I883044

(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 I883044 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：109131184 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 09 月 10 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/32 (2006.01)* *A61K31/00 (2006.01)*

A61K39/395 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/09/11 英國 1913079.8

(71)申請人：新加坡商蜂鳥生物科技私人有限公司 (新加坡) HUMMINGBIRD BIOSCIENCE PTE. LTD. (SG)

新加坡

(72)發明人：拜德克庫帕 傑若米 D BOYD-KIRKUP, JEROME DOUGLAS (GB)；關詩尤 GUAN, SIYU (CN)；英葛蘭 皮爾斯 INGRAM, PIERS (GB)；帕茲奇維斯 寇拉德 PASZKIEWICZ, KONRAD (GB)；桑西能 文森提 SANCENON, VICENTE (ES)；塔卡爾 迪皮提 THAKKAR, DIPTI (IN)；吳志浩 WU, ZHIHAO (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

期刊 Drilon et al. "Response to ERBB3-Directed Targeted Therapy in NRG1-Rearranged Cancers" Volume 8, Issue 6 Cancer Discovery 1 June 2018

期刊 Misako Nagasaka et al , "NRG1 and NRG2 fusion positive solid tumor malig _a paradigm of ligand-fusion oncogenesis", Trends Cancer. 2022 Mar ;8(3): 242-258.

審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：79 共 595 頁

(54)名稱

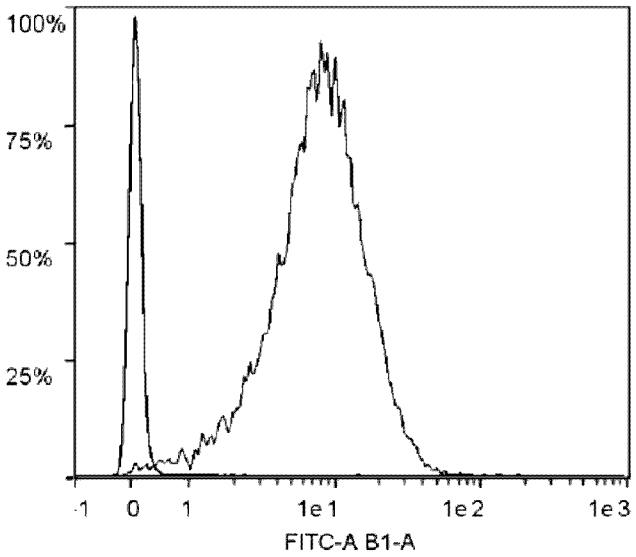
使用 HER3 抗原結合分子的癌症之治療及預防

(57)摘要

揭示一種用於治療或預防個體內癌症之方法，其中該癌症包含具有導致 HER3 配體之增高表現的突變的細胞，其中該方法包含：對該個體投予一治療或預防有效量之能與 HER3 結合之抗原結合分子。

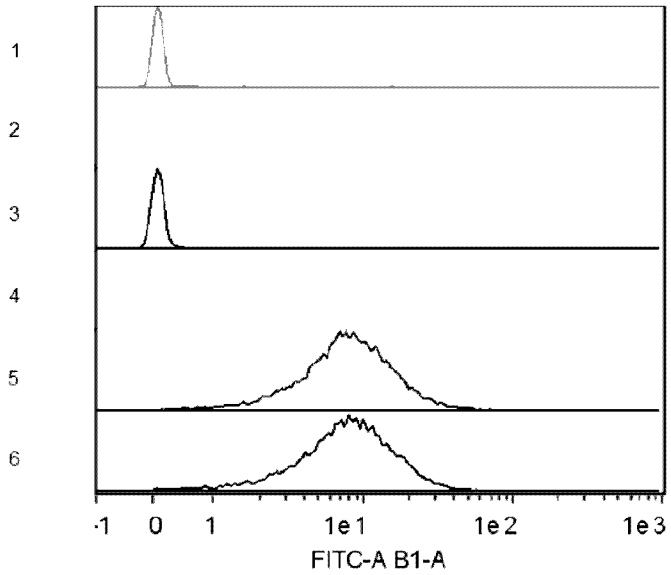
Methods for treating or preventing a cancer in a subject are disclosed, wherein the cancer comprises cells having a mutation resulting in increased expression of a ligand for HER3, wherein the method comprises administering a therapeutically or prophylactically effective amount of an antigen-binding molecule which is capable of binding to HER3 to the subject.

指定代表圖：



顏色	族群		% 親代
■	HER 3 陽性	[HEK293 O/E H3: 10D1]	98.98
■	HER 3 陽性	[WT HEK293: 10D1]	0.60

【圖1A】



	顏色	族群		% 親代
1	■	HER3 陽性	[WT HEK293: 同型]	0.07
2		HER3 陽性	[WT HEK293: LJM716]	1.91
3	■	HER3 陽性	[WT HEK293: 10D1]	0.60
4		HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: 同型]	0.12
5	■	HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: LJM716]	99.46
6	■	HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: 10D1]	98.98

【圖1B】

I883044

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用HER3抗原結合分子的癌症之治療及預防

【英文發明名稱】

TREATMENT AND PREVENTION OF CANCER USING HER3 ANTIGEN-BINDING MOLECULES

【中文】

揭示一種用於治療或預防個體內癌症之方法，其中該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的突變的細胞，其中該方法包含：對該個體投予一治療或預防有效量之能與HER3結合之抗原結合分子。

【英文】

Methods for treating or preventing a cancer in a subject are disclosed, wherein the cancer comprises cells having a mutation resulting in increased expression of a ligand for HER3, wherein the method comprises administering a therapeutically or prophylactically effective amount of an antigen-binding molecule which is capable of binding to HER3 to the subject.

【指定代表圖】圖1A、B

【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】

使用HER3抗原結合分子的癌症之治療及預防

【英文發明名稱】

TREATMENT AND PREVENTION OF CANCER USING HER3 ANTIGEN-BINDING MOLECULES

【技術領域】

【0001】此申請案主張提申日期2019年9月11日之GB1913079.8的優先權，實際上其等的內容和要素係藉此併入本案以作為參考資料。

【0002】本發明係有關於分子生物學領域，更特別地為抗體技術及醫學治療與預防之方法。

【先前技術】

【0003】增高的HER3表現於多種實性腫瘤，包括乳癌、胃癌、頭頸部癌、胰臟癌、卵巢癌及肺癌中與預後不良有關聯。HER3-媒介的訊息傳導對於腫瘤進程有不良後果；HER3向上調節與抗-HER2及抗-EGFR療法抗性有關連，以及對於抗-PD-1療法難治性之實性腫瘤與抗-PD-1療法的反應者相比顯示出較高的HER3表現。

【0004】HER3-結合抗體係描述於舉例而言Zhang等人，Acta Biochimica et Biophysica Sinica (2016) 48(1): 39-48之內。抗-HER3抗體LJM-716與HER3細胞外域的子域II及IV上的表位結合，將HER3鎖定於非活性構形(Garner等人，Cancer Res (2013) 73: 6024-6035)。MM-121(亦稱為塞里班土單抗(seribantumab))業已顯示出會藉由阻斷調蛋白(HRG)與HER3的結合而抑制HER3-媒介的訊息傳導(Schoeberl等人，Sci. Signal. (2009) 2(77): ra31)。帕圖單抗(Patritumab)(亦稱

為U-1287及AMG-888)亦會阻斷調蛋白與HER3的結合(參見例如Shimizu等人之Cancer Chemother Pharmacol. (2017) 79(3):489-495。RG7116(亦稱為路瑞妥珠單抗(lumretuzumab)及RO-5479599)辨識HER3細胞外域的子域I上的表位(參見例如Mirschberger等人之Cancer Research (2013) 73(16) 5183-5194)。KTN3379通過與子域III的胺基酸殘基(對應於序列辨識編號:1的下列位置:Gly476、Pro477、Arg481、Gly452、Arg475、Ser450、Gly420、Ala451、Gly419、Arg421、Thr394、Leu423、Arg426、Gly427、Lys356、Leu358、Leu358、Lys356、Ala330、Lys329及Gly337)，以及子域II的Met310、Glu311及Pro328(參見Lee等人，Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Oct 27; 112(43):13225)的交互作用來結合HER3。AV-203(亦稱為CAN-017)業已顯示出會阻斷NRG1與HER3的結合且促進HER3降解(參見Meetze等人，Eur J Cancer 2012; 48:126)。REGN1400亦會抑制配體與HER3的結合(參見Zhang等人，Mol Cancer Ther (2014) 13:1345–1355)。RG7597(duligotuzumab)為雙重作用的Fab(DAF)其能與HER3及EGFR二者結合，以及與HER3的子域III結合(參見Schaefer等人，Cancer Cell (2011) 20(4):472-486)。MM-111及MM-141係雙專一性抗體其具有HER3-結合臂會抑制HRG配體與HER3之結合(參見McDonagh等人之Mol Cancer Ther (2012) 11:582-593及Fitzgerald等人，Mol Cancer Ther (2014) 13:410-425)。

【發明內容】

【0005】本發明係提供一種如本文所述任何具體例之能與HER3結合之抗原結合分子，其係用於一治療或預防個體內癌症之方法中，其中該癌症包含藉HER3配體表現或過度表現而特徵化的細胞。

【0006】亦提供一種如本文所述任何具體例之能與HER3結合之抗

原結合分子於製備一藥物之用途，該藥物供用於一治療或預防個體內癌症之方法中，其中該癌症包含藉HER3配體表現或過度表現而特徵化的細胞。

【0007】亦提供一種治療或預防個體內癌症之方法，其中該癌症包含藉HER3配體表現或過度表現而特徵化的細胞，其中該方法包含：對個體投予一治療或預防有效量的如本文所述任何具體例之能與HER3結合之抗原結合分子。

【0008】在依據本發明各種態樣之一些具體例中，該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的突變的細胞。

