗體的比可以各種方式增加。較佳的是，不表現兩種不同輕鏈，而是表現兩種基本上相同的輕鏈於細胞中，以增加該比。此概念在所屬技術領域中亦稱為「共同輕鏈」方法。當基本上相同的輕鏈與兩種不同重鏈一起作用，而允許形成具有不同抗原結合部位之可變域及伴隨不同結合性質時，在相對於表現兩種不同輕鏈下，顯著改善了由細胞生產之雙特異性抗體對其他抗體的比。可刺激兩種不同重鏈彼此配對，以在相對於兩種相同重鏈的配對下，進一步改善由細胞生產之雙特異性抗體所占的比。所屬技術領域描述各種方式，可達成重鏈的此類異二聚化。較佳方法係描述於PCT申請案第PCT/NL2013/050294號(WO 2013/157954 A1)，其係以引用方式併入本文中。揭示了用於自單一細胞生產雙特異性抗體之方法及手段，藉此提供在相對於形成單特異性抗體下有利於形成雙特異性抗體的手段。

【0170】 為了清楚起見，本文以相同或不同實施例之部分，描述簡要說明

特徵；然而，將理解的是，本發明之範疇可包括具有所述特徵之全部或一些之組合之實施例。

實例

【0171】 如本文中所使用之「MFXXXX」(其中X獨立地係數字0至9)係指Fab，其包含可變域，其中VH具有由圖3或圖4所示4位數識別的胺基酸序列。除非另有指示，可變域之輕鏈可變區一般具有圖1a的序列。實例中的輕鏈具有如圖1b所示之序列。「MFXXXX VH」係指4位數識別的VH之胺基酸序列。MF進一步包含：輕鏈之恆定區；及重鏈之恆定區，其通常與輕鏈之恆定區交互作用。重鏈之VH/可變區有所不同且一般亦為CH3區，其中該等重鏈中之一者具有其CH3域之KK突變，而另一者具有其CH3域之互補DE突變(參見參考PCT/NL2013/050294(以WO2013/157954公開)、及圖2d及圖2e)。在實例中的雙特異性抗體具有：Fc尾，其具有KK/DE CH3異二聚化域、如圖2所指示之CH2域及CH1域；如圖1a所指示之共同輕鏈；及如MF數字所指明之VH。

實例1：

在實體腫瘤患者中，以雙特異性抗體MF3958 x MF3178(靶向HER2及HER3的全長IgG1雙特異性抗體)進行的第I/II期研究

研究期間：

【0172】 針對研究之劑量增加部分(第1部分)，招募28名患者。研究之第2部分係劑量擴增期。第2部分的總期間係大約25至32個月；然而，實際期間受到數個變數的影響，例如整體對象招募率。

患者人數：

【0173】 在第1部分中收案二十八(28)名患者。就第2部分而言，可收案至少20名可評估患者(且至多大約40名)於有侵襲性黏液性腺癌或記錄有NRG1融合之晚期/轉移性非小細胞肺癌的組中；(NSCLC)。

【0174】 因疾病進展以外的原因而未完成至少兩個研究治療週期的患者無法評估療效且於各別組中被置換。

【0175】 此實例描述研究之第2部分。

研究目的：

第I部分

目的	
主要：	
• 判定MF3958 x MF3178的MTD及/或MRD。	• 評估不良事件(adverse event, AE)及劑量限制性毒性(dose limiting toxicity, DLT)。
次要：	
• 為了表徵MF3958 x MF3178的安全性及耐受性。	• AE/嚴重不良事件(serious adverse event, SAE)的頻率及性質。
• MF3958 x MF3178的PK曲線。	• 評估PK變數，其包括總暴露、最大濃度(C _{max})清除率、分布體積(V)、穩態分布體積(V _{ss})、半衰期(t _{1/2})、AUC _{0-t} (自時間零至時間t的濃度對時間曲線下面積)、AUC _{0-∞} (濃度對時間曲線下面積)、t _{max} (達到最大濃度的所經時間)。
• MF3958 x MF3178的免疫原性。	• 針對MF3958 x MF3178的抗藥物抗體的發生率及血清效價。
• 評估抗腫瘤反應及CBR。	• 依RECIST v1.1判定下列而評估的抗腫瘤活性及臨床益處：客觀整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、無進展存活期(PFS)、及存活期；CBR係定義為觀察到完全反應(complete response, CR)或部分反應(partial response, PR)或疾病穩定(stable disease, SD)的患者比例(其中SD持續時間係至少12週)。
探索性(包括可選的評估)：	
• 存在生物標記及對MF3958 x MF3178的藥效動力學(pharmacodynamic, PD)反應。	• 評估庫存及/或新鮮腫瘤活檢材料及血液中之相關腫瘤生物標記及MF3958 x MF3178活性的標記。評估下列候選生物標記： ○ HER2、HER3、pHER2、pHER3、及 heregulin； ○ KRAS、NRAS、PIK3CA、BRAF突變狀態(僅轉移性結腸直腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者)； ○ 循環腫瘤去氧核糖核酸(DNA)及與HER2/HER3信號傳導相關的基因中之突變； ○ MAPK及AKT信號傳導路徑中的磷酸化分子。

第2部分

目的	
主要(安全性)：	
• 為了表徵MF3958 x MF3178的安全性及耐受性。	• AE的頻率及性質。

主要(療效)：	
• 為了探索MF3958 x MF3178的抗腫瘤活性與疾病相關生物標記之間的關係	按當地研究主持人評估的依RECIST 1.1之整體反應率(ORR)、DOR、CBR(定義為觀察到CR或PR，或者SD持續至少12週時間的患者比例)。探索抗腫瘤活性與生物標記(包括HER2、HER3、及heregulin表現)之間的關係，以及血清生物標記諸如CA-125(卵巢、子宮內膜)及CA-19-9(胃)
次要：	
• MF3958 x MF3178的PK曲線。	• 評估PK變數，其包括總暴露、C _{max} 、V、V _{ss} 、t _{1/2} 、AUC _{0-t} 、AUC _{0-∞} 、t _{max} 。
• MF3958 x MF3178的免疫原性。	• 族群PK分析
• 評估PFS及整體存活期、反應持續時間	• 針對MF3958 x MF3178的抗藥物抗體的發生率及血清效價。
探索性(包括可選的評估)：	
• 較佳地在新鮮腫瘤樣本/活檢材料或庫存及血液中，評估其他相關腫瘤生物標記及MF3958 x MF3178活性的標記。	• 若有足夠樣本可用，評估下列候選生物標記： 腫瘤樣本 ○ pHER2、pHER3、HER2:HER3二聚化； ○ heregulin以及(取決於可用性)包括與HER2及HER3相關者的癌症基因中之突變 ○ MAPK及AKT信號傳導路徑中的磷酸化分子。 ○ heregulin基因融合 血液 ○ Fcγ受體多型性 ○ 循環腫瘤DNA以及包括與HER2/HER3信號傳導相關者的癌症基因突變分析； ○ 循環腫瘤細胞及HER2狀態

研究設計：

【0176】 此係第I/II期開放標籤、多中心、多國、劑量增加、單組分配研究，旨在評估MF3958 x MF3178的安全性、耐受性、PK、PD、免疫原性、及抗腫瘤活性。

【0177】 該研究設計成2個部分：

第1部分

【0178】 研究之第1部分包括對下列九種劑量進行的研究：40 mg、80 mg、160 mg(在有1名患者的群組中)及240 mg、360 mg、480 mg、600 mg、750 mg、及900 mg(在有3名患者的群組中)。最初在3週治療週期之第1天，以大約60分鐘時間給予MF3958 x MF3178。在第1部分期間，將輸注持續時間延長至2小時，可選擇將其增加至多4小時，以減緩輸注相關反應(infusion-related reaction, IRR)。

【0179】 在任何劑量水平下，皆未經歷劑量限制性毒性(DLT)。在600 mg及750 mg群組之各者中對三名額外患者給藥，以具備足夠PK資訊。

【0180】 由於在900 mg之劑量水平下未達到MTD，MF3958 x MF3178-CL01的數據審查委員會(Data Review Committee, DRC)決定指派750 mg之劑量水平作為研究的RP2D，其係基於累積安全性、可用PK數據、及PK模擬。

第2部分

【0181】 第2部分包括在所選患者族群之擴增組中，進一步表徵所選劑量水平的MF3958 x MF3178的安全性及耐受性，以及評估CBR，該CBR定義為具有CR、PR或持久SD(持續時間為至少12週的SD)的患者比例。

【0182】 在新招募患者中，對採4週週期的每週一次劑量方案進行評估，其由下列所組成：每週一次400 mg之均一劑量，其用於前2個週期；以及800 mg負載劑量，其用於初始投予。自週期3起，MF3958 x MF3178係以每週一次400 mg劑量給予3週，接著1週停用。投予規定的預先藥物以減緩IRR。然而，皮質類固醇僅規定於週期1之第1天的負載劑量前使用，且應僅依據研究主持人之裁量而於後續輸注中使用以管理IRR。

【0183】 在前5名治療患者已完成至少2個治療週期後的導入(run-in)期間，審查每週時程的安全性。DRC審查所有安全性資料，其著重於3至4級毒性的發生率、IRR的發生率與嚴重性，以及遵循性。若DRC審查作出的結論是毒性係不可

接受的，則研究委託者(sponsor)繼續進行3週週期劑量方案之患者收案，直到每個群組收案足夠患者數量為止。

【0184】 第2部分中不允許患者自身(within-patient)的劑量增加。

【0185】 研究之第2部分中欲評估的受關注患者族群係：

- 記錄有NRG1融合之NSCLC

【0186】 各組(C至F)可收案至少20名且至多大約40名患者，其包括每個群組至少10名接受每週一次建議劑量治療的患者。先前結案的群組可重開。

治療期間

【0187】 研究之第1部分及第2部分兩者中的患者皆可持續進行治療，直到發生疾病進展、死亡、無法接受的毒性、或因任何其他原因而停止治療為止。

數據審查委員會(DRC)：

【0188】 由DRC開會審查所有可用安全性數據及PK數據，作出第1部分中的所有劑量增加決定。DRC參與者包括研究主持人(或其代表)、研究委託者的醫務主管、研究醫療監督員、研究藥物警戒醫師、研究專案經理、研究統計員、及視需要的受邀專家(諸如臨床藥理學專家)。

【0189】 在第2部分中，DRC對完成針對每週一次劑量的安全性導入期後的數據進行審查，此後對所有後續患者擴增每週一次劑量。

研究評估：

【0190】 研究係由下列所組成：分子預篩選評估至多4週(28天)篩選期、接著連續治療週期，直到因任何原因而退出或終止治療為止。治療週期期間如下：針對第2部分中接受初始建議劑量治療的患者，為期3週(21天)；及針對第2部分中接受每週一次建議劑量治療的患者，為期4週(28天)。所有患者應在治療停止後1週內參加治療結束訪視，並在治療結束或中止治療後30天參加最終研究訪視。

【0191】在完成最終研究訪視時尚未發生進展或撤回同意的患者經過每3個月一次的追蹤，並持續至多(大約)2年，以確認其疾病進展及/或存活狀態，直到開始進行其下一次抗癌治療為止。

【0192】如果對試驗期間安全性數據與可用PK、PD、及抗腫瘤活性數據持續進行的評估意味著，替代給藥頻率應進行評估，或者其他患者族群應經過評估(在第2部分中)，此等修改係於開始此等評估前闡明於規程修正中。

分子預篩選及篩選：

【0193】分子預篩選係在當地合格實驗室進行，以進行針對NRG1融合的分篩選。為了起始預篩選，患者必須符合下列其中一項標準：

- 有IMA的組織學診斷，且無EGFR/ALK變化存在記錄。注意：尚未進行針對NRG1融合的預篩選測試的IMA患者可進入試驗。
- 或
- 病理檢查無法進行IMA診斷，但是研究主持人基於症狀、成像特徵(例如局部實質化、多個雙側結節或實質化)、不抽菸者，以及無EGFR/ALK變化存在記錄而懷疑有IMA。