【0009】更特定地，本發明提供一種抗原結合分子，其能與HER3結合以供用於一治療或預防個體內癌症之方法中，其中該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的突變的細胞，且其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0010】亦提供能與HER3結合之抗原結合分子於製備一藥物之用途，該藥物供用於一治療或預防個體內癌症之方法中，其中該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的突變的細胞，且其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0011】亦提供一種治療或預防個體內癌症之方法，其中該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的突變的細胞，其中該方法包含：對該個體投予一治療或預防有效量之能與HER3結合之抗原結合分子，且其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0012】在依據本發明的各種態樣之一些具體例中，該HER3配體包含一胺基酸序列其與NRG之類EGF域具有至少60%的序列同一性。

【0013】在一些具體例中，該癌症包含具NRG基因融合的細胞。在一些具體例中，該NRG基因融合係選自於CLU-NRG1, CD74-NRG1, DOC4-NRG1, SLC3A2-NRG1, RBPMS-NRG1, WRN-NRG1, SDC4-NRG1, RAB2IL1-NRG1, VAMP2-NRG1, KIF13B-NRG1, THAP7-

NRG1, SMAD4-NRG1, MDK-NRG1, TNC-NRG1, DIP2B-NRG1, MRPL13-NRG1, PARP8-NRG1, ROCK1-NRG1, DPYSL2-NRG1, ATP1B1-NRG1, CDH6-NRG1, APP-NRG1, AKAP13-NRG1, THBS1-NRG1, FOXA1-NRG1, PDE7A- NRG1, RAB3IL1-NRG1, CDK1-NRG1, BMPRIB-NRG1, TNFRSF10B-NRG1, MCPH1-NRG1及SLC12A2-NRG2。在一些具體例中，該NRG基因融合係選自於CLU-NRG1, CD74-NRG1, SLC3A2-NRG1或VAMP2-NRG1。

【0014】在一些具體例中，該癌症衍生自肺臟、乳房、頭、頸、腎、卵巢、胰臟、前列腺、子宮、膽囊、結腸、直腸、膀胱、軟組織或鼻咽。

【0015】在一些具體例中該癌症係選自於肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、侵襲性黏液性肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、乳癌、乳腺癌、乳腺侵襲性癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腎臟癌、腎臟透明細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、胰臟癌、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、前列腺癌、前列腺腺癌、子宮內膜癌、子宮癌肉瘤、膽囊癌、膽管癌、結腸直腸癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、肉瘤、軟組織肉瘤、神經內分泌腫瘤和鼻咽部之神經內分泌腫瘤。在一些具體例中，該癌症係選自於肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、侵襲性黏液性肺腺癌及肺鱗狀細胞癌。

【0016】在一些具體例中，該抗原結合分子包含：

(i) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0017】在一些具體例中，該抗原結合分子包含：

一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：36的胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：83的胺基酸序列有至少70%的序列同一性。

【0018】在一些具體例中，該抗原結合分子包含：

包括有下列框架區域(FRs)之VH區域：

具有序列辨識編號：53的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：59的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：66的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：71的胺基酸序列之HC-FR4。

【0019】在一些具體例中，該抗原結合分子包含：

包括有下列框架區域(FRs)之VL區域：

具有序列辨識編號：104的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：110的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：120的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：125的胺基酸序列之LC-FR4。

【0020】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一重鏈，該重鏈包含序列辨識編號：171之胺基酸序列。

【0021】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一輕鏈，該輕鏈包含序列辨識編號：177之胺基酸序列。

說明

【0022】已知的抗-HER3抗體大致上分為兩類。第一類抗體與HER3之域I及/或III結合，且藉此競爭性抑制配體與HER3之結合。塞里

班土單抗(MM-121)是本類中的代表成員，而其他成員包括帕圖單抗(U3－1287或AMG-888)、路瑞妥珠單抗(RG-7116)、AV-203、GSK2849330及REGN1400。第二類抗體藉由與域II及IV間或域II及III間之界面結合，而將HER3鎖定於非活性構形。LJM-716是本類的代表例，KTN3379亦然。

【0023】本發明係有關於新穎的HER3-結合分子，其與已知的抗-HER3抗體相比具有改良的性質。

【0024】本發明人進行了HER3的細胞外區域內特定感興趣的區域結合之抗原結合分子之靶定生產。本發明之HER3-結合分子與先前技藝揭示的抗原結合分子相比，提供所欲的生物物理及/或功能性質組合。

【0025】在本發明的具體例中，該抗原結合分子能與HER3的細胞外區域之子域II結合(序列辨識編號：16)，且抑制結合的HER3分子與交互作用伙伴的締合。

【0026】特別地，本文所述之HER3-結合抗原結合分子證實會與HER3的一表位結合、此提供了：(i)對於HER3與交互作用伙伴(如EGFR、HER2)之締合的強力抑制，以及(ii)於NRG存在及不存在下均與HER3結合的高親和性。該性質之獨特組合提供了下游訊息傳導之強烈抑制以及對抗範圍廣泛的癌症之優秀抗癌活性。

HER3

【0027】HER3(也被稱為例如ERBB3 LCCS2，MDA-BF-1)係確認為UniProt P21860蛋白。人類ERBB3基因編碼的mRNA之選擇式剪接產出五種不同的同功型：同功型1(UniProt: P21860-1，v1；序列辨識編號：1)；同功型2(UniProt: P21860-2；序列辨識編號：2)，其包含位置141與序列辨識編號:1不同的序列，且其缺少對應於序列辨識編號:1之位置183至1342的胺基酸序列；同功型3(UniProt: P21860-3；序列

辨識編號：3)，其相對於序列辨識編號：1包含取代C331F，且其缺少對應於序列辨識編號：1之位置332至1342的胺基酸序列；同功型4(UniProt: P21860-4；序列辨識編號：4)，其缺少對應於序列辨識編號：1之位置1至59的胺基酸序列；及同功型5(UniProt: P21860-5；序列辨識編號：5)，其缺少對應於序列辨識編號：1之位置1至643的胺基酸序列。

【0028】序列辨識編號：1至3之N端19個胺基酸構成一訊息胜肽，所以HER3同功型1、2及3的成熟形式(即加工移去訊息胜肽之後)分別具有序列辨識編號：6、7及8中顯示的胺基酸序列。

【0029】HER3之結構及功能係描述於舉例而言Cho and Leahy Science (2002) 297 (5585):1330-1333，Singer等人，Journal of Biological Chemistry (2001) 276, 44266-44274，Roskoski等人，Pharmacol. Res. (2014) 79: 34-74，Bazley and Gullick Endocrine-Related Cancer (2005) S17-S27以及Mujoo等人，Oncotarget (2014) 5(21):10222-10236之內，其等各者係以其等之全體藉此併入於此以作為參考資料。HER3為單程的跨膜ErbB受體酪胺酸激酶具有一N-端細胞外區域(序列辨識編號：9)，其包含二個富含白胺酸子域(域I及III，分別顯示於序列辨識編號：15及17內)及二個富含半胱胺酸子域(域II及IV，分別顯示於序列辨識編號：16及18內)。域II包含一β髮夾二聚合環(序列辨識編號：19)其涉及與其他HER受體分子之分子內交互作用。細胞外區域係經由一跨膜區域(序列辨識編號：10)與細胞質區域(序列辨識編號：11)鍵聯。細胞質區域包含一近膜節段(序列辨識編號：12)、一蛋白激酶域(序列辨識編號：13)及一C-端節段(序列辨識編號：14)。

【0030】通過HER3訊息傳導涉及了受體同質二聚合(即與其他HER3受體)或異質二聚合(與其他HER受體，例如HER2)以及由此引起

的細胞質域之酪胺酸蛋白激酶域之自磷酸化。磷酸化的酪胺酸殘基補給轉接/效應子蛋白(如Grb2及磷脂酶C γ (PLC γ)，其含有src同源域2(SH2)或磷酸酪胺酸結合(PTB)域。

【0031】通過HER3之訊息傳導能以配體依賴或配體獨立方式予以活化。於缺少配體的情況下，HER3受體分子通常以單體及防止受體二聚合的構形表現於細胞表面，受體二聚合的構形會使子域II的二聚合環與子域IV上的袋成為分子內接觸。HER3配體如神經調節蛋白(NRG)，例如NRG1(亦稱為調蛋白，HRG)或NRG2與細胞外區域的子域I及III結合會引起構形變化，此導致子域II的二聚合環暴露而促進受體二聚合及訊息傳導。HER3的一些癌症相關的突變可能破壞形成非活性「封閉式」構形所需要的子域II及IV之交互作用且藉此造成二聚合環之組成性呈現以及於缺少配體結合的情況下活化HER3-媒介的訊息傳導(參見例如Jaiswal等人，Cancer Cell (2013) 23(5): 603-617)。

【0032】於此說明書中，“HER3”係指來自任何物種的HER3且包括來自任何物種的HER3同功型、片段、變異體(包括突變體)或同源物。

【0033】當使用於本文中，一蛋白的“片段”、“變異體”或“同源物”可選擇地特徵在於與參考蛋白(如參考同功型)的胺基酸序列，有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。在一些具體例中，一參考蛋白的片段、變異體、同功型或同源物可特徵在於執行參考蛋白所履行的功能之能力。

【0034】一“片段”通常係指參考蛋白的一部分。一“變異體”通常係指具有一胺基酸序列的一蛋白，該胺基酸序列相對於參考蛋白的胺基酸序列包含一或多個胺基酸取代、插入、缺失或其他修飾，但保留與

參考蛋白的胺基酸序列相當程度的序列同一性(如至少60%)。一“同功型”通常係指參考蛋白的一變異體，其係由與參考蛋白物種相同的物種所表現(諸如HER3同功型1至5為彼此全部的同功型)。一“同源物”通常係指參考蛋白的一變異體，其係由與參考蛋白物種相比，不同的物種所生產者。舉例而言，人類HER3同功型1(P21860-1, v1；序列辨識編號：1)及恆河獼猴HER3(UniProt: F7HEH3-1, v2；序列辨識編號：20)為彼此的同源物。同源物包括異種同源物(orthologues)。

【0035】參考蛋白的一“片段”可為任何長度(按胺基酸的數量計)，雖然可選擇地為參考蛋白(即，衍生出該片段的蛋白)長度的至少20%且可具有參考蛋白長度的50%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之一者的最大長度。

【0036】HER3的片段可具有10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1100、1200個胺基酸之一者的最小長度，且可具有20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、500、600、700、800、900、1000、1100、1200或1300個胺基酸之一者的最大長度。

【0037】在一些具體例中，HER3為來自哺乳動物的HER3(如靈長類動物(恆河猴(rhesus)、食蟹獼猴(cynomolgus)、非人類靈長類動物或人類)及/或嚙齒動物(如大鼠或鼠類)HER3)。HER3之同功型、片段、變異體或同源物可選擇地特徵在於與來自特定物種，例如人類的未成熟或成熟的HER3同功型之胺基酸序列，有至少70%，較佳為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0038】同功型、片段、變異體或同源物可選擇地為功能同功型、片段、變異體或同源物，例如以該功能性質/活性合適的分析法予以分析

測定時，具有參考HER3(如人類HER3同功型1)的功能性質/活性。舉例而言，HER3之同功型、片段、變異體或同源物可展現與：HER2、NRG1(第I、II、III、IV、V或VI型)或NRG2(α或β)之一或多者締合。

【0039】在一些具體例中，HER3包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：1至8中之一者有至少70%，較佳為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的胺基酸序列同一性。

【0040】在一些具體例中，HER3的片段包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：9至19中之一者，如9、16或19中之一者有至少70%，較佳為80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的胺基酸序列同一性。

標靶分子上特定感興趣的區域

【0041】本發明之抗原結合分子經特別設計以靶定特定感興趣的HER3區域。於二步驟的方法中，於預測抗原性、功能及安全性的分析後，選擇要靶定的HER3區域。繼而使用對應靶定區域的胜肽作為免疫原來製備對HER3標靶區域專一的抗體以增加專一性單株抗體，且隨後篩選於天然狀態能結合HER3的經辨識抗體。此方法提供抗體表位精湛的掌握。

【0042】本發明之抗原結合分子可參照其等結合的HER3區域予以定義。本發明之抗原結合分子可與特定感興趣的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子可結合由相鄰的胺基酸序列組成(即胺基酸一級序列)之HER3的線形表位。在一些具體例中，該抗原結合分子可結合由胺基酸序列之不連續的胺基酸序列組成之HER3的構形表位。

【0043】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子與HER3結合。

在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3的細胞外區域(例如序列辨識編號：9所示的區域)結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3的細胞外區域之子域II(例如序列辨識編號：16所示的區域)結合。

【0044】在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：229所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：229所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230及231所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230及231所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：231所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：231所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。

【0045】在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：21所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：21所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：19所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：19所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：22所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：22所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。

【0046】在一些具體例中，該抗原結合分子不與對應於序列辨識編號：1的位置260至279之HER3的區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子不與對應於序列辨識編號：1的位置260至279的HER3區域之一胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子不與序列辨識編號：23所示的HER3的區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子不與序列辨識編號：23所示的HER3的區域的一胺基酸殘基接觸。

【0047】一抗體與一胜肽/多肽結合的區域可藉由熟悉此藝者使用本技藝熟知的各種方法來判定，包括抗體-抗原複合物之X射線共結晶學分析、胜肽掃描(peptide scanning)、致突變測繪(mutagenesis mapping)、由質譜法進行之氫-氘交換分析(hydrogen-deuterium exchange analysis)、噬菌體顯示、競爭ELISA及蛋白質水解為基的「保護」法。此等方法係於，舉例而言，Gershoni等人，BioDrugs, 2007, 21(3):145-156中說明，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0048】在一些具體例中，該抗原結合分子能與一種抗體所結合HER3區域相同的HER3區域或重疊的HER3區域結合，該抗體包含本文所述之抗體殖株10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一種抗體所結合HER3區域相同的HER3區域或重疊的HER3區域結合，該抗體包含抗體殖株10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一種抗體所結合HER3區域相同的HER3區域或重疊的HER3區域結合，該抗體包含抗體殖株10D1_c89之VH及VL序列。

【0049】當使用於本文中，一“胜肽”係指一種由肽鍵所鍵聯的二或更多個胺基酸單體的鏈。一胜肽典型於該區域具有大約2至50個胺基酸的長度。一“多肽”為二或更多種胜肽的聚合物鏈。多肽典型具有超過大約50個胺基酸的長度。

【0050】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：1、3、4、6或8中之一者的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。

【0051】在一些具體例中，該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：9的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：16的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。

【0052】在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：229的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：230及231的胺基酸序列或由該等胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：230的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：231的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：23的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：21的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：19的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該

抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：22的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。

【0053】在一些具體例中，該抗原結合分子與對應於序列辨識編號：1的位置260至279之胺基酸序列所組成的一胜肽不能結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23之胺基酸序列所組成的一胜肽不能結合。

【0054】一抗原結合分子與一特定的胜肽/多肽結合的能力可以藉由熟悉此藝者熟知的方法來分析，包括藉由ELISA、免疫墨點法(如西方墨點法)、免疫沉澱法、表面電漿子共振(SPR；參見諸如，Hearty等人，Methods Mol Biol (2012) 907:411-442)或生物層干涉術(參見諸如Lad等人，(2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507)之分析。

【0055】在該抗原結合分子能與包含一參考胺基酸序列之胜肽/多肽結合的具體例中，該胜肽/多肽可包含一或多個額外的胺基酸於該參考胺基酸序列之一或二端。在一些具體例中，該胜肽/多肽包含例如1-5、1-10、1-20、1-30、1-40、1-50、5-10、5-20、5-30、5-40、5-50、10-20、10-30、10-40、10-50、20-30、20-40或20-50個額外的胺基酸於該參考胺基酸序列之一或二端。

【0056】在一些具體例中，該參考序列之一或二端(即N端及C端末端)所提供的額外胺基酸，在HER3胺基酸序列的情況下係對應於該參考序列的末端位置。作為舉例，於該抗原結合分子與包含序列辨識編號：23的序列及額外的二個胺基酸於序列辨識編號：23的C端末端之胜肽能結合的情況中，對應於序列辨識編號：1的位置278及279之額外的二個胺基酸可以為蘇胺酸及離胺酸。

【0057】在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽係結合一種抗體，其包含本文所述之抗體殖株10D1、

10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽係結合一種抗體，其包含抗體殖株10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽係結合一種抗體，其包含抗體殖株10D1_c89之VH及VL序列。

抗原結合分子

【0058】本發明提供能與HER3結合之抗原結合分子。

【0059】一種“抗原結合分子”係指一種分子，其能與標靶抗原結合且包含單株抗體、多株抗體、單專一性及多專一性抗體(如雙專一性抗體)及抗體片段(如Fv、scFv、Fab、scFab、F(ab’)$_2$、Fab$_2$、雙價抗體(diabodies)、三鏈抗體(triabodies)、scFv-Fc、微型抗體(minibodies)、單域抗體(如VhH)等等)，只要其等展現與相關的標靶分子之結合。

【0060】本發明之抗原結合分子包含能與標靶抗原結合的一部分。在一些具體例中，能與標靶抗原結合的該部分包含能與標靶抗原專一性結合的一抗體之一抗體重鏈可變異區域(VH)及一抗體輕鏈可變異區域(VL)。在一些具體例中，能與標靶抗原結合的該部分包含能與標靶抗原結合的適配體或由能與標靶抗原結合的適配體所組成，例如核酸適配體(舉例而言，於Zhou and Rossi Nat Rev Drug Discov. 2017 16(3):181-202內回顧)。在一些具體例中，能與標靶抗原結合的該部分包含抗原結合胜肽/多肽或由抗原結合胜肽/多肽所組成，例如胜肽適配體、硫氧化還原蛋白、單一體型(monobody)、抗運載蛋白(anticalin)、孔尼茲域

(Kunitz domain)、厄維體(avimer)、打結素(knottin)、fynomer、atrimer、DARPin、親和體(affibody)、奈米抗體(nanobody) (即單域抗體(sdAb))阿菲林(affilin)、犰狳重複蛋白(armadillo repeat protein (ArmRP)、Obody或纖維接合素(fibronectin)-舉例而言於Reverdatto等人，Curr Top Med Chem. 2015；15(12): 1082-1101內回顧，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料(亦可參見例如Boersma等人，J Biol Chem (2011) 286:41273-85以及Emanuel等人，Mabs (2011) 3:38-48)。

【0061】本發明之抗原結合分子一般包含抗原結合域，其包含能與標靶抗原專一性結合的一抗體之VH及VL。由VH及VL形成的抗原結合域於此亦可以稱為Fv區域。

【0062】一種抗原結合分子可以為，或可包含，一種抗原結合多肽或抗原結合多肽複合物。一種抗原結合分子可以包含一起形成抗原結合域之一種以上的多肽。多肽可以共價或非共價地締合。在一些具體例中，該多肽形成包含該多肽之較大多肽的一部分(如就scFv來說包含VH及VL，或就scFab來說包含VH-CH1及VL-CL)。

【0063】一種抗原結合分子可提及一種以上的多肽(如2、3、4、6或8種多肽)之非共價或共價複合物，舉例而言一種包含二種重鏈多肽及二種輕鏈多肽之似IgG抗原結合分子。

【0064】本發明之抗原結合分子可經設計且使用能與HER3結合之單株抗體(mAbs)的序列來製備。亦可使用/提供抗體之抗原結合區域，諸如單鏈可變異片段(scFv)、Fab及$F(ab')_2$片段。“抗原結合區域”是一抗體的任何片段，其能與該特定抗體專一的標靶結合。

【0065】抗體通常包含六個互補性決定區域CDRs；三者於重鏈可變異(VH)區域：HC-CDR1、HC-CDR2及HC-CDR3，以及三者於輕鏈

可變異(VL)區域：LC-CDR1、LC-CDR2及LC-CDR3。六個CDRs一起定義抗體之互補位(paratope)，其為抗體與標靶抗原結合的一部分。

【0066】VH區域和VL區域包含框架區域(FRs)於各CDR的任一方，其提供CDRs之架構。從N端至C端，VH區域包含下列結構：N端(term)-[HC-FR1]-[HC-CDR1]-[HC-FR2]-[HC-CDR2]-[HC-FR3]-[HC-CDR3]-[HC-FR4]-C端；且VL區域包含下列結構：N端-[LC-FR1]-[LC-CDR1]-[LC-FR2]-[LC-CDR2]-[LC-FR3]-[LC-CDR3]-[LC-FR4]-C端。