【0194】在提交新鮮或庫存腫瘤組織以進行判定NRG1融合狀態的分析之前，必須先由經識別為可能參與研究的NSCLC患者簽署分子預篩選知情同意書(Informed Consent Form, ICF)。在週期1第1天前至多最長一年，可於自然疾病史的任何時間(例如於診斷時、第一線療法期間、進展時等)進行測試。需要新鮮腫瘤樣本(福馬林固定石蠟包埋(formalin-fixed paraffin-embedded)；FFPE)或不超過1年的庫存腫瘤樣本，來評估NRG1融合是否存在。樣本應提交給當地合格實驗室來進行NRG1融合狀態的分子剖析(PCR、次世代定序[DNA或RNA]或FISH)測試。接著，若局部NRG1融合結果呈陽性的患者願意且能夠進入主要研究，則其等有資格簽署主要研究ICF。

主要知情同意書

【0195】 在進行任何篩選程序或評估之前，所有患者皆必須簽署主要研究ICF。除了必須在週期1第1天前7天內進行的血清驗孕以外，篩選評估係在週期1第1天前4週內進行。為了篩選考量，要求使用來自新鮮或庫存組織之基線規定腫瘤樣本(較佳的是團塊(block))。研究委託者指示以新鮮組織為優先。庫存是可接受的，而且應該已在自篩選的2年內取得，除了必須在1年內取得的NSCLC以外。應注意的是，對於NSCLC患者而言，即使提供了預篩選活檢樣本用於NRG1的當地預篩選測試，仍需要基線活檢來進行篩選。在完成所有所需篩選評估並確認所有資格標準後，患者可在週期1第1天開始用藥。

安全性評估

【0196】 在基線時記錄併發疾病；在整個研究參與期間，監測AE與併用療法。安全性評估包括審查美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態、身體檢查(包括身高及體重)、生命徵象、及心電圖(ECG)。亦在篩選時、週期4結束(或週期5第1天)、研究結束訪視時，並在視臨床指示的研究期間任何時間，進行左心室射出分率(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)的心臟功能測試。實驗室評估包括臨床化學、血液學、凝血測試、尿分析、及驗孕。應注意的是，細胞介素組分析係執行至2017年8月01日為止。

【0197】 在所有MF3958 x MF3178投予日，患者必須自結束輸注時間起至少60分鐘留在診間(當有PK樣本需要時，則更久)，以進行觀察及重複生命徵象，然後才能離開診間。應視臨床指示，進行進一步的額外安全性評估，且若需要，應基於研究主持人的判斷，增加持續待在診間的時間。

免疫原性評估

【0198】 在週期1、2、3、4之各者的第1天給藥前，接著在之後的每四個週期(週期8、12、16等)，並在治療結束訪視及最終研究訪視(窗口為MF3958 x

MF3178投予前-3天)，測量抗MF3958 x MF3178抗體之血清效價。

藥物動力學評估

【0199】 第1部分及第2部分初始建議劑量時程：在週期1，於第1天給藥前，於輸注結束(end of infusion, EOI)時，於EOI後1、2、4、8、24小時，接著在第4天(或第3天)、第8天、及第15天，收集血液樣本以進行PK分析。在週期2至4，僅收集給藥前及EOI血液樣本。

【0200】 第2部分每週一次建議劑量時程：在週期1，於第1天給藥前、EOI，EOI後2、4、24小時，接著第8天及第15天給藥前、及第22天給藥前及EOI，收集血液樣本以進行PK分析。在週期2至3，於第15天收集給藥前及EOI血液樣本。在週期4，於第1天給藥前，以及第15天給藥前及EOI，收集血液樣本。其後每2個週期(週期6、8、10等)，於第15天收集給藥前血液樣本。

腫瘤評估

【0201】 腫瘤評估係按當地研究主持人根據RECIST第1.1版來評估。在下列時間獲得成像：篩選時；及每2個治療週期結束時，針對接受3週週期方案的患者；及每6週，針對接受4週週期方案的患者。

生物標記與藥效動力學評估

【0202】 視庫存或現有腫瘤組織可用性、對進一步腫瘤樣本的同意、及對特異性生物標記測試的同意而定，以庫存及/或新鮮腫瘤樣本材料及/或血液(液態活檢)進行一系列生物標記及藥效動力學測試。

【0203】 若有足夠樣本可用，評估下列候選生物標記：

- HER2、HER3、HER2:HER3二聚化、磷酸化HER2 (pHER2)及HER3 (pHER3)、及heregulin；
- 使用循環血漿腫瘤DNA (ctDNA)及腫瘤樣本DNA(取決於可用性)來檢查包括與HER2及HER3信號傳導相關者的癌症基因中之突變

- MAPK及AKT信號傳導路徑中的磷酸化分子；
- Fc γ 受體多型性；
- 針對HER2的循環腫瘤細胞；
- heregulin基因融合

【0204】 不包括生殖系DNA評估(例外的是用於Fc γ 受體多型性)。

【0205】 在基線時，要求患者提供規定腫瘤樣本組織(較佳的是團塊)，其可來自新鮮或庫存組織。研究委託者指示以新鮮組織為優先。庫存是可接受的，而且應該已在自篩選的2年內取得，除了必須在1年內取得的NSCLC以外。此外，可選地要求患者在週期4結束時，以及可選地在治療結束訪視時，提供腫瘤樣本/活檢。

【0206】 亦在此等時間點取得血液樣本，以達成液態活檢測試的目的。

資格標準：

【0207】 該研究收案患有NSCLC之患者。

第2部分的通常入選標準

1. 年齡18歲或更年長；
2. 至少一個根據RECIST v1.1的可測量病灶；
3. ECOG 0或1之體能狀態；
4. 評估至少12週的預期壽命；
5. 因先前抗癌療法而發生的毒性緩解至 $\leq$ 1級(如NCI CTCAE v4.03所定義)，例外的是禿髮、評估為非臨床顯著的淋巴球減少症、2級感覺神經毒性；
6. 最後接受的放射療法與第一個MF3958 x MF3178給藥排定日之間有至少4週間隔(例外的是用於疼痛緩解的至多1x8 Gy)；
7. 自重大手術完全復原(穩定且 $<$ 2級的可接受毒性)；
8. 篩選時實驗室值：

- a. 沒有群落刺激因子支持下，絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1.5 \times 10^9$ 個/L；
 - b. 血小板 $\geq 100 \times 10^9$ 個/L；
 - c. 血紅素 ≥ 9 g/dL或 ≥ 2.2 mmol/L(非輸血依賴型)；
 - d. 總膽紅素 < 1.5 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN)(除非是因為捷倍耳氏症候群(Gilbert's syndrome))；
 - e. AST (SGOT) $\leq 2.5 \times$ ULN；ALT (SGPT) $\leq 2.5 \times$ ULN；針對有肝轉移的晚期實體腫瘤患者，為 $\leq 5 \times$ ULN；確認骨轉移的患者允許在ALP $> 5 \times$ ULN的單獨上升時參與研究；
 - f. 血清肌酸酐 $\leq 1.5 \times$ ULN；或估計腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)為 > 50 mL/min，基於Cockcroft-Gault公式；
 - g. 凝血功能(INR及aPTT ≤ 1.5 ULN，除非使用治療性抗凝血劑)
 - h. 尿蛋白 $\leq 2+$ (如試紙所測量)或 ≤ 100 mg/24小時尿液；
9. 能夠在基線時提供來自新鮮(較佳)或庫存組織之規定腫瘤活檢樣本(FFPE)(較佳的是團塊)。庫存組織必須在篩選前2年內收集，除了必須在1年內取得的NSCLC以外。
 10. 具有生育能力(定義為 ≤ 50 歲女性，或進入研究前 ≤ 12 個月的停經史)的女性在篩選期間以及週期1第1天的7天內所取得驗孕結果呈陰性(由尿液或血液人類絨毛膜促性腺素(human chorionic gonadotropin, hCG)測試所定義)；
 11. 有性生活且具有生育能力的男性及女性患者必須同意在整個研究期間以及最終投予MF3958 x MF3178後6個月期間，使用有效的生育控制方法(例如，使用殺精劑的屏障方法、口服或腸胃外避孕藥、及/或子宮內裝置)。應注意的是，女性患者的不孕必須以該等患者的醫療記錄來確認，且其定義為下列中任一者：手術子宮切除與雙側卵巢切除、雙側輸卵管結紮、自然停經且上次月經為 > 1 年前；輻射誘導卵巢切除且上次月經為

>1年前；化療誘導停經且自上次月經以來有1年間隔；

12. 能夠在任何研究特有篩選程序之前給予書面知情同意，並了解該患者可於任何時間撤回該同意而不受損害；
13. 能夠了解所規定的規程要求及可選的規程要求，願意並能夠遵循研究規程程序，且已經簽署了主要知情同意文件。針對任何可選的活檢取樣(組織及/或血液)及長期樣本儲存，需要進行額外的同意；
14. 轉移性癌症患者，其在接受過用所有已知可帶來臨床益處的可用療法進行的治療後，有疾病進展。
15. 無法切除的或轉移性NSCLC符合下列條件中之一者：

- 經活檢證實之侵襲性黏液性腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma, IMA)。注意：尚未進行針對NRG1融合的預篩選測試的IMA患者可進入試驗。

或

- NSCLC記錄有NRG1融合，其係在當地合格實驗室中藉由下列來判定：在EGFR/ALK基因沒有已知驅動突變或融合的患者中進行分子剖析，其使用諸如PCR、次世代定序[DNA或RNA]或FISH之方法。

16. 在局部晚期或轉移性狀態下進行至少一線標準療法，經研究主持人評估，而記錄有疾病進展。

統計分析：

第1部分及第2部分

【0208】 對第2部分各組的抗腫瘤變數及臨床益處變數，進行描述性彙總。適當時，以自基線的絕對及相對變化來呈現變數。以百分比及頻率列表，來呈現類別數據。

【0209】 適當時，可將來自下列的數據進行組合彙總及單獨彙總：在第1部

分期間接受經識別為MTD或MRD的患者；及在第2部分中接受相同劑量者。

【0210】 將嚴重AE及非嚴重AE的頻率及性質，以絕對頻率及相對頻率來評估，並根據MedDRA醫學字典來編碼。

第1部分

【0211】 資料評估本質上具描述性。患者人口統計學、疾病特性、以及藥物動力學及藥效動力學變數係以各劑量水平來彙總。DLT的頻率及性質亦以各劑量水平來彙總。

第2部分

【0212】 在第2部分中每個群組N=20的情況下，至少0.38的具臨床意義之所觀察相關係數可與零區別(採95%信賴)；較低、不具臨床意義之所觀察相關會無法與零區別。因此，將第2部分中每個群組20名對象視為足以探索MF3958 x MF3178的抗腫瘤活性與疾病相關生物標記之間的關係。

【0213】 在出現臨床活性徵象的事件中，可招募額外患者(至多總計大約40名)。對於40位患者，可評估例如10%至50%的真實臨床反應率，其中合理精確度大約為±5%至±8%。

【0214】 針對第1部分中各群組，並針對第2部分中各腫瘤群組，彙總PK參數。除了中位數、範圍、SD、及%CV以外，提供算術平均值及幾何平均值。根據梯形公式(trapezoid rule)，計算AUC。針對各組，將血清濃度相對於時間的曲線作圖。

實例2

【0215】 患者(先前用阿法替尼治療後癌症發生進展)接受用HER2-HER3雙特異性抗體的治療

【0216】 一名診斷出NSCLC的38歲女性，在組織學上具有侵襲性黏液性腺癌，其接受了MF3958 x MF3178治療。此研究顯示MF3958 x MF3178使腫瘤在大

小或病灶上穩定化。該治療預防進一步腫瘤生長

腫瘤分子剖析：

【0217】 自肺獲得的腫瘤組織分析顯示SDC4-NRG1融合。此外，腫瘤基因體顯示EGFR、KRAS、EGFR、cKIT-BRCA1-2、MET、ROS、RET、ALK中不存在突變。

【0218】 使用Oncomine進行分析，Oncomine係針對癌症研究設計的標靶DNA定序方法，且允許分析多種生物標記，包括融合、插入/缺失、單一核苷酸變體、及拷貝數變異。藉由RNA seq及錨定多重PCR (Archer)驗證結果。

先前治療：

【0219】 自4個月期間，患者接受用順鉑、卡鉑、培美曲塞的輔助治療。在5至6個月內，患者肺中呈現雙側復發。隨後，患者接受大約11個月的阿法替尼治療，直到偵測到癌症的新進展為止。患者在停止阿法替尼治療後兩個月內，進入研究。