【0067】有幾種不同的定義抗體CDRs及FRs之規範，諸如於Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991), Chothia等人，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)中所述的該等，以及VBASE2，如Retter等人，Nucl. Acids Res. (2005) 33 (suppl 1): D671-D674中所述。本文所述之抗體殖株的VH區域及VL區域之CDRs及FRs之定義係依據國際IMGT(ImMunoGeneTics)資訊系統(LeFranc等人，Nucleic Acids Res. (2015) 43 (Database issue):D413-22)，其使用Lefranc等人，Dev. Comp. Immunol. (2003) 27:55-77中所述的IMGT V-DOMAIN編號規則。

【0068】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種能與HER3結合之抗原結合分子的CDRs。在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種能與HER3結合之抗原結合分子的FRs。在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種能與HER3結合之抗原結合分子的CDRs及FRs。亦即，在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種能與HER3結合之抗原結合分子的VH區域及VL區域。

【0069】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一VH區域及一VL

區域，其係或其係衍生自，本文所述之HER3-結合抗體殖株的VH/VL區域(即抗-HER3抗體殖株10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10D1、10A6、4-35-B2或4-35-B4；如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91；如10D1_c89)。

【0070】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(1)至(10)中的一者之VH區域：

【0071】(1) (10D1衍生的) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0072】(2) (10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c87、10D1_c92、10D1_c93) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0073】(3) (10D1_c85v1、10D1_c85v2) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0074】(4)(10D1_c85o1) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：49的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0075】(5)(10D1_c85o2) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：50的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0076】(6) (10D1_c89、10D1_c90) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0077】(7)(10D1_c91) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：42的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0078】(8)(10A6) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：158的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：159的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：160的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0079】(9)(4-35-B2) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：128的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：129的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：130的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0080】(10)(4-35-B4) 包括有下列CDRs之VH區域：

具有序列辨識編號：144的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：145的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：146的該胺基酸序列之HC-CDR3，

或其之一變異體，其中HC-CDR1、HC-CDR2或HC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0081】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(11)至(24)中的一者之VH區域：

【0082】(11) (10D1) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：55的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：58的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：69的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：73的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0083】(12) (10D1_c75、10D1_c92) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：56的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：61的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0084】(13) (10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：56的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：62的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0085】(14) (10D1_c78v2) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：57的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：62的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0086】(15) (10D1_11B) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：224的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：60的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：63的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0087】(16) (10D1_c85v1) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：56的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：64的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0088】(17) (10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：57的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：64的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0089】(18) (10D1_c87、10D1_c93) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：52的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：56的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：65的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：70的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0090】(19) (10D1_c89) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：53的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：59的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：66的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：71的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0091】(20) (10D1_c90) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：54的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：59的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：67的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：71的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0092】(21) (10D1_c91) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：53的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：59的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：68的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：72的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0093】(22) (10A6) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：161的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：162的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：163的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：73的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0094】(23) (4-35-B2) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：131的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：132的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：133的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：134的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0095】(24) (4-35-B4) 包括有下列FRs之VH區域：

具有序列辨識編號：147的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：148的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：149的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：73的該胺基酸序列之HC-FR4，

或其之一變異體，其中HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3或HC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0096】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一VH區域，該VL

區域包含如以上(1)至(10)中的一者之CDRs之以及如以上(11)至(24)中的一者之FRs。

【0097】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(25)至(41)中的一者之VH區域：

【0098】(25) 包含如(1)之CDRs以及如(11)、(12)、(13)、(14)、(15)、(16)、(17)、(18)、(19)、(20)或(21)之FRs的VH區域。

【0099】(26) 包含如(2)之CDRs以及如(11)之FRs的VH區域。

【0100】(27) 包含如(2)之CDRs以及如(12)之FRs的VH區域。

【0101】(28) 包含如(2)之CDRs以及如(13)之FRs的VH區域。

【0102】(29) 包含如(2)之CDRs以及如(14)之FRs的VH區域。

【0103】(30) 包含如(2)之CDRs以及如(15)之FRs的VH區域。

【0104】(31) 包含如(2)之CDRs以及如(18)之FRs的VH區域。

【0105】(32) 包含如(3)之CDRs以及如(16)之FRs的VH區域。

【0106】(33) 包含如(3)之CDRs以及如(17)之FRs的VH區域。

【0107】(34) 包含如(4)之CDRs以及如(17)之FRs的VH區域。

【0108】(35) 包含如(5)之CDRs以及如(17)之FRs的VH區域。

【0109】(36) 包含如(6)之CDRs以及如(19)之FRs的VH區域。

【0110】(37) 包含如(6)之CDRs以及如(20)之FRs的VH區域。

【0111】(38) 包含如(7)之CDRs以及如(21)之FRs的VH區域。

【0112】(39) 包含如(8)之CDRs以及如(22)之FRs的VH區域。

【0113】(40) 包含如(9)之CDRs以及如(23)之FRs的VH區域。

【0114】(41) 包含如(10)之CDRs以及如(24)之FRs的VH區域。

【0115】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(42)至(61)中的一者之VH區域：

【0116】(42) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與

序列辨識編號：24的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0117】(43) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：25的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0118】(44) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：26的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0119】(45) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：27的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0120】(46) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：28的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0121】(47) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：29的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0122】(48) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：30的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少

75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0123】(49) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：31的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0124】(50) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：32的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0125】(51) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：33的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0126】(52) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：34的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0127】(53) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：35的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0128】(54) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：36的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0129】(55) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：37的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0130】(56) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：38的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0131】(57) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：39的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0132】(58) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：40的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0133】(59) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：127的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0134】(60) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：143的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0135】(61) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：157的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0136】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(62)至(71)中的一者之VL區域：

【0137】(62) (10D1衍生的) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0138】(63)(10D1、10D1_c75、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c91、10D1_c93) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0139】(64)(10D1_c76) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：89的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或

多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0140】(65)(10D1_c77) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：90的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：96的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0141】(66)(10D1_c85v1 、 10D1_c85v2 、 10D1_c85o1 、 10D1_c85o2) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：93的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0142】(67)(10D1_c90) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：97的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0143】(68)(10D1_c92) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：98的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或

多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0144】(69)(10A6) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：165的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：166的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：167的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0145】(70)(4-35-B2) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：136的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：137的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：138的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0146】(71)(4-35-B4) 包括有下列CDRs之VL區域：

具有序列辨識編號：151的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：152的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：153的該胺基酸序列之LC-CDR3；

或其之一變異體，其中LC-CDR1、LC-CDR2或LC-CDR3之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0147】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(72)至(86)中的一者之VL區域：

【0148】(72) (10D1) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：106的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：113的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：123的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：126的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0149】(73) (10D1_c75) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：100的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：107的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：114的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0150】(74) (10D1_c76) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：101的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：108的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：115的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0151】(75) (10D1_c77) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：102的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：108的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：116的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0152】(76) (10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B) 包括有

下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：103的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：108的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：117的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0153】(77) (10D1_c85v1 、 10D1_c85v2 、 10D1_c85o1 、 10D1_c85o2) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：103的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：108的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：118的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0154】(78) (10D1_c87) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：103的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：109的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：119的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0155】(79) (10D1_c89) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：104的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：110的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：120的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：125的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0156】(80) (10D1_c90) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：105的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：110的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：121的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0157】(81) (10D1_c91) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：104的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：111的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：122的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：125的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0158】(82) (10D1_c92) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：100的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：112的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：114的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0159】(83) (10D1_c93) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：103的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：108的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：119的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：124的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0160】(84) (10A6) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：168的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：169的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：170的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：142的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0161】(85) (4-35-B2) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：139的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：140的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：141的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：142的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0162】(86) (4-35-B4) 包括有下列FRs之VL區域：

具有序列辨識編號：154的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：155的胺基酸序列之LC-FR2

具有序列辨識編號：156的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：142的該胺基酸序列之LC-FR4，

或其之一變異體，其中LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3或LC-FR4之一者或多者的一或二或三個胺基酸係以另一個胺基酸取代。

【0163】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一VL區域，該VL區域包含如以上(62)至(71)中的一者之CDRs之以及如以上(72)至(86)中的一者之FRs。

【0164】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(87)至(102)中的一者之VL區域：

【0165】(87) 包含如(62)之CDRs以及如(72)、(73)、(74)、(75)、(76)、(77)、(78)、(79)、(80)、(81)、(82)或(83)之FRs的VL區域。

【0166】(88) 包含如(63)之CDRs以及如(72)之FRs的VL區域。

【0167】(89) 包含如(63)之CDRs以及如(73)之FRs的VL區域。

【0168】(90) 包含如(63)之CDRs以及如(76)之FRs的VL區域。

【0169】(91) 包含如(63)之CDRs以及如(78)之FRs的VL區域。

【0170】(92) 包含如(63)之CDRs以及如(79)之FRs的VL區域。

【0171】(93) 包含如(63)之CDRs以及如(81)之FRs的VL區域。

【0172】(94) 包含如(63)之CDRs以及如(83)之FRs的VL區域。

【0173】(95) 包含如(64)之CDRs以及如(74)之FRs的VL區域。

【0174】(96) 包含如(65)之CDRs以及如(75)之FRs的VL區域。

【0175】(97) 包含如(66)之CDRs以及如(77)之FRs的VL區域。

【0176】(98) 包含如(67)之CDRs以及如(80)之FRs的VL區域。

【0177】(99) 包含如(68)之CDRs以及如(82)之FRs的VL區域。

【0178】(100) 包含如(69)之CDRs以及如(84)之FRs的VL區域。

【0179】(101) 包含如(70)之CDRs以及如(85)之FRs的VL區域。

【0180】(102) 包含如(71)之CDRs以及如(86)之FRs的VL區域。

【0181】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以下(103)至(119)中的一者之VL區域：

【0182】(103) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：74的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0183】(104) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：75的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0184】(105) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：76的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0185】(106) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：77的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0186】(107) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：78的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0187】(108) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：79的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0188】(109) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：80的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0189】(110) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：81的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0190】(111) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：82的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0191】(112) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：83的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0192】(113) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：84的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0193】(114) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：85的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0194】(115) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：86的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0195】(116) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：87的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0196】(117) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：135的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0197】(118) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：150的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0198】(119) 一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：164的胺基酸序列有至少70%的序列同一性更佳為至少75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的序列同一性。

【0199】在一些具體例中，該抗原結合分子包含如以上(1)至(61)中的一者之VH區域以及如以上(62)至(119)中的一者之VL區域。

【0200】在如本發明之一或更多個胺基酸係由另一個胺基酸取代的具體例中，該等取代可以為舉例而言如下表之保留式取代。在一些具體例中，中間欄位同一塊內的胺基酸為經取代的。在一些具體例中，最

右邊的欄位同一行的胺基酸為經取代的：

脂肪族的	非極性	G A P
		I L V
	極性-不帶電的	C S T M
		N Q
	極性-帶電的	D E
		K R
芳香族的		H F W Y

【0201】在一些具體例中，取代可以為功能上保留型。亦即，在一些具體例中包含該取代的抗原結合分子的一或更多種功能性質(如標靶結合)與等效未經取代的分子相比，可能不受該取代影響(或可能不實質影響)。

【0202】一種抗體之抗原結合區域的VH及VL區域一起構成Fv區域。在一些具體例中，如本發明之抗原結合分子係包含與HER3結合之Fv區域或由該區域所組成。在一些具體例中，該Fv的VH及VL區域係提供為由一鏈接子區域連結的單一多肽，即單鏈Fv(scFv)。

【0203】在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一種免疫球蛋白重鏈恆定序列的一或多個區域。在一些具體例中該免疫球蛋白重鏈恆定序列為，或衍生自IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM之重鏈恆定序列。

【0204】在一些具體例中，該免疫球蛋白重鏈恆定序列為人類免疫球蛋白G 1恆定(IGHG1；UniProt: P01857-1，v1；序列辨識編號：171)。序列辨識編號：171之位置1至98形成CH1區域(序列辨識編號：172)。序列辨識編號：171之位置99至110形成CH1與CH2區域之間的一鉸鏈區域(序列辨識編號：173)。序列辨識編號：171之位置111至223形成CH2區域(序列辨識編號：174)。序列辨識編號：171之位置224至330形成CH3區域(序列辨識編號：175)。

【0205】製備例示性抗原結合分子可使用pFUSE-CHIg-hG1，其於CH3區域包含取代D356E、L358M(根據EU編號所編號的位置)。pFUSE-CHIg-hG1所編碼的CH3區域之胺基酸序列顯示於序列辨識編號：176內。將可以理解的是可以依照本文所述之抗原結合分子的Fc區域之修飾來提供CH3區域進一步的取代。

【0206】在一些具體例中，一CH1區域包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：172的序列，或與序列辨識編號：172的胺基酸序列有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性的一序列。在一些具體例中，一CH1-CH2鉸鏈區域包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：173的序列，或與序列辨識編號：173的胺基酸序列有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性的一序列。在一些具體例中，一CH2區域包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：174的序列，或與序列辨識編號：174的胺基酸序列有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性的一序列。在一些具體例中，一CH3區域包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：175或176的序列，或與序列辨識編號：175或176的胺基酸序列有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性的一序列。

【0207】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一免疫球蛋白輕鏈恆定序列之一或多個區域。在一些具體例中，免疫球蛋白輕鏈恆定序列為人類免疫球蛋白κ恆定(IGKC；Cκ；UniProt: P01834-1，v2；

序列辨識編號：177)。在一些具體例中，免疫球蛋白輕鏈恆定序列為人類免疫球蛋白λ恆定(IGLC;Cλ)，例如IGLC1、IGLC2、IGLC3、IGLC6或IGLC7。在一些具體例中，一CL區域包含下列或由下列所組成：序列辨識編號：177的序列，或與序列辨識編號：177的胺基酸序列有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性的一序列。

【0208】一種抗體之抗原結合區域的VL及輕鏈恆定(CL)區域，以及VH區域及重鏈恆定1(CH1)區域一起構成Fab區域。在一些具體例中，該抗原結合分子包含一Fab區域，其包含VH、CH1、VL及CL(如Cκ或Cλ)。在一些具體例中，該Fab區域包含一種包含VH及CH1之多肽(如VH-CH1融合多肽)，以及一種包含VL及CL之多肽(如VL-CL融合多肽)。在一些具體例中，該Fab區域包含一種包含VH及CL之多肽(如VH-CL融合多肽)以及一種包含VL及CH之多肽(如VL-CH1融合多肽)；亦即在一些具體例中，該Fab區域為CrossFab區域。在一些具體例中，該Fab或CrossFab之VH、CH1、VL及CL區域係提供為由鏈接子區域連結的單一多肽，即如一單鏈Fab(scFab)或單鏈CrossFab (scCrossFab)。

【0209】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含與HER3結合之Fab區域或由該區域所組成。

【0210】在一些具體例中，本文所述之抗原結合分子包含與HER3結合之整個抗體或由該抗體所組成。當使用於本文中，“整個抗體”係指一種抗體其具有與一免疫球蛋白(Ig)實質相似的結構之結構。不同種類的免疫球蛋白及其等之結構係描述於舉例而言Schroeder and Cavacini J Allergy Clin Immunol. (2010) 125(202): S41-S52之內，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0211】G類型的免疫球蛋白(即IgG)為~150 kDa醣蛋白，其包含二重鏈及二輕鏈。從N-至C-端，重鏈包含一VH接著包含三個恆定域(CH1、CH2及CH3)之重鏈恆定區域，以及同樣地輕鏈包含一VL接著一CL。免疫球蛋白取決於重鏈而可以分類為IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM。輕鏈可以為卡帕(kappa)(κ)或拉目達(lambda)(λ)。

【0212】在一些具體例中，本文所述之抗原結合分子包含下列或由下列所組成：一種與HER3結合之IgG(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)、IgA(例如IgA1、IgA2)、IgD、IgE或IgM。

【0213】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子對於HER3為至少單價的結合。結合價係指抗原結合分子上關於特定的抗原決定位之結合位址數量。因此，在一些具體例中，該抗原結合分子包含至少一個HER3結合位址。

【0214】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一個以上的HER3結合位址，如2、3或4個結合位址。該結合位址可以是相同或不同的。在一些具體例中，該抗原結合分子對於HER3為例如為二價、三價或四價的。

【0215】本發明之態樣係有關於多專一性抗原結合分子。按“多專一性”其係意指該抗原結合分子展現出專一性結合一種以上的標靶。在一些具體例中，該抗原結合分子是雙專一性的抗原結合分子。在一些具體例中，該抗原結合分子包含至少二種不同的抗原決定域(即至少二種抗原決定域，例如包含非同一的VHs及VLs)。

【0216】在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3及另一種標靶結合(例如HER3以外的抗原)，所以至少是雙專一性的。術語“雙專一性”意指該抗原結合分子能與至少二種不同的抗原決定位專一性結合。

【0217】將可以理解的是如本發明之抗原結合分子(例如多專一性抗原結合分子)可包含能與抗原結合分子專一的標靶結合之抗原結合分子。舉例而言，能與HER3及HER3以外的抗原結合之抗原結合分子可包含：(i)一種能與HER3結合的抗原結合分子，以及(ii)一種能與HER3以外的抗原結合的抗原結合分子。

【0218】亦可以理解的是如本發明之抗原結合分子(例如多專一性抗原結合分子)可包含能與抗原結合分子專一的標靶結合之抗原結合多肽或抗原結合多肽複合物。舉例而言，如本發明之抗原結合分子可包含例如(i)一種能與HER3結合的抗原結合多肽複合物，其包含一輕鏈多肽(包含結構VL-CL)及一重鏈多肽(包含結構VH-CH1-CH2-CH3)，以及(ii)一種能與HER3以外的抗原結合的抗原結合多肽複合物，其包含一輕鏈多肽(包含結構VL-CL)及一重鏈多肽(包含結構VH-CH1-CH2-CH3)。

【0219】在一些具體例中，一種較大的抗原結合分子(例如一種多專一性抗原結合分子)之組分抗原結合分子可以稱為較大的抗原結合分子之例如一“抗原結合域”或“抗原結合區域”。

【0220】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種能與HER3結合的抗原結合分子，以及能與HER3以外的抗原結合的一抗原結合分子。在一些具體例中，該HER3以外的抗原為免疫細胞表面分子。在一些具體例中，該HER3以外的抗原為癌細胞抗原。在一些具體例中該HER3以外的抗原為受體分子，例如細胞表面受體。在一些具體例中該HER3以外的抗原為細胞訊息傳導分子，例如細胞介素、趨化介素(chemokines)、干擾素、介白素或淋巴激素。在一些具體例中該HER3以外的抗原為生長因子或激素。

【0221】癌細胞抗原為癌細胞表現或過度表現的抗原。癌細胞抗原

可為任何胜肽/多肽、醣蛋白、脂蛋白、聚醣、醣脂、脂質或其片段。癌細胞抗原表現可能與癌症有關連。癌細胞抗原可能由癌細胞異常表現(譬如癌細胞抗原可能以異常的局部化(localisation)表現)，或可能以癌細胞的異常結構表現。癌細胞抗原可能能夠引發免疫反應。在一些具體例中，該抗原表現於癌細胞之細胞表面(即癌細胞抗原為癌細胞表面抗原)。在一些具體例中，本文所述之抗原結合分子所結合之該抗原的一部份係顯現於癌細胞之外表面上(即細胞外的)。癌細胞抗原可為癌症相關的抗原。在一些具體例中，癌細胞抗原為一種抗原其之表現與癌症的發展、進程或症狀嚴重性有相關。癌症相關的抗原可能與癌症的肇因或病理有相關，或可能為癌症造成的異常表現。在一些具體例中，該癌細胞抗原為一種抗原，癌症細胞所表現的該抗原舉例來說與可比較的非癌細胞(譬如由相同組織/細胞類型衍生的非癌細胞)表現的位準相比之下，為向上調節的(譬如於RNA及/或蛋白位準)。在一些具體例中，該癌症相關的抗原可能優先由癌細胞表現，且可比較的非癌細胞(譬如由相同組織/細胞類型衍生的非癌細胞)不表現。在一些具體例中，該癌症相關的抗原可為突變的致癌基因或突變的抑瘤基因之產物。在一些具體例中，該癌症相關的抗原可為過度表現的細胞蛋白之產物、致癌病毒生產的癌抗原、瘤胎抗原或細胞表面醣脂或醣蛋白。