研究進入時的臨床狀態：

【0220】 進入研究時，此患者肺與胸膜中表現具有轉移性腫瘤延伸的NSCLC。

【0221】 患者呈現大致上良好的病況(體能狀態(ECOG)為1)。體能狀態的ECOG量表描述患者在其自行照護能力、日常活動、及體能上的功能水平。1之ECOG分數反映了患者進行激烈體能活動受限，但可走動，且能夠進行輕度或久坐性質的工作。

雙特異性抗體MF3958 x MF3178的治療：

【0222】 以每週一次方案，給予雙特異性抗體MF3958 x MF3178治療。第一劑係以預先藥物投予。在為期8個月的研究期間，總共投予8個週期。

【0223】 採4週週期的每週一次劑量方案由下列所組成：每週一次400 mg之

均一劑量，其用於前2個週期；以及800 mg負載劑量，其用於初始投予。自週期3起，MF3958 x MF3178係以每週一次400 mg劑量給予3週，接著1週停用。投予規定的預先藥物以減緩IRR。然而，皮質類固醇僅規定於週期1之第1天的負載劑量前使用，且應僅依據研究主持人之裁量而於後續輸注中使用以管理IRR。

安全性：

【0224】 患者未經歷任何重度研究藥物相關毒性事件。

療效：

該疾病係使用CT掃描就肺中可測量疾病來進行評估。依RECIST v1.1判定下列而評估的抗腫瘤活性及臨床益處：客觀整體反應率(ORR)、反應持續時間(DOR)、無進展存活期(PFS)、及存活期。四次腫瘤評估的報告為疾病穩定(RECIST v1.1)。研究顯示MF3958 x MF3178使腫瘤在大小或病灶上穩定化。該治療預防進一步腫瘤生長

實例3

【0225】 具有NRG1融合的患者在化療與阿法替尼後以HER2-HER3雙特異性抗體進行的治療。

【0226】 替代地，實例2之給藥方案中的藥物可以每兩週一次給藥時程提供如下：

每兩週一次時程由下列所組成：750 mg的MF3958 x MF3178，其以四小時期間，用於第一次輸注；接著以兩小時期間，用於4週週期中每隔一週一次的各後續輸注。此外，包括預先藥物以管理輸注相關反應(IRR)，預先藥物係由解熱劑及抗組織胺所組成，以用於所有輸注。在週期1第1天劑量之前，包括皮質類固醇；其後，其等係根據研究主持人之裁量投予，以管理IRR。

實例4

【0227】 具有NRG1融合的患者在化療與阿法替尼後以HER2-HER3雙特異

性抗體進行的治療。

【0228】 替代地，實例3之給藥方案中的藥物可以每三週一次給藥時程提供如下：

每三週一次時程由下列所組成：750 mg的MF3958 x MF3178，其以四小時期間，用於第一次輸注；接著以兩小時期間，用於4週週期中每隔一週一次的各後續輸注。此外，包括預先藥物以管理輸注相關反應(IRR)，預先藥物係由解熱劑及抗組織胺所組成，以用於所有輸注。在週期1第1天劑量之前，包括皮質類固醇；其後，其等係根據研究主持人之裁量投予，以管理IRR。

序列表

<110> 荷蘭商美勒斯公司(MERUS N.V.)

<120> 用於治療患有HER2及HER3陽性癌症之對象的手段及方法

<140> TW 109136884

<141> 2020-10-23

<150> NL 2024097

<151> 2019-10-24

<160> 170

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈CDR1

<400> 1

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈CDR2

<400> 2

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR3

<400> 3

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR

<400> 4

Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈CDR

<400> 5

Ala Ala Ser
1

<210> 6
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同輕鏈

<400> 6

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

<210> 7
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 共同輕鏈

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(321)

<400> 7															
gac atc cag atg acc cag tct cca tcc tcc ctg tct gca tct gta gga															48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly															
1	5				10					15					
gac aga gtc acc atc act tgc cgg gca agt cag agc att agc agc tac															96
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr															
	20				25					30					
tta aat tgg tat cag cag aaa cca ggg aaa gcc cct aag ctc ctg atc															144
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile															
	35				40					45					
tat gct gca tcc agt ttg caa agt ggg gtc cca tca agg ttc agt ggc															192
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly															
	50				55					60					
agt gga tct ggg aca gat ttc act ctc acc atc agc agt ctg caa cct															240
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro															
65	70				75					80					
gaa gat ttt gca act tac tac tgt caa cag agt tac agt acc cct cca															288
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro															
	85				90					95					
acg ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa															321
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys															
	100				105										

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 9

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IGKV1-39/jk5共同輕鏈

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(324)

<400> 9

cga act gtg gct gca cca tct gtc ttc atc ttc ccg cca tct gat gag 48
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1	5	10	15	
cag ttg aaa tct gga act gcc tct gtt gtg tgc ctg ctg aat aac ttc				96
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe				
20	25	30		
tat ccc aga gag gcc aaa gta cag tgg aag gtg gat aac gcc ctc caa				144
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln				
35	40	45		
tcg ggt aac tcc cag gag agt gtc aca gag cag gac agc aag gac agc				192
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser				
50	55	60		
acc tac agc ctc agc agc acc ctg acg ctg agc aaa gca gac tac gag				240
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu				
65	70	75	80	
aaa cac aaa gtc tac gcc tgc gaa gtc acc cat cag ggc ctg agc tcg				288
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser				
85	90	95		
ccc gtc aca aag agc ttc aac agg gga gag tgt tag				324
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys				
100	105			

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 10

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu				
1	5	10	15	
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe				
20	25	30		
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln				
35	40	45		
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser				

50

55

60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu

65707580

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

859095

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

100105

<210> 11
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 含有變異L351K及T366K之CH3域

<400> 11

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

151015

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr

202530

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

354045

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65707580

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 12
<211> 95
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> V區IGKV1-39A

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> 13
<211> 294
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈CH1

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(294)

<400>	13	
gct agc acc aag ggc cca tcg gtc ttc ccc ctg gca ccc tcc tcc aag		48
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
1 5 10 15		
agc acc tct ggg ggc aca gcg gcc ctg ggc tgc ctg gtc aag gac tac		96
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20 25 30		
ttc ccc gaa ccg gtg acg gtg tcg tgg aac tca ggc gcc ctg acc agc		144
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35 40 45		
ggc gtg cac acc ttc ccg gct gtc cta cag tcc tca gga ctc tac tcc		192
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50 55 60		
ctc agc agc gtc gtg acc gtg ccc tcc agc agc ttg ggc acc cag acc		240
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65 70 75 80		
tac atc tgc aac gtg aat cac aag ccc agc aac acc aag gtg gac aag		288
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85 90 95		
aga gtt		294
Arg Val		

- <210> 14
- <211> 98
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 合成建構體

<400>	14	
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys		
1 5 10 15		
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr		
20 25 30		
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35 40 45		

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val

<210> 15
<211> 45
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈鉸鏈

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(45)

<400> 15 45
gag ccc aaa tct tgt gac aaa act cac aca tgc cca ccg tgc cca
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 16
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成建構體

<400> 16

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 17
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> IgG重鏈CH2

<220>
<221> CDS
<222> (1)..(330)

<400> 17	
gca cct gaa ctc ctg ggg gga ccg tca gtc ttc ctc ttc ccc cca aaa	48
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys	
1 5 10 15	
ccc aag gac acc ctc atg atc tcc cgg acc cct gag gtc aca tgc gtg	96
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val	
20 25 30	
gtg gtg gac gtg agc cac gaa gac cct gag gtc aag ttc aac tgg tac	144
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr	
35 40 45	
gtg gac ggc gtg gag gtg cat aat gcc aag aca aag ccg cgg gag gag	192
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu	
50 55 60	
cag tac aac agc acg tac cgt gtg gtc agc gtc ctc acc gtc ctg cac	240
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His	
65 70 75 80	
cag gac tgg ctg aat ggc aag gag tac aag tgc aag gtc tcc aac aaa	288
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys	
85 90 95	
gcc ctc cca gcc ccc atc gag aaa acc atc tcc aaa gcc aaa	330
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys	
100 105 110	

<210> 18
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 18

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 19

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> IgG重鏈CH3：L351K及T366K

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(321)

<400> 19

ggg cag ccc cga gaa cca cag gtg tac acc aag ccc cca tcc cgg gag 48
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu
1 5 10 15

gag atg acc aag aac cag gtc agc ctg aag tgc ctg gtc aaa ggc ttc	96
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Cys Leu Val Lys Gly Phe	
202530	
tat ccc agc gac atc gcc gtg gag tgg gag agc aat ggg cag ccg gag	144
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
354045	
aac aac tac aag acc acg cct ccc gtg ctg gac tcc gac ggc tcc ttc	192
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
505560	
ttc ctc tat agc aag ctc acc gtg gac aag agc agg tgg cag cag ggg	240
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly	
65707580	
aac gtc ttc tca tgc tcc gtg atg cat gag gct ctg cac aac cac tac	288
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr	
859095	
acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt tga	321
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly	
100105	
<210> 20	
<211> 106	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成建構體	
<400> 20	
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu	
151015	
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys Cys Leu Val Lys Gly Phe	
202530	
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu	
354045	
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe	
505560	

Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
65					70					75					80
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
				85					90					95	
Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly						
			100					105							
<210> 21															
<211> 321															
<212> DNA															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> IgG重鏈CH3：L351D及L368E															
<220>															
<221> CDS															
<222> (1)..(321)															
<400> 21															
ggg	cag	ccc	cga	gaa	cca	cag	gtg	tac	acc	gac	ccc	cca	tcc	cgg	gag
Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Asp	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu
1				5				10					15		
gag	atg	acc	aag	aac	cag	gtc	agc	ctg	acc	tgc	gag	gtc	aaa	ggc	ttc
Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Glu	Val	Lys	Gly	Phe
			20					25					30		
tat	ccc	agc	gac	atc	gcc	gtg	gag	tgg	gag	agc	aat	ggg	cag	ccg	gag
Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu
			35					40					45		
aac	aac	tac	aag	acc	acg	cct	ccc	gtg	ctg	gac	tcc	gac	ggc	tcc	ttc
Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe
			50					55					60		
ttc	ctc	tat	agc	aag	ctc	acc	gtg	gac	aag	agc	agg	tgg	cag	cag	ggg
Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly
65					70					75					80
aac	gtc	ttc	tca	tgc	tcc	gtg	atg	cat	gag	gct	ctg	cac	aac	cac	tac
Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr
				85					90					95	

acg cag aag agc ctc tcc ctg tct ccg ggt tga

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100105321

<210> 22

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成建構體

<400> 22

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Asp Pro Pro Ser Arg Glu

151015

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe

202530

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu

354045

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

505560

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

65707580

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

859095

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

100105

<210> 23

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3178

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 24

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6055

<400> 24

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Lys Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Glu Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6056

<400> 25

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

I873210

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Lys Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Glu Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6057

<400> 26

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6059

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6060

<400> 28

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Lys Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Glu Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MF6062

<400> 29

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6063

<400> 30

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Lys Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6064

<400> 31

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6066

<400> 32

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6067

<400> 33

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6068

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6069

<400> 35

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6070

<400> 36

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6071

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6072

<400> 38

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

I873210

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6073

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6074

<400> 40

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Ser Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2926 VH

<400> 41
ggcccagccg gccatggccc aggtccagct gcagcagctc ggacctgagc tggtgaaacc 60

tggggcttca gtgatgattt cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg gctaccacat 120

gaactgggtg aagcaaagtc ctgaaaagag ccttgagtgg attgagaca taaatcctag 180

cattgggtac actgcccaca accagatttt cagggcccaag gccacaatga ctgttgacaa 240

atcctccaac acagcctaca tgcagctcaa gagcctgaca tctgaagact ctggagtctt 300

ttactgtgtt agaagagggg actggtcctt cgatgtctgg ggcacaggga ccacggtcac 360

cgtctccagt 370

<210> 42
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2926 VH

<400> 42

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Met Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

His Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Pro Ser Ile Gly Thr Thr Ala His Asn Gln Ile Phe
50 55 60

Arg Ala Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Lys Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Phe Tyr Cys
85 90 95

Val Arg Arg Gly Asp Trp Ser Phe Asp Val Trp Gly Thr Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2926 VH CDR1

<400> 43

Gly Tyr His Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Lys Ser Leu Glu
1 5 10 15