【0222】在一些具體例中，該HER3以外的抗原為HER3-相關的癌症細胞表現的抗原。HER3-相關的癌症可為表現HER3的癌症(如於細胞表面表現HER3蛋白)；此等癌症可稱為“HER3-陽性”癌症。HER3-相關的癌症包括HER3基因/蛋白表現為癌症之風險因子，及/或與癌症之開始、發展、進程或症狀的嚴重性及/或轉移有正相關的癌症。HER3-相關的癌症包括於Zhang等人之，Acta Biochimica et Biophysica Sinica (2016) 48(1):39-48及Sithanandam and Anderson Cancer Gene Ther

(2008) 15(7):413-448之內所述的該等，其等二者係以其等之全體藉此併入於此以作為參考資料。在一些具體例中，HER3-相關的癌症可能為肺癌(如NSCLC)、黑色素瘤、乳癌、胰臟癌、前列腺癌、卵巢癌、胃癌(gastric cancer)、結腸癌或口腔癌。

【0223】免疫細胞表面分子可為免疫細胞之細胞表面或細胞表面上表現之任何胜肽/多肽、醣蛋白、脂蛋白、聚醣、醣脂、脂質或其片段。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子所結合之免疫細胞表面分子的一部份係位於免疫細胞之外表面上(即細胞外的)。免疫細胞表面分子可表現於任何免疫細胞之細胞表面。在一些具體例中，免疫細胞可以是一種造血來源的細胞，諸如嗜中性球、嗜酸性球、嗜鹼性球、樹突細胞、淋巴球或單核球。淋巴球可以是諸如T細胞、B細胞、自然殺手(NK)細胞、NKT細胞或先天性淋巴細胞(ILC)，或其之前驅物(諸如胸腺細胞或前-B(pre-B)細胞)。在一些具體例中，免疫細胞表面分子可以為共刺激分子(諸如CD28、OX40、4-1BB、ICOS或CD27)或其配體。在一些具體例中，免疫細胞表面分子可以為免疫查核點分子(諸如PD-1、CTLA-4、LAG-3、TIM-3、VISTA、TIGIT或BTLA)或其配體。

【0224】如本發明之多專一性抗原結合分子可以呈任何合適的格式提供，諸如Brinkmann and Kontermann MAbs (2017) 9(2): 182-212之內所述的該等格式，其之整體內容藉此併入以作為參考資料。適合的格式包括Brinkmann and Kontermann MAbs (2017) 9(2): 182-212之圖2內所示的該等：抗體複合物，例如IgG_2、$F(ab')_2$ 或CovX-Body；IgG或似IgG分子，例如IgG、嵌合IgG、κλ-體共同重鏈(κλ-body common HC)；CH1/CL融合蛋白，例如$scFv_2$-CH1/CL、VHH2-CH1/CL；‘只有可變異域’雙專一性抗原結合分子，例如串連(tandem)scFv (taFV)、三價抗體(triplebodies)、雙價抗體(diabodies)

(Db)、dsDb、Db(kih)、DART、scDB、dsFv-dsFv、tandAbs、三頭(triple head)、串連dAb/VHH、四價dAb.VHH；非Ig融合蛋白，例如$scFv_2$-白蛋白、scDb-白蛋白、taFv-白蛋白、taFv-毒素、迷你抗體(miniantibody)、DNL-Fab_2、DNL-Fab_2-scFv、DNL-Fab_2-IgG-細胞介素2、ImmTAC (TCR-scFv)；經修飾的Fc及CH3融合蛋白，例如scFv-Fc(kih)、scFv-Fc(CH3電荷對(charge pair))、scFv-Fc (EW-RVT)、scFv-fc (HA-TF)、scFv-Fc(種子小體(SEEDbody))、taFv-Fc(kih)、scFv-Fc(kih)-Fv、Fab-Fc(kih)-scFv、Fab-scFv-Fc(kih)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、Fab-scFv-Fc(種子小體)、DART-Fc、scFv-CH3(kih)、TriFabs；Fc融合，例如Di-雙價抗體、scDb-Fc、taFv-Fc、scFv-Fc-scFv、HCAb-VHH、Fab-scFv-Fc、$scFv_4$-Ig、$scFv_2$-Fcab；CH3融合，例如Dia-雙價抗體、scDb-CH3；IgE/IgM CH2融合，例如scFv-EHD2-scFv、scFvMHD2-scFv；Fab融合蛋白，例如Fab-scFv(雙抗體(bibody))、Fab-$scFv_2$(三抗體(tribody))、Fab-Fv、Fab-dsFv、Fab-VHH、正交性Fab-Fab；非Ig融合蛋白，例如DNL-Fab_3、DNL-Fab_2-scFv、DNL-Fab_2-IgG-細胞介素2；不對稱IgG或似IgG分子，例如IgG(kih)、IgG(kih)共同輕鏈(common LC)、ZW1 IgG共同輕鏈、Biclonics共同輕鏈、CrossMab、CrossMab(kih)、scFab-IgG(kih)、Fab-scFab-IgG(kih)、正交性Fab IgG(kih)、DuetMab、CH3電荷對+CH1/CL電荷對、鉸鏈/CH3電荷對、鏈交換結構域小體(SEED-body)、Duobody、四合一-CrossMab(kih)、LUZ-Y共同輕鏈；LUZ-Y scFab-IgG、FcFc*；附加及Fc-經修飾的IgGs，例如IgG(kih)-Fv、IgG HA-TF-Fv、IgG(kih)scFab、scFab-Fc(kih)-$scFv_2$、scFab-Fc(kih)-scFv、半DVD-Ig、DVI-Ig(四合一)、CrossMab-Fab；經修飾的Fc及CH3融合蛋白，例如Fab-Fc(kih)-scFv、Fab-scFv-Fc(kih)、Fab-scFv-Fc(BEAT)、Fab-scFv-Fc-種子小體、

TriFab；附加的IgGs-HC融合，例如IgG-HC、scFv、IgG-dAb、IgG-taFV、IgG-CrossFab、IgG-正交性Fab、IgG-(CαCβ) Fab、scFv-HC-IgG、串連Fab-IgG(正交性Fab) Fab-IgG(CαCβ Fab)、Fab-IgG(CR3)、Fab-鉸鏈-IgG(CR3)；附加的IgGs - LC融合，例如IgG-scFv(LC)、scFv(LC)-IgG、dAb-IgG；附加的IgGs-Hc及LC融合，例如DVD-Ig、TVD-Ig、CODV-Ig、$scFv_4$-IgG、Zybody；Fc融合，例如Fab-scFv-Fc、$scFv_4$-Ig；$F(ab')_2$融合，例如$F(ab')_2$-$scFv_2$；CH1/CL融合蛋白諸如$scFv_2$-CH1-鉸鏈/CL；經修飾的IgGs，例如DAF(二合一-IgG)、DutaMab、Mab_2；及非Ig融合，例如DNL-Fab_4-IgG。

【0225】熟習此項技術者能設計及製備雙專一性抗原結合分子。生產雙專一性抗原結合分子的方法包括例如，用可還原的雙硫或非可還原的硫醚鍵進行抗原結合分子或抗體片段之化學交聯作用，舉例而言，如Segal and Bast, 2001. Production of Bispecific Antigen-binding molecules. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1-2.13.16之內所述者，其之整體內容藉此併入以作為參考資料。舉例而言，可以使用N-琥珀醯亞胺-3-(-2-吡啶二硫代)-丙酸酯(SPDP)、經由鉸鏈區域SH-基團予以化學交聯諸如Fab片段，以創造雙硫鍵聯的雙專一性$F(ab)_2$異二聚體。

【0226】其他生產雙專一性抗原結合分子的方法包括融合生產抗體的融合瘤，諸如用聚乙二醇來生產能分泌雙專一性抗體的四源雜交瘤細胞(quadroma cell)，舉例而言如D. M. and Bast, B. J. 2001. Production of Bispecific Antigen-binding molecules. Current Protocols in Immunology. 14:IV:2.13:2.13.1 - 2.13.16之內所述者。

【0227】如本發明之雙專一性抗原結合分子亦可以從諸如一種編碼抗原結合分子的多肽之核酸建構物予以表現而重組地生產，舉例而言

如Antibody Engineering: Methods and Protocols，第二版(Humana Press, 2012)，於第40章:Production of Bispecific Antigen-binding molecules: Diabodies and Tandem scFv (Hornig and Färber-Schwarz)，或法國，How to make bispecific antigen-binding molecules, Methods Mol. Med. 2000；40:333-339之內所述者，該等二者之整體內容藉此併入以作為參考資料。舉例而言，一種編碼二種抗原結合片段之輕及重鏈可變異域的DNA建構物(即，能結合HER3的抗原結合片段之輕及重鏈可變異域，以及能結合另一種標靶蛋白的抗原結合片段之輕及重鏈可變異域)，且於抗原結合片段之間包括編碼一合適的鏈接子或二聚合域之序列，可藉由分子選殖技術予以製備。重組雙專一性抗體之後能藉由於一合適的宿主細胞(諸如一種哺乳動物宿主細胞)內表現建構物(諸如*於活體外*)來生產，以及表現的重組雙專一性抗體繼而能可選擇地予以純化。

Fc區域

【0228】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域。

【0229】於IgG、IgA及IgD同型中，Fc區域包含來自一種多肽的CH2及CH3區域，以及來自另一種多肽的CH2及CH3區域。來自二種多肽的CH2及CH3區域一起形成Fc區域。於IgM及IgE同型中，Fc區域包含三種恆定域(CH2、CH3及CH4)，以及來自二種多肽的CH2至CH4一起形成Fc區域。

【0230】在依據本揭示內容的各種態樣之較佳具體例中，一Fc區域包含二種多肽，各多肽包含一CH2區域及一CH3區域。

【0231】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含CH2及CH3區域之一者或多者內的修飾促進Fc區域的締合。一種抗原結合分子的組分多肽之重組共表現以及隨後的締合導致數種可能

的組合。為了改良重組生產的抗原結合分子內所欲的多肽組合的產量，導入Fc區域修飾以促進所欲的重鏈多肽組合之締合是有利的。修飾可促進不同的多肽鏈之CH2及/或CH3區域之間的疏水及/或靜電交互作用。合適的修飾係舉例而言於Ha等人，Front. Immnol (2016) 7:394之內所述，其係以其之全體藉此併入以作為參考資料。

【0232】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含如下列格式之一者成對的取代於Fc區域的CH3區域，如Ha等人，Front. Immnol (2016) 7:394之表1所示：KiH、KiH_{s-s}、HA-TF、ZW1、7.8.60、DD-KK、EW-RVT、$EW\text{-}RVT_{s-s}$、鏈交換結構域或A107。

【0233】在一些具體例中，Fc區域包含“旋鈕至孔洞(knob-into-hole)”或“KiH”修飾，舉例而言如例如US 7,695,936及Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)之內所述。在此等具體例中，Fc區域的CH3區域中之一者包含一“旋鈕”修飾，且另一CH3區域包含一“孔洞”修飾。該“旋鈕”及“孔洞”修飾係座落於各自的CH3區域內以便該“旋鈕”可以放在“孔洞”內俾以促進多肽的異質二聚合(並抑制同質二聚合)及/或穩定異二聚體。藉由用具有較大側鏈的胺基酸(例如酪胺酸或色胺酸)取代具有較小鏈的該等來建構旋鈕。藉由用具有較小側鏈的胺基酸(例如丙胺酸或蘇胺酸)取代具有較大側鏈的該等來創造孔洞。

【0234】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子之Fc區域的CH3區域中之一者包含取代(本文之Fc、CH2及CH3區域的位置/取代編號係根據如下列所述之EU編號系統：Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991)T366W，且Fc區域的另一CH3區域包含取代Y407V。在一些具體例中，該抗原結合分子之Fc區域的CH3區域中之一者包含取代T366W，且Fc區域的另一CH3區域包含

取代T366S及L368A。在一些具體例中，該抗原結合分子之Fc區域的CH3區域中之一者包含取代T366W，且Fc區域的另一CH3區域包含取代Y407V、T366S及L368A。

【0235】在一些具體例中，Fc區域包含如舉例而言於WO 2014/131694 A1之內所述的“DD-KK”修飾。在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代K392D及K409D，且Fc區域之另一CH3區域包含取代E356K及D399K。該修飾促進CH3區域之間的靜電交互作用。

【0236】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含如於Labrijn等人，Proc Natl Acad Sci U S A. (2013) 110(13):5145-50之內所述予以修飾的Fc區域，稱為‘Duobody’格式。在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代K409R，且Fc區域之另一CH3區域包含取代K405L。

【0237】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其含有如於Strop等人，J Mol Biol. (2012) 420(3):204-19之內所述的“EEE-RRR”修飾。在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代D221E、P228E及L368E，且Fc區域之另一CH3區域包含取代D221R、P228R及K409R。

【0238】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一Fc區域，其包含如於Choi等人，Mol Cancer Ther (2013) 12(12):2748–59之內所述的“EW-RVT”修飾。在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代K360E及K409W，且Fc區域之另一CH3區域包含取代Q347R、D399V及F405T。

【0239】在一些具體例中，CH3區域之一者包含取代S354C，且Fc區域的另一CH3區域包含取代Y349C。導入此等半胱胺酸殘基導致Fc區域的二CH3區域之間形成雙硫鍵，進一步穩定異二聚體(Carter (2001),

J Immunol Methods 248, 7-15)。

【0240】在一些具體例中，Fc區域包含“KiH_{S-S}”修飾。在一些具體例中CH3區域中之一者包含取代T366W及S354C，且Fc區域之另一CH3區域包含取代T366S、L368A、Y407V及Y349C。

【0241】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含如於Davis等人，Protein Eng Des Sel (2010) 23(4):195-202之內所述的“鏈交換結構域”修飾，其中人類IgG1 CH3及IgA CH3的β-股節段有交換。

【0242】在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代S364H及F405A，且Fc區域之另一CH3區域包含取代Y349T及T394F(參見諸如Moore等人，MAbs (2011) 3(6):546-57)。

【0243】在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代T350V、L351Y、F405A及Y407V，且Fc區域之另一CH3區域包含取代T350V、T366L、K392L及T394W(參見諸如Von Kreudenstein等人，MAbs (2013) 5(5):646-54)。

【0244】在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代K360D、D399M及Y407A，且Fc區域之另一CH3區域包含取代E345R、Q347R、T366V及K409V(參見諸如Leaver-Fay等人，Structure (2016) 24(4):641-51)。

【0245】在一些具體例中，CH3區域中之一者包含取代K370E及K409W，且Fc區域之另一CH3區域包含取代E357N、D399V及F405T(參見諸如Choi等人，PLoS One (2015) 10(12):e0145349)。

【0246】Fc媒介的功能包括Fc受體結合、抗體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞媒介的吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、形成膜攻擊複合物(MAC)、細胞去顆粒作用、生產細胞介

素及/或趨化介素(chemokines)，以及抗原加工與呈現。

【0247】影響Fc媒介的功能之抗體Fc區域之修飾為本技藝已知的，諸如例如於Wang等人，Protein Cell (2018) 9(1):63-73中所述的該等，其係以其之全體藉此併入以作為參考資料。已知會影響抗體效應子功能的例示性Fc區域修飾係摘要於Wang等人，Protein Cell (2018) 9(1):63-73的表1中。

【0248】Stavenhagen等人之Cancer Res. (2007)內描述取代組合F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L以增強對Fc γ RIIIa的結合，且藉此提升ADCC。Lazar等人，Proc Natl Acad Sci USA. (2006)103:4005-4010內描述取代組合S239D/I332E或S239D/I332E/A330L以增強對Fc γ RIIIa的結合，且藉此增強ADCC。亦描述取代組合S239D/I332E/A330L以減少對Fc γ RIIb的結合，且藉此增強ADCC。Shields等人，J Biol Chem. (2001) 276:6591-6604內描述取代組合S298A/E333A/K334A以增強對Fc γ RIIIa的結合，且藉此增強ADCC。Mimoto等人，MAbs. (2013): 5:229-236內描述取代組合L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A於一重鏈及取代組合D270E/K326D/A330M/K334E於另一重鏈以增強對Fc γ RIIIa的結合，且藉此增強ADCC。Richards等人，Mol Cancer Ther. (2008) 7:2517-2527內描述取代組合G236A/S239D/I332E以增強對Fc γ RIIa的結合及增強對Fc γ RIIIa的結合，且藉此增強ADCP。

【0249】Idusogie等人之J Immunol. (2001) 166(4):2571-5內描述取代組合K326W/E333S以增強對C1q的結合，且藉此增強CDC。Moore等人之MAbs. (2010) 2(2):181-9內描述取代組合S267E/H268F/S324T以增強對C1q的結合，且藉此增強CDC。Natsume等人，Cancer Res. (2008) 68(10):3863-72內描述的取代組合據報導會

增強對C1q的結合，且藉此增強CDC。Diebolder等人之Science (2014) 343(6176):1260-3內描述取代組合E345R/E430G/S440Y以增強六聚體化，且藉此增強CDC。

【0250】Dall’Acqua等人之J Immunol. (2002) 169:5171-5180內描述取代組合M252Y/S254T/T256E以增強於pH 6.0對FcRn的結合，且藉此增高抗原結合分子半生期。Zalevsky等人之Nat Biotechnol. (2010) 28:157-159內描述取代組合M428L/N434S以增強於pH 6.0對FcRn的結合，且藉此增高抗原結合分子半生期。

【0251】於本文描述重鏈恆定區域/Fc區域/CH2-CH3區域/CH2區域/CH3區域為包含“對應於”參考位置/取代的位置/取代的情況中，可預期同源重鏈恆定區域/Fc區域/CH2-CH3區域/CH2區域/CH3區域之等效位置/取代。

【0252】於描述Fc區域為包含特定的位置/取代的情況中，該位置/取代可存在於一起形成Fc區域的一或二種多肽鏈內。

【0253】除非另有規定，否則本文之位置係指人類免疫球蛋白恆定區域胺基酸序列根據如下列所述之EU編號系統所編號的位置：Kabat等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991。作為例示，人類IgG1內的取代L242C及K334C對應於根據序列辨識編號：171所編號的人類IgG1恆定區域之位置125之L>C取代以及位置217之K>C取代。

【0254】同源重鏈恆定區域為包含一胺基酸序列之重鏈恆定區域，該胺基酸序列與人類IgG1的重鏈恆定區域(即序列辨識編號：171中顯示的胺基酸序列)，有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一

者的胺基酸序列同一性。同源Fc區域為包含多肽之Fc區域，該多肽與人類IgG1的CH2-CH3區域(即序列辨識編號：174及175中顯示的胺基酸序列)，有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。同源CH2區域為包含一胺基酸序列之CH2區域，該胺基酸序列與人類IgG1的CH2區域(即序列辨識編號:174中顯示的胺基酸序列)，有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。同源CH3區域為包含一胺基酸序列之CH3區域，該胺基酸序列與人類IgG1的CH3區域(即序列辨識編號：175中顯示的胺基酸序列)，有至少60%，較佳為70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0255】可藉由序列排比來辨識出人類IgG1內辨識的該等對應的位置之對應的位置，序列排比可例如使用序列排比軟體諸如ClustalOmega(Söding, J. 2005, Bioinformatics 21, 951-960)來完成。