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2926 VH CDR2

<400> 44

Asn Gln Ile Phe Arg Ala
1 5

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MF2926 VH CDR3

<400> 45

Arg Gly Asp Trp Ser Phe Asp Val
1 5

<210> 46

<211> 379

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2930 VH

<400> 46

ggcccagccg gccatggccg aggtccagct gcagcagtcct ggggctgaac tggatgaagcc 60

tggagcctca gtgatgatgt cctgtaaggt ttctggctac accttcactt cctatcctat 120

agcgtggatg aagcagggttc atggaaagag cctagagtggt attggaaatt ttcatcctta 180

cagtgatgat actaagtaca atgaaaactt caagggaag gccacattga ctgtagaaaa 240

atcctctagc acagcttact tggagctcag ccgattaaca tctgatgact ctgctgttta 300

ttactgtgca agaagtaacc cattatatta ctttgctatg gactactggg gtcaaggaac 360

ctcggtcacc gtctccagt 379

<210> 47

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2930 VH

<400> 47

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Met Met Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Pro Ile Ala Trp Met Lys Gln Val His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Phe His Pro Tyr Ser Asp Asp Thr Lys Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Glu Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Ser Arg Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Asn Pro Leu Tyr Tyr Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2930 VH CDR1

<400> 48

Ser Tyr Pro Ile Ala Trp Met Lys Gln Val His Gly Lys Ser Leu Glu
1 5 10 15

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2930 VH CDR2

<400> 49

Asn Glu Asn Phe Lys Gly
1 5

<210> 50
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2930 VH CDR3

<400> 50

Ser Asn Pro Leu Tyr Tyr Phe Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1849 VH

<400> 51
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtggagtct gggggaggcg tgggccagcc 60

tgggaggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagta gctatggcat 120

gcactgggtc cgccaggctc caggcaaggg gctggagtgg gtggcagtta tatcatatga 180

tggaagtaat aaatactatg cagactccgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa 240

ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggccgtgta 300

ttactgtgca aaaggtgact acggttctta ctcttcttac gcctttgatt attggggcca 360

aggtaccctg gtcaccgtct ccagt 385

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1849 VH

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Gly Asp Tyr Gly Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1849 VH CDR1

<400> 53

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 54
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1849 VH CDR2

<400> 54

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1849 VH CDR3

<400> 55

Gly Asp Tyr Gly Ser Tyr Ser Ser Tyr Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 56
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2973 VH

<400> 56
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct gaagcagctc ggggctgagc tggtagggcc 60

tggggcttca gtgaagtgt cctgcaaggc ttctggctac atttccactg gctactatat 120

aaactggttg aggcagaggc ctggacaggg acttgaatgg attgcaaaaa tttatcctgg 180

aagtggtaat acttactaca atgagaagtt caggggcaag gccacactga ctgcagaaga 240

atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta 300

tttctgtgca agagggcccc actatgatta cgacggcccc tggtttgttt actggggcca 360

agggactctg gtcaccgtct ccagt 385

<210> 57
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2973 VH

<400> 57

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Lys Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Glu Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Pro His Tyr Asp Tyr Asp Gly Pro Trp Phe Val Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MF2973 CDR1

<400> 58

Gly Tyr Tyr Ile Asn Trp Leu Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 59

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2973 VH CDR2

<400> 59

Asn Glu Lys Phe Arg Gly
1 5

<210> 60

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2973 VH CDR3

<400> 60

Gly Pro His Tyr Asp Tyr Asp Gly Pro Trp Phe Val Tyr
1 5 10

<210> 61

<211> 382

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3004 VH

<400> 61

ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct gaagcagctt ggggctgagc tggtagagcc 60

tggggcttca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac actttcactg gctactatat 120

aaactgggtg aagcagaggc ctggacaggg acttgagtgg attgcaagga tttatcctgg 180

aagtggttat acttactaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagaaga240

atcctccagc actgcctaca tgcacctcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta300

tttctgtgca agaccccaact atgggttacga cgactgggtac ttcgggtgtct ggggcacagg360

caccacgggc accgtctcca gt382

<210> 62

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3004 VH

<400> 62

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

202530

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

354045

Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

505560

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Glu Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

859095

Ala Arg Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly

100105110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 63
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3004 VH CDR1

<400> 63

Gly Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 64
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3004 VH CDR2

<400> 64

Asn Glu Lys Phe Lys Gly
1 5

<210> 65
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3004 VH CDR3

<400> 65

Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1 5 10

<210> 66
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> MF2971 VH

<400> 66

ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct gaagcagtcct ggggctgagc tggtagggcc 60

tggggcttca gtgaaactgt cctgcaaggc ttctggctac actttcactg cctactatat 120

aaactgggtg aagcagaggc ctggacaggg acttgagtgg attgcaagga tttatcctgg 180

aagtggctat acttactaca atgagatttt caagggcagg gccacactga ctgcagacga 240

atcctccagc actgcctaca tgcaactcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta 300

tttctgtgca agacctccgg tctactatga ctcgccctgg ttigtcttact gggggccaagg 360

gactctgggtc accgtctcca gt 382

<210> 67

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2971 VH

<400> 67

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Glu Ile Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Pro Pro Val Tyr Tyr Asp Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2971 CDR1

<400> 68

Ala Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 69
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2971 VH CDR2

<400> 69

Asn Glu Ile Phe Lys Gly
1 5

<210> 70
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2971 VH CDR3

<400> 70

Pro Pro Val Tyr Tyr Asp Ser Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 71
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3025 VH

<400> 71
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct gaagcagctc ggggctgagc tggtagggcc 60

tgggacttca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac actttcactg gctactatat 120

aaactgggtg aagcagaggc ctggacaggg acttgagtgg attgcaagga tttatcctgg 180

aagtggttat acttactaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagaaga 240

atcctccaac actgcctata tgcacctcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta 300

tttctgtgca aggccccact atggttacga cgactggta c ttcgctgtct ggggcacagg 360

gaccacggtc accgtctcca gt 382

<210> 72
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3025 VH

<400> 72

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Glu Glu Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met His Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Ala Val Trp Gly
100 105 110

Thr Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 73
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3025 VH \CDR1

<400> 73

Gly Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 74
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3025 VH CDR2

<400> 74

Asn Glu Lys Phe Lys Gly
1 5

<210> 75
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3025 VH CDR3

<400> 75

Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Ala Val
1 5 10

<210> 76
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2916 VH

<400> 76
ggcccagccg gccatggccc aggtccagct gcagcagctct ggggctgagc tggtgaggcc 60

tggggcttca gtgaagctgt cctgcaaggc ttctggctac actttcactg gctactatat 120

aaactgggtg aagcagaggc ctggacaggg acttgagtgg attgcaagga tttatcctgg 180

cagtgggtcat acttcctaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctacagaaaa 240

atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta 300

tttctgtgca agacctatct actttgatta cgcagggggg tacttcgatg tctggggcac 360

aagaacctcg gtcaccgtct ccagt 385

<210> 77
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2916 VH

<400> 77

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly His Thr Ser Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Thr Glu Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Ile Tyr Phe Asp Tyr Ala Gly Gly Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Thr Arg Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 78
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2916 VH CDR1

<400> 78

Gly Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 79
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2916 VH CDR2

<400> 79

Asn Glu Lys Phe Lys Gly
1 5

<210> 80
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2916 VH CDR3

<400> 80

Pro Ile Tyr Phe Asp Tyr Ala Gly Gly Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 81
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3958 VH

<400> 81
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggcgccgaag tgaagaaacc 60

tggcgccagc gtgaagctga gctgcaaggc cagcggctac accttcaccg cctactacat 120

caactgggtc cgacaggccc caggccaggg cctggaatgg atcggcagaa tctaccccgg 180

ctccggctac accagctacg ccagaaagtt ccagggcaga gccaccctga ccgccgacga 240

gagcaccagc accgcctaca tggaactgag cagcctgcgg agcgaggata ccgccgtgta 300

cttctgcgcc agaccccccg tgtactacga cagcgtttgg ttgcctact ggggccaggg 360

cacccctggc accgtctcca gt 382

<210> 82
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3958 VH

I873210

<400> 82

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Pro Val Tyr Tyr Asp Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 83

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3958 VH CDR1

<400> 83

Ala Tyr Tyr Ile Asn
1 5

<210> 84

<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3958 VH CDR2

<400> 84

Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 85
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3958 VH CDR3

<400> 85

Pro Pro Val Tyr Tyr Asp Ser Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 86
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3031 VH

<400> 86
ggcccagccg gccatggccc aggtccagct gcagcagctct ggggctgagc tgggtgaggcc 60

tggggcttca gtgaagctgt cctgcaaggc tcttggtctac actttcactg cctactatat 120

aaactgggtg aagcagaggc ctggacaggg acttgagtgg attgcaaaga tttatcctgg 180

aagtggttat acttactaca atgagaattt cagggggcaag gccacactga ctgcagaaga 240

atcctccagt actgcctaca tacaactcag cagcctgaca tctgaggact ctgctgtcta 300

tttctgtgca agaggcgtct atgattacga cggggcctgg tttgcttact gggggccaagg 360

gactctgggc accgtctcca gt

382

<210> 87

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3031 VH

<400> 87

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Ala Lys Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Glu Asn Phe

50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Glu Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Ile Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 88

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> MF3031 VH CDR1

<400> 88

Ala Tyr Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3031 VH CDR2

<400> 89

Asn Glu Asn Phe Arg Gly
1 5

<210> 90
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3031 VH CDR3

<400> 90

Gly Val Tyr Asp Tyr Asp Gly Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 91
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3991 VH

<400> 91
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggcgccgaag tgaagaaacc 60

tggcgccagc gtgaagctga gctgcaaggc cagcggctac accttcaccg cctactacat 120

caactgggtc cgacaggccc caggccaggg cctggaatgg atcggcagaa tctaccccgg180

ctccggctac accagctacg cccagaagtt ccagggcaga gccaccctga ccgccgacga240

gagcaccagc accgcctaca tggaaactgag cagcctgcgg agcgaggata ccgccgtgta300

cttctgcgcc agaccccact acggctacga cgactggtac ttcggcgtgt ggggccaggg360

cacctgggtc accgtctcca gt382

<210> 92

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3991 VH

<400> 92

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr

202530

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

354045

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

859095

Ala Arg Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly

100105110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3991 VH CDR1

<400> 93

Ala Tyr Tyr Ile Asn
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3991 VH CDR2

<400> 94

Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 95
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3991 VH CDR3

<400> 95

Pro His Tyr Gly Tyr Asp Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1 5 10

<210> 96
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3178 VH

<400> 96
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagcc 60

tggggcctca gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat 120

gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctaa 180

cagtgggtggc acaaactatg cacagaagtt tcagggcagg gtcacgatga ccagggacac 240

gtccatcagc acagcctaca tggagctgag caggctgaga tctgacgaca cggtctgtga 300

ttactgtgca agagatcatg gttctcgtca tttctggctc tactggggct ttgattattg 360

gggcccaaggt accctgggtc ccgtctccag t 391

<210> 97
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3178 VH

<400> 97

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3178 VH CDR1

<400> 98

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 99
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3178 VH CDR2

<400> 99

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 100
<211> 15

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3178 VH CDR3

<400> 100

Asp	His	Gly	Ser	Arg	His	Phe	Trp	Ser	Tyr	Trp	Gly	Phe	Asp	Tyr
1			5					10					15	

<210> 101
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3176 VH

<400> 101	
ggcccagccg gccatggccg aggtgcagct gttggagict gggggaggct tggtagagcc	60
tggggggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttagca gctatgcat	120
gagctgggtc cgccaggctc cagggaaggg gctggagtgg gtctcagcta ttagtggtag	180
tggtaggtagc acatactacg cagactccgt gaagggccgg ttcaccatct ccagagacaa	240
ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gccgaggaca cggctgtgta	300
ttactgtgca agagattggg ggtaccgccg gtactactgg ggctttgatt attggggcca	360
aggtaccctg gtcaccgtct ccagt	385

<210> 102
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3176 VH

<400> 102

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5					10					15		

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Trp Trp Tyr Pro Pro Tyr Tyr Trp Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 103
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3176 VH CDR1

<400> 103

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 104
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3176 VH CDR2'

<400> 104

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 105

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3176 VH CDR3

<400> 105

Asp Trp Trp Tyr Pro Pro Tyr Tyr Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 106

<211> 391

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3163 VH

<400> 106

ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagcc	60
tggggcctca gtgaaggctc cctgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat	120
gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctaa	180
cagtgggtgc acaaactatg cacagaagtt tcagggcagg gtcacgatga ccagggacac	240
gtccatcagc acagcctaca tggagctgag caggctgaga tctgacgaca cggccgtgta	300
ttactgtgca aaagattctt actctcgtca ttctctactc ttgtgggcct ttgattattg	360
gggcccaaggt acctgggtca ccgtctccag t	391

<210> 107

<211> 124

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3163 VH

<400> 107

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Ser Tyr Ser Arg His Phe Tyr Ser Trp Trp Ala Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3163 VH CDR1

<400> 108

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 109
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3163 VH CDR2

<400> 109

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 110
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3163 VH CDR3

<400> 110

Asp Ser Tyr Ser Arg His Phe Tyr Ser Trp Trp Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 111
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3099 VH

<400> 111
ggcccagccg gccatggccg aggtccagct gcagcagcct ggggctgagc tggtagggcc 60

tgggacttca gtgaagttgt cctgcaaggc ttctggctac accttcacca gctactggat 120

gcactgggta aagcagaggc ctggacaagg ccttgagtgg atcggaattc ttgatccttc 180

tgatagttat actacctaca atcaaaagtt caagggcaag gccacattaa cagtagacac

240

atcctccagc atagcctaca tgcagctcag cagcctgaca tctgaggact ctgcgctcta

300

ttactgtgca agagggggag attacgacga gggagggtgct atggactact ggggtcaagg

360

aacctcggtc accgtctcca gt

382

<210> 112

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3099 VH

<400> 112

Glu Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

45

Gly Ile Leu Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Ile Ala Tyr

80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys

95

Ala Arg Gly Gly Asp Tyr Asp Glu Gly Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

120

<210> 113
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3099 VH CDR1

<400> 113

Ser Tyr Trp Met His
1 5

<210> 114
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3099 VH CDR2

<400> 114

Ile Leu Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 115
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3099 VH CDR3

<400> 115

Gly Gly Asp Tyr Asp Glu Gly Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 116
<211> 391

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3307 VH

<400> 116
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagcc 60

tggggcctca gtgaaggctct cctgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat 120

gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctaa 180

cagtgggtggc acaaactatg cacagaagtt tcagggcagg gtcacgatga ccagggacac 240

gtccatcagc acagcctaca tggagctgag caggctgaga tctgacgaca cggccgtgta 300

ttactgtgca agaggttctc gtaaactgtc gtctaactac ttcaacgcct ttgattattg 360

gggcccaaggt accctgggtca ccgtctccag t 391

<210> 117
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3307 VH

<400> 117

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Ser Arg Lys Arg Leu Ser Asn Tyr Phe Asn Ala Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3307 VH CDR1

<400> 118

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 119
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3307 VH CDR2

<400> 119

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 120
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3307 VH CDR3

<400> 120

Gly Ser Arg Lys Arg Leu Ser Asn Tyr Phe Asn Ala Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 121
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於erbB-2結合之重鏈

<400> 121

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Tyr Thr Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Pro Pro Val Tyr Tyr Asp Ser Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Asp Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Glu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly
450

<210> 122
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 用於erbB-3結合之重鏈

<400> 122

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Gly	Tyr
20				25				30							
Tyr	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
35				40				45							
Gly	Trp	Ile	Asn	Pro	Asn	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
50				55				60							
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Arg	Asp	Thr	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70				75				80			
Met	Glu	Leu	Ser	Arg	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
85				90				95							
Ala	Arg	Asp	His	Gly	Ser	Arg	His	Phe	Trp	Ser	Tyr	Trp	Gly	Phe	Asp
100				105				110							
Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys
115				120				125							
Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly
130				135				140							
Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro
145				150				155				160			
Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr
165				170				175							
Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val
180				185				190							
Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn
195				200				205							
Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro
210				215				220							

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
225 230 235 240

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
245 250 255

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
260 265 270

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
275 280 285

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
290 295 300

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
305 310 315 320

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
325 330 335

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
340 345 350

Pro Gln Val Tyr Thr Lys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
355 360 365

Gln Val Ser Leu Lys Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly
450

<210> 123
<211> 379
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2889 VH

<400> 123
ggcccagccg gccatggccg aggtccagct gcagcagctc ggagctgagc tggtaaggcc 60

tgggacttca gtgaagggtg cctgcaaggc ttctggatac gccttcacta attatttgat 120

agagtgggta aagcagaggc ctggccaggg ccttgagtgg attggagtga tttatcctga 180

agggtggtgt actatctaca atgagaagtt caagggcaag gcaacactga ctgcagacaa 240

atcctccagc actgcctaca tgcagctcag cggcctgaca tctgaggact ctgcggtcta 300

tttctgtgca agaggagact atgattacaa atatgctatg gactactggg gtcaaggaac 360

ctcggtcacc gtctccagt 379

<210> 124
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2889 VH

<400> 124

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Tyr Pro Glu Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Tyr Asp Tyr Lys Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 125
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2889 VH CDR1

<400> 125

Asn Tyr Leu Ile Glu
1 5

<210> 126
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2889 VH CDR2

<400> 126

Val Ile Tyr Pro Glu Gly Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 127

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2889 VH CDR3

<400> 127

Gly Asp Tyr Asp Tyr Lys Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 128

<211> 370

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MF2913 VH

<400> 128

ggcccagccg gccatggccg aggtcaagct gcagcagtc t ggacctgagc tgg tgaagcc	60
tggcgcttca gtgaagatat cctgcaaggc ttctggttac tcattcactg actacaaaat	120
ggactgggtg aagcagagcc atggaaagag cctcgaatgg attggaaata ttaatcctaa	180
cagtggtggt gttatctaca accagaagtt caggggcaag gtcacattga ctgttgacag	240
gtctctccagc gcagcctaca tggagctccg cagcctgaca tctgaggaca ctgcagtcta	300
ttattgttca agaggactgt gggatgctat ggactcctgg gg tcaaggaa cctcggtcac	360
cgtctccagt	370

<210> 129

<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2913 VH

<400> 129

Glu Val Lys Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Lys Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Val Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Lys Val Thr Leu Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Gly Leu Trp Asp Ala Met Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 130
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2913 VH CDR1

<400> 130

Asp Tyr Lys Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu
1 5 10 15

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2913 VH CDR2

<400> 131

Asn Gln Lys Phe Arg Gly
1 5

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF2913 VH CDR3

<400> 132

Gly Leu Trp Asp Ala Met Asp Ser
1 5

<210> 133
<211> 382
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1847 VH

<400> 133
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtggagtc tggggaggcg tgggtccagcc 60

tgggaggtcc ctgagactct cctgtgcagc cctcggattc accttcagta gctatggcat 120

gcactgggtc cgccaggctc caggcaaggg gctggagtgg gtggcagtta tatcatatga 180

tggaagtaat aaatactatg cagactccgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa 240

ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggccgtgta 300

ttactgtgca aaaggttggt ggcatccgct gctgtctggc ttigattatt ggggccaagg360

taccctggtc accgtctcca gt382

<210> 134

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF1847 VH

<400> 134

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

151015

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

202530

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

354045

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65707580

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Lys Gly Trp Trp His Pro Leu Leu Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100105110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 135

<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1847 VH CDR1

<400> 135

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 136
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1847 VH CDR2

<400> 136

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 137
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1847 VH CDR3

<400> 137

Gly Trp Trp His Pro Leu Leu Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 138
<211> 370
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> MF3001 VH

<400> 138

ggcccagccg gccatggccg aggtccagct gcagcagtcct ggggctgaac tggcaaaacc 60

tggggcctca gtgaagctgt cctgcaagac ttctggctac aactttccta tctactggat 120

gcactgggta aaacagaggc ctggacgggg tctggaatgg attgataca ttaatcctag 180

tactggttat attaagaaca atcagaagtt caaggacaag gccaccttga ctgcagacaa 240

atcctccaac acagcctaca tgcagctgaa cagcctgaca tatgaggact ctgcagtcta 300

ttactgtaca agagaaggga taactgggtt tacttactgg ggccaaggga ctctggtcac 360

cgtctccagt 370

<210> 139

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3001 VH

<400> 139

Glu	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Ala	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5					10						15	
Ser	Val	Lys	Leu	Ser	Cys	Lys	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asn	Phe	Pro	Ile	Tyr
			20					25					30		
Trp	Met	His	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Arg	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Ser	Thr	Gly	Tyr	Ile	Lys	Asn	Asn	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Lys	Asp	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser	Asn	Thr	Ala	Tyr
65					70					75				80	
Met	Gln	Leu	Asn	Ser	Leu	Thr	Tyr	Glu	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90				95		

Thr Arg Glu Gly Ile Thr Gly Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3001 VH CDR1

<400> 140

Ile Tyr Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 141
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3001 VH CDR2

<400> 141

Asn Gln Lys Phe Lys Asp
1 5

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3001 VH CDR3

<400> 142

Glu Gly Ile Thr Gly Phe Thr Tyr
1 5

<210> 143
<211> 385
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1898 VH

<400> 143
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtggagtct gggggaggcg tggtcagcc 60

tgggaggtcc ctgagactct cctgtgcagc ctctggattc accttcagta gctatggcat 120

gcactgggtc cgccaggctc caggcaaggg gctggagtgg gtggcagtta tatcatatga 180

tggaagtaat aaatactatg cagactccgt gaagggccga ttcaccatct ccagagacaa 240

ttccaagaac acgctgtatc tgcaaatgaa cagcctgaga gctgaggaca cggccgtgta 300

ttactgtgca aaagatggtt tccgtcgtac tactctgtct ggctttgatt attggggcca 360

aggtaccctg gtcaccgtct ccagt 385

<210> 144
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1898 VH

<400> 144

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Gly Phe Arg Arg Thr Thr Leu Ser Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1898 VH CDR1

<400> 145

Ser Tyr Gly Met His
1 5

<210> 146
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1898 VH CDR2

<400> 146

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 147
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF1898 VH CDR3

<400> 147

Asp Gly Phe Arg Arg Thr Thr Leu Ser Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 148
<211> 379
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3003 VH

<400> 148
ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct gaagcagtc t ggacctgagc tgg tgaagcc 60

tggggcctca gtgaagattt cctgcaaggc tcttggcgac gcattcagtt actcctggat 120

gaactgggtg aagcagaggc ctggaaaggg tcttgagtgg attggacgga tttatcctgg 180

agatggagat attaactaca atgggaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagacaa 240

atcctccagc acagcccacc tgcaactcaa cagcctgaca tctgaggact ctgcggtcta 300

cttctgtgca agaggacagc tcggactaga ggcctggttt gcttattggg gccaggggac 360

tctggtcacc gtctccagt 379

<210> 149
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3003 VH

<400> 149

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Asp Ala Phe Ser Tyr Ser
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Ile Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala His
65 70 75 80

Leu Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gln Leu Gly Leu Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 150
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF3003 VH CDR1

<400> 150

Tyr Ser Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Lys Gly Leu Glu
1 5 10 15

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MF3003 VH CDR2

<400> 151

Asn Gly Lys Phe Lys Gly
1 5

<210> 152

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF3003 VH CDR3

<400> 152

Gly Gln Leu Gly Leu Glu Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 153

<211> 391

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6058 VH

<400> 153

ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgacg tgaagaagcc	60
tggggcctca gtgaaggtea cgtgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat	120
gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagc tcttgagtgg atgggatgga tcaaccctca	180
aagtgggtggc acaaactatg caaagaagtt tcagggcagg gtctctatga ccagggagac	240
gtccacaagc acagcctaca tgcagctgag caggctgaga tctgacgaca cggctacgta	300
ttactgtgca agagatcatg gtctctgtea ttctctggct tactggggct ttgattattg	360
gggccaaggt accttggtca ccgtctccag t	391

<210> 154

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6058 VH

<400> 154

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Lys Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Arg Glu Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6058 VH CDR1

<400> 155

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 156
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6058 VH CDR2

<400> 156

Trp	Ile	Asn	Pro	Gln	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln
1			5					10						15	

Gly

<210> 157
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6058 VH CDR3

<400> 157

Asp	His	Gly	Ser	Arg	His	Phe	Trp	Ser	Tyr	Trp	Gly	Phe	Asp	Tyr
1			5					10					15	

<210> 158
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6061 VH

<400> 158	
ggccccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagctt ggggctgagg tgaagaagcc	60
tggggcctca gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatac accttcaccg gctactatat	120
gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctca	180
gagtgggtggc acaaactatg cacagaagtt taagggcagg gtcacgatga ccagggacac	240

gtccaccagc acagcctaca tggagctgag caggctgaga tctgacgaca cggctgtgta300

ttactgtgca agagatcatg gttctcgtca tttctggctt tactggggct ttgattattg360

gggccaaggt accctgggtca ccgtctccag t391

<210> 159

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6061 VH

<400> 159

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

151015

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

202530

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

354045

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

505560

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65707580

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

859095

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp

100105110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115120

<210> 160
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6061 VH CDR1

<400> 160

Gly Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 161
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6061 VH CDR2

<400> 161

Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 162
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6061 VH CDR3

<400> 162

Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 163
<211> 391
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> MF6065 VH

<400> 163

ggcccagccg gccatggccc aggtgcagct ggtgcagtct ggggctgagg tgaagaagcc 60
tggggcctca gtgaaggctt cctgcaaggc ttctggatac accttcacct cttactatat 120
gcactgggtg cgacaggccc ctggacaagg gcttgagtgg atgggatgga tcaaccctca 180
gggggggttct acaaactatg cacagaagtt tcagggcagg gtcacgatga ccagggacac 240
gtccaccagc acagtgtaca tggagctgag caggctgaga tctgaggaca cggtctgtga 300
ttactgtgca agagatcatg gttctcgtca ttcttggtct tactggggct ttgattattg 360
gggcccaaggt accctgggtca ccgtctccag t 391

<210> 164

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6065 VH

<400> 164

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 165
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6065 VH CDR1

<400> 165

Ser Tyr Tyr Met His
1 5

<210> 166
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6065 VH CDR2

<400> 166

Trp Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 167
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MF6065 VH CDR3

<400> 167

Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 168

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> MF6058

<400> 168

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Asp Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Thr Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 169
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6061

<400> 169

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 170
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MF6065

<400> 170

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Gln Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Val
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp His Gly Ser Arg His Phe Trp Ser Tyr Trp Gly Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種雙特異性抗體在製備一醫藥品的用途，其中該醫藥品係用於治療患有ErbB-2及ErbB-3陽性癌症之對象，其中該雙特異性抗體包含一第一抗原結合部位及一第二抗原結合部位，該第一抗原結合部位結合ErbB-2之胞外部分，該第二抗原結合部位結合ErbB-3之胞外部分，其中該癌症之細胞包含神經調節蛋白-1 (neuregulin-1, NRG1)融合基因，該NRG1融合基因包含融合至來自不同染色體位置之序列的該NRG1基因之至少一部分，且其中該對象之癌症已在接受先前治療後發生進展，該先前治療係用單特異性二價抗體，該單特異性二價抗體包含結合ErbB-2之胞外部分或ErbB-3之胞外部分的抗原結合部位，或者該先前治療係用ErbB-2的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor, TKI)或化療或其組合，其中該雙特異性抗體包含一ErbB-2特異性重鏈可變區，其包含一具有SEQ ID NO: 83之序列的CDR1、一具有SEQ ID NO: 84之序列的CDR2及一具有SEQ ID NO: 85之序列的CDR3；一ErbB-3特異性重鏈可變區，其包含一具有SEQ ID NO: 98之序列的CDR1、一具有SEQ ID NO: 99之序列的CDR2及一具有SEQ ID NO: 100之序列的CDR3；以及一輕鏈可變區，其包含一具有SEQ ID NO: 4之序列的CDR1、一具有SEQ ID NO: 5之序列的CDR2及一具有SEQ ID NO: 3之序列的CDR3。

【請求項2】 如請求項1之用途，其中該對象係人類對象。

【請求項3】 如請求項1之用途，其中該TKI係選自：拉帕替尼(lapatinib)、卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)、妥卡替尼(tucatinib)、CP-724714、塔洛西替尼(tarloxitinib)、木利替尼(mubritinib)、阿法替尼(afatinib)、瓦利替尼(varlitinib)、及達克替尼(dacomitinib)。

【請求項4】 如請求項3之用途，其中該TKI係阿法替尼。

【請求項5】 如請求項1之用途，其中包含結合ErbB-3之胞外部分的抗原結

合部位之該單特異性二價抗體包含帕曲妥單抗(patritumab)、司里班妥單抗(seribantumab)、魯姆妥珠單抗(lumretuzumab)、依更妥單抗(elgemtumab)、GSK2849330、KTN3379、或AV-203。

【請求項6】 如請求項1之用途，其中該NRG1融合基因至少包含融合至來自不同染色體位置之5'序列的該NRG1基因之3'端。

【請求項7】 如請求項1之用途，其中該癌細胞係由該NRG1融合基因驅動。

【請求項8】 如請求項1之用途，其中該癌症係再發性癌症或轉移癌症。

【請求項9】 如請求項1之用途，其中該癌症係乳癌、卵巢癌、肺癌、胰管腺癌、腎細胞腺癌、肉瘤、膽囊癌、膀胱癌、膽管癌、頭頸癌、前列腺癌、子宮癌、鼻腔鼻竇畸胎癌肉瘤(sinonasal teratocarcinoma)、結腸直腸腺癌、肝癌、或結腸直腸癌。

【請求項10】 如請求項9之用途，其中該癌症係非小細胞肺癌。

【請求項11】 如請求項9之用途，其中該癌症係胰管腺癌。

【請求項12】 如請求項1之用途，其中該NRG1融合基因表現包含NRG1 EGF樣域之蛋白質。

【請求項13】 如請求項1之用途，其中該NRG1融合基因係NRG1與人類8號染色體上之基因的融合。

【請求項14】 如請求項13之用途，其中人類8號染色體上之該基因編碼排出蛋白(excreted protein)或細胞膜相關蛋白。

【請求項15】 如請求項1之用途，其中該NRG1融合基因係該NRG1基因之3'端與選自由下列所組成之群組的基因中之一者之5'序列的融合：ADAM9、AKAP13、APP、ATP1B1、BMPRI1B、CCND1、CD44、CD74、CDH1、CDH6、CDK1、CLU、COX10-AS1、DIP2B、DOC4、DPYSL2、FOXA1、GDF15、HMBOX1、KIF13B、MCPH1、MDK、MRPL13、NOTCH2、PARP8、PDE7A、POMK、RAB2IL1、

RAB3IL1、RBPMS、ROCK1、SDC4、SETD4、SLC3A2、SLC4A4、SMAD4、STAU3、THAP7、THBS1、TNC、TNFRSF10B、TNKS、TSHZ2、VAMP2、VTCN1、WHSC1L1、WRN、及ZMYM2。

【請求項16】如請求項1至15中任一項之用途，其中該雙特異性抗體包含

i) MF3958之ErbB-2特異性重鏈可變區序列或者與MF3958之重鏈可變區序列至多15個胺基酸不同的重鏈可變區序列；及/或

ii) MF3178之ErbB-3特異性重鏈可變區序列或者與MF3178之重鏈可變區序列至多15個胺基酸不同的重鏈可變區序列。

【請求項17】如請求項1至15中任一項之用途，其中包含該第一抗原結合部位之該可變域及包含該第二抗原結合部位之該可變域包含一輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 11。

【請求項18】如請求項1至15中任一項之用途，其中該化療包含吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、卡鉑(carboplatin)、紫杉烷(taxane)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、紫杉醇(paclitaxel)、5-氟尿嘧啶、長春瑞濱(vinorelbine)、米托蒽醌(mitoxantrone)、長春鹼(vinblastine)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、卡鉑(carboplatin)、異環磷醯胺(ifosfamide)、絲裂黴素C (mytomicine C)、長春地辛(vindesine)、依託泊苷(etoposide)、Folfox、Folfiri、Folfirinox、或其任何組合。

【發明圖式】

a)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGS
GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

b)
gacatccagatgacccagtcctccatectccctgtctgcatctgtaggagacagagtcacc
D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T
atcacttgccgggcaagtcagagcattagcagctacttaaattggtatcagcagaaacca
I T C R A S Q S I S S Y L N W Y Q Q K P
gggaaagccccctaagctcctgatctatgctgcatccagtttgcaaagtggggccccatca
G K A P K L L I Y A A S S L Q S G V P S
aggttcagtggcagtggtctgggacagatttcactctcaccatcagcagtcctgcaacct
R F S G S G S G T D F T L T I S S L Q P
gaagattttgcaacttactactgtcaacagagttacagtacccctccaacgttcggccaa
E D F A T Y Y C Q Q S Y S T P P T F G Q
gggaccaaggtggagatcaaa
G T K V E I K

c)
cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatct
R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S
ggaactgcctctgttggtgctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacag
G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q
tggaagggtggataacgcctccaatcgggtaactcccaggagagtggtcacagagcaggac
W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D
agcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgag
S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E
aaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaag
K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K
agcttcaacaggggagagtgtag
S F N R G E C -

d)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPPTFGQGTKVEIK

e)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAA
SSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTP

f)
CDR1 - QSISSY,
CDR2 - AAS
CDR3 - QQSYSTPPT
根據IMGT。

【圖1】

a)
CH1:
gctagcaccaagggcccacatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctggg
A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G
ggcacagcgggccctgggctgcctgggtcaaggactacttccccgaaccgggtgacgggtgctg
G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S
tggaactcagggcgccctgaccagcggtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctca
W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S
ggactctactccctcagcagcgctcgtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacc
G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T
tacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagtt
Y I C N V N H K P S N T K V D K R V

b)
鉸鏈:
gagcccaaattctgtgacaaaactcacacatgccaccgtgccca
E P K S C D K T H T C P P C P

c)
CH2:
gcacctgaactcctggggggacogtcagttcttcttccccccaaaacccaaggacacc
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T
ctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtgggtgggtggacgtgagccacgaagac
L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaaagacaaa
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K
ccgcgggagggagcagtaaacagcacgtaccgtgtgggtcagcgtcctcaccgctcctgcac
P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
caggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcc
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaa
P I E K T I S K A K

d)
CH3 : L351K及T366K
gggcagccccgagaaccacaggtgtacaccaagcccccatcccgggaggagatgaccaag
G Q P R E P Q V Y T K P P S R E E M T K
aaccaggtcagcctgaagtgccctgggtcaaaggettctatcccagcgacatcgccgtggag
N Q V S L K C L V K G F Y P S D I A V E
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc
W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
gacggctccttcttctctatagcaagctcaccggtggacaagagcaggtggcagcagggg
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagagc
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
ctctccctgtctccgggttga
L S L S P G -

e)
CH3 : L351D及L368E
gggcagccccgagaaccacaggtgtacaccgaccccccatcccgggaggagatgaccaag
G Q P R E P Q V Y T D P P S R E E M T K
aaccaggtcagcctgacctgcgaggtcaaaggettctatcccagcgacatcgccgtggag
N Q V S L T C E V K G F Y P S D I A V E
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactcc

【圖2】

W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S
gacggctccttcttctctatagcaagctcaccgtaggacaagagcaggtggcagcagggg
D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G
aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagc
N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S
ctctccctgtctccgggttga
L S L S P G -

【圖2】 (續)

<u>CDR1</u>					<u>CDR2</u>				
1	10	20	30	40	50	60			
MF3178	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYIFT	<u>GYMH</u>	WVRQAPGQGLEWMG	<u>WINPNSGGTNYAQKFQG</u>					
MF6055	D.....	A.....	S.....K.....						
MF6056	D.....T.....	A.....	S.....K.....						
MF6057	D.....T.....		Q.....						
MF6058	D.....T.....	A.....	Q.....K.....						
MF6059			G.S.....						
MF6060	D.....	A.....	Q.....K.....						
MF6061			Q.....K.....						
MF6062			G.S.....						
MF6063			Q.....K.....						
MF6064		K.....	Q.....						
MF6065		S.....	QG.S.....						
MF6066			Q.S.....						
MF6067			Q.....						
MF6068			Q.....						
MF6069			Q.....						
MF6070		S.....	SG.S.....						
MF6071			S.S.....						
MF6072			S.....						
MF6073			S.....						
MF6074			S.....						

<u>CDR3</u>					
70	80	90	100	110	120
MF3178	RVIMIRDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAR	<u>DHGSRHFWSYWGFDY</u>	WGQGTLLVTVSS		
MF6055	E..T.....T.....				
MF6056	..S...E..T....Q.....T.....				
MF6057	Q.....				
MF6058	..S...E..T....Q.....T.....				
MF6059					
MF6060	E..T.....T.....				
MF6061	T.....				
MF6062	T.....				
MF6063	T.....				
MF6064	T.....				
MF6065	T..V.....E.....				
MF6066	T.....S..E.....				
MF6067	T..V.....S.....				
MF6068	T.....				
MF6069					
MF6070	T..V.....E.....				
MF6071	T.....S..E.....				
MF6072	T..V.....S.....				
MF6073	T.....				
MF6074					

【圖3】

本揭露中引用之一些序列係呈現於下。

序列4A (erbB-2特異性)

MF2926：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAACC
61 TGGGGCTTCA GTGATGATTT CCTGCAAGGC TTCTGGTTAC TCATTCACTG GCTACCACAT
121 GAACTGGGTG AAGCAAAGTC CTGAAAAGAG CCTTGAGTGG ATTGGAGACA TAAATCCTAG
181 CATTGGTACG ACTGCCCACA ACCAGATTTT CAGGGCCAAG GCCACAAIGA CTGTTGACAA
241 ATCCTCCAAC ACAGCCTACA TGCAGCTCAA GAGCCTGACA TCTGAAGACT CTGGAGTCTT
301 TTACTGTGTT AGAAGAGGGG ACTGGTCCTT CGATGTCTGG GGCACAGGGA CCACGGTCAC
361 CGTCTCCAGT

胺基酸序列：

QVQLQQSGPELVKPGASVMISCKASGYSFTGYHMNWVKQSPEKSLEWIGDINPSIGT
TAHNQIFRAKATMTVDKSSNTAYMQLKSLTSEDSGVFYCVRRGDWSFDVWGTGTTV
TVSS

CDR1: GYHMNWVKQSPEKSLE
CDR2: NQIFRA
CDR3: RGDWSFDV

MF2930：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAAC TGGTGAAAGCC
61 TGGAGCCTCA GTGATGATGT CCTGTAAGGT TTCTGGCTAC ACCTTCACTT CCTATCCTAT
121 AGCGTGGATG AAGCAGGTTT ATGGAAAGAG CCTAGAGTGG ATTGGAAATT TTCATCCTTA
181 CAGTGATGAT ACTAAGTACA ATGAAAACCT CAAGGGCAAG GCCACATTGA CTGTAGAAAA
241 ATCCTCTAGC ACAGTCTACT TGGAGCTCAG CCGATTAAAC TCTGATGACT CTGCTGTTTA
301 TTACTGTGCA AGAAGTAACC CATTATATTA CTTTGCTATG GACTACTGGG GTCAAGGAAC
361 CTCGGTCACC GTCTCCAGT

胺基酸序列：

EVQLQQSGAELVKPGASVMMSCKVSGYTFTSYPIAWMKQVHGKSLEWIGNFHPYSD
DTKYNENFKGKATLTVEKSSSTVYLELSRLTSDDSAVYYCARSNPLYYFAMDYWGQG
TSVTVSS

CDR1: SYPIAWMKQVHGKSLE
CDR2: NENFKG
CDR3: SNPLYYFAMDY

【圖4】

MF1849：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC
61 TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTG ACCTTCAGTA GCTATGGCAT
121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA
181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AAAGGTGACT ACGGTTCTTA CTCTTCTTAC GCCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCACT

胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGDYGSYSSYAFDYWG
QGTLVTVSS

CDR1: SYGMH
CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG
CDR3: GDYGSYSSYAFDY

MF2973：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGGCTTCA GTGAAGTTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ATTTTCACTG GCTACTATAT
121 AAAGTGGTTG AGGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAATGG ATTGCAAAAA TTTATCCTGG
181 AAGTGGAAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAGGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGGCCCC ACTATGATTA CGACGGCCCC TGGTTTGTTT ACTGGGGCCA
361 AGGGACTCTG GTCACCGTCT CCACT

胺基酸序列：

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYIFTGYINWLRQRPQGQGLEWIAKIYPGSGNT
YYNEKFRGKATLTAEESSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARGPHYDYDGPWFVYWQQ
GTLVTVSS

CDR1: GYYINWLRQRPQGQGLE
CDR2: NEKFRG
CDR3: GPHYDYDGPWFVY

【圖4】（續）

MF3004：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCAC TGCTACTATAT
121 AAAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGTTAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCACCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCCCACT ATGGTTACGA CGACTGGTAC TTCGGTGTCT GGGGCACAGG
361 CACCACGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTGYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGY
TYYNEKFKGKATLTAEESSTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARPHYGYDDWYFGVWGT
GTTVTVSS

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE
CDR2: NEKFKG
CDR3: PHYGYDDWYFGV

MF2971：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGGCTTCA GTGAAACTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCAC TGCTACTATAT
121 AAAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGGCTAT ACTTACTACA ATGAGATTTT CAAGGGCAGG GCCACACTGA CTGCAGACGA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAACTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCTCCGG TCTACTATGA CTCGGCCTGG TTGCTTACT GGGGCCAAGG
361 GACTCTGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLKQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTAYINWVKQRPGQGLEWIARIYPGSGY
TYYNEIFKGRATLTAEESSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYINWVKQRPGQGLE
CDR2: NEIFKG
CDR3: PPVYYDSAWFAY

【圖4】（續）

MF3025 : erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCAIGGCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGACTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCAC TG GCTACTATAT
121 AAAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 AAGTGTTTAT ACTTACTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAAGA
241 ATCCTCCAAC ACTGCCTATA TGCACCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGGCCCCACT ATGGTTACGA CGACTGGTAC TTCGCTGTCT GGGGCACAGG
361 GACCACGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

**QVQLKQSGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTGYYINWVKQRPGQGLEWLIARIYPGSGY
TYYNEKFKGKATLTAEESNTAYMHLSSLTSEDSAVYFCARPHYGYDDWYFAVWGT
GTTVTVSS**

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE
CDR2: NEKFKG
CDR3: PHYGYDDWYFAV

MF2916 : erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCAIGGCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCAC TG GCTACTATAT
121 AAAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAGGA TTTATCCTGG
181 CAGTGGTCAT ACTTCCTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTACAGAAAA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGACCTATCT ACTTTGATTA CGCAGGGGGG TACTTCGATG TCTGGGGCAC
361 AAGAACCTCG GTCACCGTCT CCAGT

胺基酸序列：

**QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTGYYINWVKQRPGQGLEWLIARIYPGSGH
TSYNEKFKGKATLTTEKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARPIYFDYAGGYFDVWGTR
TSVTVSS**

CDR1: GYYINWVKQRPGQGLE
CDR2: NEKFKG
CDR3: PIYFDYAGGYFDV

【圖4】（續）

MF3958：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGCGCCGAAG TGAAGAAACC
61 TGGCGCCAGC GTGAAGCTGA GCTGCAAGGC CAGCGGCTAC ACCTTCACCG CCTACTACAT
121 CAACTGGGTC CGACAGGCC CAGGCCAGGG CCTGGAATGG ATCGGCAGAA TCTACCCCGG
181 CTCCGGCTAC ACCAGCTACG CCCAGAAGTT CCAGGGCAGA GCCACCCTGA CCGCCGACGA
241 GAGCACCAGC ACCGCCTACA TGGAAGTGA CAGCCTGCGG AGCGAGGATA CCGCCGTGTA
301 CTTCTGCGCC AGACCCCCCG TGTACTACGA CAGCGCTTGG TTTGCCTACT GGGGCCAGGG
361 CACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTAEDESTSTAYMELSSLRSED TAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYIN
CDR2: RIYPGSGYTSYAQKFQG
CDR3: PPVYYDSAWFAY

MF3031：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGGCTTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACTTTCACCTG CCTACTATAT
121 AAAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGACAGGG ACTTGAGTGG ATTGCAAAGA TTTATCCTGG
181 AAGTGTTTAT ACTTACTACA ATGAGAATTT CAGGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGAAGA
241 ATCCTCCAGT ACTGCCTACA TACAACCTAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCTGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGCGTCT ATGATTACGA CGGGGCTTGG TTTGCTTACT GGGGCCAAGG
361 GACTCTGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVKRPGQGLEWIAKIYPGSGY
TYYNENFRGKATLTAEESSSTAYIQLSSLTSEDSAVYFCARGVYDYDGAWFAYWGQG
TLVTVSS

CDR1: AYYINWVKRPGQGLE
CDR2: NENFRG
CDR3: GVDYDGAWFAY

【圖4】（續）

MF3991：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGCGCCGAAG TGAAGAAACC
61 TGGCGCCAGC GTGAAGCTGA GCTGCAAGGC CAGCGGCTAC ACCTTCACCG CCTACTACAT
121 CAACTGGGTC CGACAGGCCC CAGGCCAGGG CCTGGAATGG ATCGGCAGAA TCTACCCCGG
181 CTCCGGCTAC ACCAGCTACG CCCAGAAGTT CCAGGGCAGA GCCACCCTGA CCGCCGACGA
241 GAGCACCAGC ACCGCCTACA TGGAACTGAG CAGCCTGCGG AGCGAGGATA CCGCCGTGTA
301 CTTCTGCGCC AGACCCCACT ACGGCTACGA CGACTGGTAC TTCGGCGTGT GGGGCCAGGG
361 CACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTADESTSTAYMELSSLRSEDNAVYFCARPHYGYDDWYFGVWGQ
GTLVTVSS

CDR1: AYYIN
CDR2: RIYPGSGYTSYAQKFQG
CDR3: PHYGYDDWYFGV

序列4B（erbB-3特異性）

MF3178：erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGTC ACAAATATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLSDDNAVYYCARDHGSRHFWSYWGFDY
WGQGTTLVTVSS

CDR1: GYYMH
CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG
CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

【圖4】（續）

MF3176 : erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTGCAGCT GTTGGAGTCT GGGGGAGGCT TGGTACAGCC
61 TGGGGGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTG ACCTTTAGCA GCTATGCCAT
121 GAGCTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGGAAGGG GCTGGAGTGG GTCTCAGCTA TTAGTGGTAG
181 TGGTGGTAGC ACATACTACG CAGACTCCGT GAAGGGCCGG TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCCGAGGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATTGGT GGTACCCGCC GTACTACTGG GGCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCAGT

胺基酸序列：

EVQLLES~~GGGLVQPGGSLRL~~SCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDN~~SKNTLYLQMNSL~~RAEDTAVYYCARDWWYPPYYWGFDYWG
QGTLVTVSS

CDR1: SYAMS
CDR2: AISGSGGSTYYADSVKG
CDR3: DWWYPPYYWGFDY

MF3163 : erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGGC ACAA~~ACTATG~~ CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AAAGATTCTT ACTCTCGTCA TTTCTACTCT TGGTGGGCCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMH~~WVRQAPGQ~~GLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL~~SRLRSDD~~TAVYYCAKDSYSRHFYSWWAF
DYWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH
CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG
CDR3: DYSRHFYSWWAFDY

【圖4】（續）

MF3099 : erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGCCT GGGGCTGAGC TGGTGAGGCC
61 TGGGACTTCA GTGAAGTTGT CCTGCAAGGC TTCTGGCTAC ACCTTCACCA GCTACTGGAT
121 GCACTGGGTA AAGCAGAGGC CTGGACAAGG CCTTGAGTGG ATCGGAATTC TTGATCCTTC
181 TGATAGTTAT ACTACCTACA ATCAAAAAGTT CAAGGGCAAG GCCACATTAA CAGTAGACAC
241 ATCCTCCAGC ATAGCCTACA TGCAGCTCAG CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGCTCTA
301 TTACTGTGCA AGAGGGGGAG ATTACGACGA GGGAGGTGCT ATGGACTACT GGGGTCAAGG
361 AACCTCGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

EVQLQQPGAELVRPGTSVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGLEWIGILDPSDSY
TTYNQKFKGKATLTVDTSSSIAYMQLSSLTSEDSALYYCARGGDYDEGGAMDYWGQ
GTSVTVSS

CDR1: SYWMH
CDR2: ILDPDSYTTYNQKFKG
CDR3: GGDYDEGGAMDY

MF3307 : erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTAA
181 CAGTGGTGGC ACAAACCTAIG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCATCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCCGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGGTTCTC GTAAACGTCT GTCTAACTAC TTCAACGCCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGSRKRLSNYFNAFD
YWGQGTLVTVSS

CDR1: GYYMH
CDR2: WINPNSGGTNYAQKFQG
CDR3: GSRKRLSNYFNAFDY

【圖4】（續）

序列4C (erbB-2特異性)

用於erbB-2結合之重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTAYYINWVRQAPGQGLEWIGRIYPGSGY
TSYAQKFQGRATLTADESTSTAYMELSSLRSED TAVYFCARPPVYYDSAWFAYWGQG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC
PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTDPPSREEMTKNQVSLTCEVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPV
LDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

用於erbB-3結合之重鏈

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPNS
GGTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGSRHFWSYWG
DYWGQGT L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G
A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S
C D K T H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D P E V K F N
W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I
E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T K P P S R E E M T K N Q V S L K C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N
N Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G

【圖4】 (續)

序列4D

HER2特異性Ab序列

MF2889：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGAGCTGAGC TGGTAAGGCC
61 TGGGACTTCA GTGAAGGTGT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC GCCTTCACTA ATTATTTGAT
121 AGAGTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGCCAGGG CCTTGAGTGG ATTGGAGTGA TTTATCCTGA
181 AGGTGGTGGT ACTATCTACA ATGAGAAGTT CAAGGGCAAG GCAACACTGA CTGCAGACAA
241 ATCCTCCAGC ACTGCCTACA TGCAGCTCAG CGGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGGTCTA
301 TTTCTGTGCA AGAGGAGACT ATGATTACAA ATATGCTATG GACTACTGGG GTCAAGGAAC
361 CTCGGTCACC GTCTCCAGT

胺基酸序列：

EVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVIYPEGGG
TIYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYFCARGDYDYKYAMDYWGQG
TSVTVSS

CDR1: NYLIE
CDR2: VIYPEGGGTIYNEKFKG
CDR3: GDYDYKYAMDY

MF2913：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCAAGCT GCAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAGCC
61 TGGCGCTTCA GTGAAGATAT CCTGCAAGGC TTCTGGTTAC TCATTCACTG ACTACAAAAT
121 GGACTGGGTG AAGCAGAGCC ATGGAAAGAG CCTCGAATGG ATTGGAAATA TTAATCCTAA
181 CAGTGGTGGT GTTATCTACA ACCAGAAGTT CAGGGGCAAG GTCACATTGA CTGTTGACAG
241 GTCCTCCAGC GCAGCCTACA TGGAGCTCCG CAGCCTGACA TCTGAGGACA CTGCAGTCTA
301 TTATTGTTCA AGAGGACTGT GGGATGCTAT GGA CTCTCTGG GGTCAAGGAA CCTCGGTCAC
361 CGTCTCCAGT

胺基酸序列：

EVKLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTDYKMDWVKQSHGKSLEWIGNINPNSGG
VIYNQKFRGKVTTLTVDRSSSAAYMELRSLTSED TAVYYCSRGLWDAMDSWGQGTSVT
VSS

CDR1: DYKMDWVKQSHGKSLE
CDR2: NQKFRG
CDR3: GLWDAMDS

【圖4】（續）

MF1847：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC
61 TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTG ACCTTCAGTA GCTATGGCAT
121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA
181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA
301 TTA CTGTGCA AAAGGTTGGT GGCATCCGCT GCTGTCTGGC TTTGATTATT GGGGCCAAGG
361 TACCCTGGTC ACCGTCTCCA GT

胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWWHPLLSGFDYWG
QGTLVTVSS
CDR1: SYGMH
CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG
CDR3: GWWHPLLSGFDY

MF3001：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCG AGGTCCAGCT GCAGCAGTCT GGGGCTGAAC TGGCAAAACC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGCTGT CCTGCAAGAC TTCTGGCTAC AACTTTCCIA TCTACTGGAT
121 GCACTGGGTA AAACAGAGGC CTGGACGGGG TCTGGAATGG ATTGGATACA TTAATCCTAG
181 TACTGGTTAT ATTAAGAACA ATCAGAAGTT CAAGGACAAG GCCACCTTGA CTGCAGACAA
241 ATCCTCCAAC ACAGCCTACA TGCAGCTGAA CAGCCTGACA TATGAGGACT CTGCAGTCTA
301 TTA CTGTACA AGAGAAGGGA TAACTGGGTT TACTTACTGG GGCCAAGGGA CTCTGGTCAC
361 CGTCTCCAGT

胺基酸序列：

EVQLQQSGAELAKPGASVKLSCKTSGYNFPIYWMHWVKQRPGRGLEWIGYINPSTGY
IKNNQKFKDKATLTADKSSNTAYMQLNSLTYEDSAVYYCTREGITGFTYWGQGTLVT
VSS
CDR1: IYWMHWVKQRPGRGLE
CDR2: NQKFKD
CDR3: EGITGFTY

【圖4】（續）

MF1898：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGGAGTCT GGGGGAGGCG TGGTCCAGCC
61 TGGGAGGTCC CTGAGACTCT CCTGTGCAGC CTCTGGATTC ACCTTCAGTA GCTATGGCAT
121 GCACTGGGTC CGCCAGGCTC CAGGCAAGGG GCTGGAGTGG GTGGCAGTTA TATCATATGA
181 TGGAAGTAAT AAATACTATG CAGACTCCGT GAAGGGCCGA TTCACCATCT CCAGAGACAA
241 TTCCAAGAAC ACGCTGTATC TGCAAATGAA CAGCCTGAGA GCTGAGGACA CGGCCGTGTA
301 TTA CTGTGCA AAAGATGGTT TCCGTCGTAC TACTCTGTCT GGCTTTGATT ATTGGGGCCA
361 AGGTACCCTG GTCACCGTCT CCAGT

胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGS
NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGFRRTTTL SGFDYW
GQGTLVTVSS
CDR1: SYGMH
CDR2: VISYDGSNKYYADSVKG
CDR3: DGFRRTTLSGFDY

MF3003：erbB-2結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GAAGCAGTCT GGACCTGAGC TGGTGAAGCC
61 TGGGGCCCTCA GTGAAGATTT CCTGCAAGGC TTCTGGCGAC GCATTTCAGTT ACTCCTGGAT
121 GAACTGGGTG AAGCAGAGGC CTGGAAAGGG TCTTGAGTGG ATTGGACGGA TTTATCCTGG
181 AGATGGAGAT ATTA ACTACA ATGGGAAGTT CAAGGGCAAG GCCACACTGA CTGCAGACAA
241 ATCCTCCAGC ACAGCCCACC TGCAACTCAA CAGCCTGACA TCTGAGGACT CTGCGGTCTA
301 CTTCTGTGCA AGAGGACAGC TCGGACTAGA GGCCTGGTTT GCTTATTGGG GCCAGGGGAC
361 TCTGGTCACC GTCTCCAGT

胺基酸序列：

QVQLKQSGPELVKPGASVKISCKASGDAFSYSWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDG
DINYNGKFKGKATLTADKSSSTAHLQLNSLTSEDSAVYFCARGQLGLEAWFAYWGQ
GTLVTVSS
CDR1: YSWMNWVKQRPGKGLE
CDR2: NGKFKG
CDR3: GQLGLEAWFAY

【圖4】（續）

HER3特異性Ab序列

MF6058：erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGACG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCA CGTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGC TCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 AAGTGGTGGC ACAAACTATG CAAAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCTCTATGA CCAGGGAGAC
241 GTCCACAAGC ACAGCCTACA TGCAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTACGTA
301 TTA CTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGADVKKPGASVKVTCASGYTFTGYMHWVRQAPGQALEWMGWINPQS
GGTNYAKKFQGRVSMTRETSTSTAYMQLSRLRSDDTATYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS
CDR1: GYYMH
CDR2: WINPQSGGTNYAKKFQG
CDR3: DHGSRHFWSYWGF

MF6061：erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCG GCTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 GAGTGGTGGC ACAAACTATG CACAGAAGTT TAAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCACCAGC ACAGCCTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGACGACA CGGCTGTGTA
301 TTA CTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTGYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPQS
GGTNYAQKFGRVTMTRDTSTSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARDHGSRHFWSYWGF
DYWGQGTLVTVSS
CDR1: GYYMH
CDR2: WINPQSGGTNYAQKFKG
CDR3: DHGSRHFWSYWGF

【圖4】（續）

MF6065：erbB-3結合抗體之重鏈可變區序列

核酸序列（加底線的序列編碼前導肽端）：

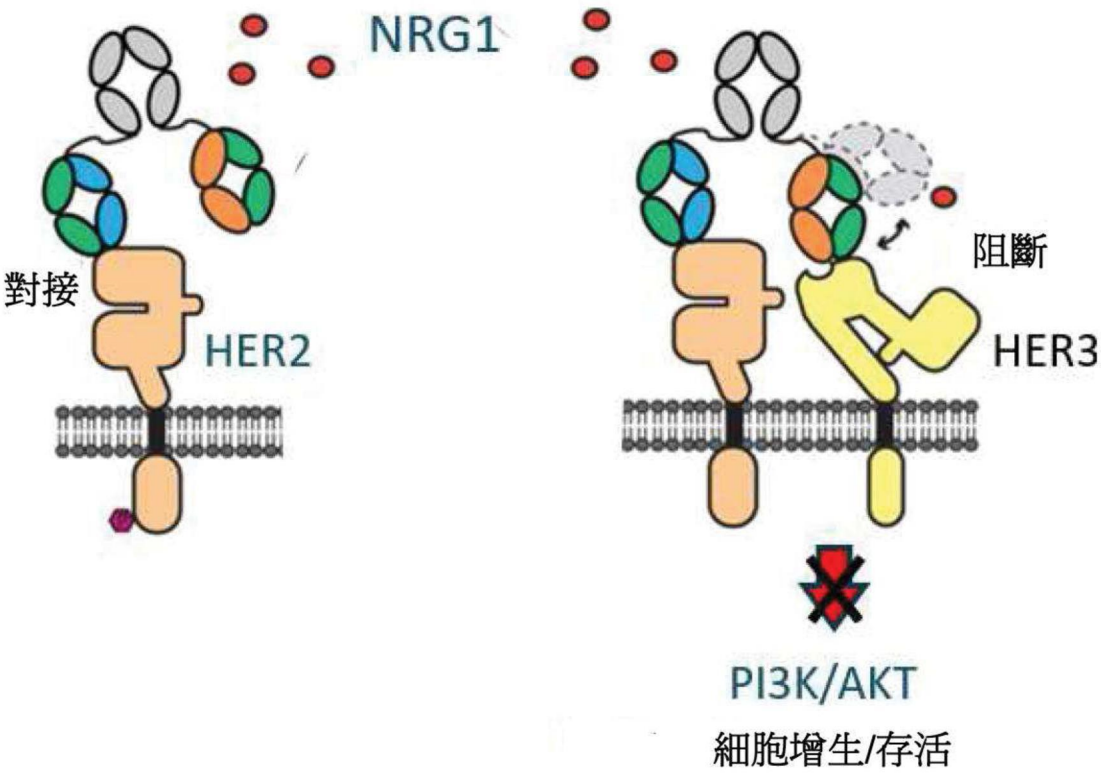
1 GGCCCAGCCG GCCATGGCCC AGGTGCAGCT GGTGCAGTCT GGGGCTGAGG TGAAGAAGCC
61 TGGGGCCTCA GTGAAGGTCT CCTGCAAGGC TTCTGGATAC ACCTTCACCT CTTACTATAT
121 GCACTGGGTG CGACAGGCCC CTGGACAAGG GCTTGAGTGG ATGGGATGGA TCAACCCTCA
181 GGGGGGTTCT ACAAACATATG CACAGAAGTT TCAGGGCAGG GTCACGATGA CCAGGGACAC
241 GTCCACCAGC ACAGTGTACA TGGAGCTGAG CAGGCTGAGA TCTGAGGACA CGGCTGTGTA
301 TTACTGTGCA AGAGATCATG GTTCTCGTCA TTTCTGGTCT TACTGGGGCT TTGATTATTG
361 GGGCCAAGGT ACCCTGGTCA CCGTCTCCAG T

胺基酸序列：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYMHWVRQAPGQGLEWMGWINPQG
GSTNYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSRLRSED~~T~~AVYYCARDHGSRHFWSYWGFDYWGQGTLVTVSS

CDR1: SYMH
CDR2: WINPQGGSTNYAQKFQG
CDR3: DHGSRHFWSYWGFDY

【圖4】（續）



【圖5】