【0256】在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含修飾以增強Fc媒介的功能。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增強ADCC。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增強ADCP。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增強CDC。一種包含含有會增強Fc媒介的功能(如ADCC、ADCP、CDC)之修飾的Fc區域之抗原結合分子，與包含對應的未修飾的Fc區域之抗原結合分子相比，會誘發增高位準的相關效應子功能。

【0257】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含修飾以增強對一或更多Fc受體(如Fc γ RIIa、Fc γ RIIIa)的親和力。增強對Fc受體的親和力之修飾能增強Fc-媒介的效應子功能例如抗

體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC)及/或抗體依賴性細胞的吞噬作用(ADCP)。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含修飾以降低對C1q的親和力；此修飾降低補體依賴性細胞毒性(CDC)，這可能是理想的。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其包含修飾以增強六聚體的形成。能增強對一或更多Fc受體的親和力、降低對C1q的親和力及/或增強六聚體形成之Fc區域之修飾係描述於舉例而言Saxena and Wu Front Immunol. (2016) 7:580之內，其係以其之全體藉此併入以作為參考資料。在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，該區域包含CH2/CH3其包含如Saxena and Wu Front Immunol. (2016) 7:580的表1所示之一或更多取代。

【0258】在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一Fc，其包含修飾以增強與一Fc受體的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與Fcγ受體的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與FcγRI、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIc、FcγRIIIa及FcγRIIIb之一者或多者的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與FcγRIIIa的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與FcγRIIa的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與FcγRIIb的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與FcRn的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加與補體蛋白的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加或降低與C1q的結合。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以促進抗原結合分子之六聚體化。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加抗原結合分子半生期。在一些具體例中該Fc區域包含修飾以增加共接合(co-engagement)。

【0259】於此說明書中，“Fcγ受體”可來自任何物種，且包括來自任何物種的同功型、片段、變異體(包括突變體)或同源物。同樣地，

“Fc γ RI”、“Fc γ RIIa”、“Fc γ RIIb”、“Fc γ RIIc"、“Fc γ RIIIa”及“Fc γ RIIIb”分別指來自任何物種的Fc γ RI/Fc γ RIIa/Fc γ RIIb/Fc γ RIIc/Fc γ RIIIa/Fc γ RIIIb，且包括來自任何物種的同功型、片段、變異體(包括突變體)或同源物。人類有六個不同種類的Fc γ受體(括號內顯示小鼠異種同源物)：Fc γ RI (mFc γ RI)、Fc γ RIIa(mFc γ RIII)、Fc γ RIIb(mFc γ RIIb)、Fc γ RIIc、Fc γ RIIIa(mFc γ RIV)及Fc γ RIIIb。

【0260】變異體Fc γ 受體包括例如人類Fc γ RIIIa的158V及158F多型體以及人類Fc γ RIIa的167H及167R多型體。

【0261】在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)下列之一或更多者(例如1、2、3、4、5、6、7或8者)：C於對應於位置242的位置處；C於對應於位置334的位置處；A於對應於位置236的位置處；D於對應於位置239的位置處；E於對應於位置332的位置處；L於對應於位置330的位置處；K於對應於位置345的位置處；以及G於對應於位置430的位置處。

【0262】在一些具體例中本發明之抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)下列取代(或對應的取代)之一或更多者(例如1、2、3、4、5、6、7或8者)：L242C、K334C、G236A、S239D、I332E、A330L、E345K及E430G。

【0263】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域

之再一種多肽，其含有)C於對應於位置334的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處以及C於對應於位置334的位置處。

【0264】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)A於對應於位置236的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)D於對應於位置239的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)A於對應於位置236的位置處以及D於對應於位置239的位置處。

【0265】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)E於對應於位置332的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處以及E於對應於位置332的位置處。

【0266】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)L於對應於位置330的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處、E於對應於位置332的位置處以及L於對應於位置330的位置處。

【0267】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH3區域之再一種多肽，其含有)K於對應於位置345的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH3區域之再一種多肽，其含有)G於對應於位置430的位置處。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)K於對應於位置345的位置處以及G於對應於位置430的位置處。

【0268】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處、C於對應於位置334的位置處、A於對應於位置236的位置處、以及D於對應於位置239的位置處。

【0269】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處、C於對應於位置334的位置處、A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處、及E於對應於位置332的位置處。

【0270】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處、C於對應於位置334的位置處、A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處、E於對應於位置332的位置處，以及L於對應於位置330的位置處。

【0271】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)C於對應於位置242的位置處、C於對應於位置334的位置處、K於對

應於位置345的位置處、以及G於對應於位置430的位置處。

【0272】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代K334C(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)及取代K334C(或等效取代)。

【0273】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代G236A(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代S239D(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代G236A(或等效取代)及取代S239D(或等效取代)。

【0274】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代I332E(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代G236A(或等效取代)、取代S239D(或等效取代)及取代I332E(或等效取代)。

【0275】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一

種多肽，其含有)取代A330L(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代G236A(或等效取代)、取代S239D(或等效取代)、取代I332E(或等效取代)及取代A330L(或等效取代)。

【0276】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH3區域之再一種多肽，其含有)取代E345K(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH3區域之再一種多肽，其含有)取代E430G(或等效取代)。在一些具體例中該Fc區域包含(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代E345K(或等效取代)及取代E430G(或等效取代)。

【0277】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)、取代K334C(或等效取代)、取代G236A(或等效取代)、及取代S239D(或等效取代)。

【0278】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)、取代K334C(或等效取代)、取代G236A(或等效取代)、取代S239D(或等效取代)、及取代I332E(或等效取代)。

【0279】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域、一CH2-CH3區域或一CH2區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)、取代K334C(或等效取代)、取代G236A(或等效取代)、取代S239D(或等效取代)、取代I332E(或等

效取代)、及取代A330L(或等效取代)。

【0280】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)取代L242C(或等效取代)、取代K334C(或等效取代)、取代E345K(或等效取代)及取代E430G(或等效取代)。

【0281】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)下列取代(或對應的取代)之一或更多者(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12者)：L於對應於位置243的位置處、P於對應於位置292的位置處、L於對應於位置300的位置處、I於對應於位置305的位置處及L於對應於位置396的位置處；D於對應於位置239的位置處及E於對應於位置332的位置處；D於對應於位置239的位置處、E於對應於位置332的位置處及L於對應於位置330的位置處；A於對應於位置298的位置處、A於對應於位置333的位置處及A於對應於位置334的位置處；Y於對應於位置234的位置處、Q於對應於位置235的位置處、W於對應於位置236的位置處、M於對應於位置239的位置處、D於對應於位置268的位置處、E於對應於位置270的位置處及A於對應於位置298的位置處；E於對應於位置270的位置處、D於對應於位置326的位置處、M於對應於位置330的位置處及E於對應於位置334的位置處；A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處及E於對應於位置332的位置處；W於對應於位置326的位置處及S於對應於位置333的位置處；E於對應於位置267的位置處、F於對應於位置268的位置處及T於對應於位置324的位置處；R於對應於位置345的位置處、G於對應於位置430的位置處及Y於對應於位置440的位置處；Y於對應於位置252的位置處、T於對應於位置254的位置處及E於對應於位置256的位置處；及L於對應

於位置428的位置處及S於對應於位置434的位置處。

【0282】在一些具體例中該抗原結合分子包含一Fc區域，其含有(例如包含含有一重鏈恆定區域或一CH2-CH3區域之再一種多肽，其含有)下列取代(或對應的取代)組合之一或更多者(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12者)：F243L/R292P/Y300L/V305I/P396L；S239D/I332E；S239D/I332E/A330L；S298A/E333A/K334A；L234Y/L235Q/G236W/S239M/H268D/D270E/S298A；D270E/K326D/A330M/K334E；G236A/S239D/I332E；K326W/E333S；S267E/H268F/S324T；E345R/E430G/S440Y；M252Y/S254T/T256E；and M428L/N434S。

多肽

【0283】本發明亦提供抗原結合分子的多肽組分。該多肽可以以經單離或實質純化的形式來提供。

【0284】本發明之抗原結合分子可以為，或可包含，一種多肽複合物。

【0285】在本說明書於一種多肽包含一種以上域或區域之處，將可以理解的是複數個域/區域較佳存在於同一個多肽鏈內。即，該包含一種以上域或區域之多肽為一種包含該等域/區域之融合多肽。

【0286】在一些具體例中，如本發明之多肽包含如本文所述之VH或由如本文所述之VH所組成。在一些具體例中，如本發明之多肽包含如本文所述之VL或由如本文所述之VH所組成。

【0287】在一些具體例中，該多肽額外包含一種或多種抗體重鏈恆定區域(CH)。在一些具體例中，該多肽額外包含一種或多種抗體輕鏈恆定區域(CL)。在一些具體例中，該多肽包含一免疫球蛋白(Ig)的CH1、CH2區域及/或CH3區域。

【0288】在一些具體例中，該多肽包含一種免疫球蛋白重鏈恆定序列的一或多個區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CH1區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CH1-CH2鉸鏈區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CH2區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CH3區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CH2-CH3區域。

【0289】在一些具體例中，該多肽包含一種CH3區域，其包含下列胺基酸取代/胺基酸取代組合中任一者(顯示於Ha等人，Front. Immnol (2016) 7:394之表1中，併入上文以作為參考資料)：T366W；T366S、L368A及Y407V；T366W及S354C；T366S、L368A、Y407V及Y349C；S364H及F405A；Y349T及T394F；T350V、L351Y、F405A及Y407V；T350V、T366L、K392L及T394W；K360D、D399M及Y407A；E345R、Q347R、T366V及K409V；K409D及K392D；D399K及E356K；K360E及K409W；Q347R、D399V及F405T；K360E、K409W及Y349C；Q347R、D399V、F405T及S354C；K370E及K409W；以及E357N、D399V及F405T。

【0290】在一些具體例中，該多肽之CH2及/或CH3區域包含一或多個胺基酸取代用於促進該多肽與包含CH2及/或CH3區域之另一多肽之締合。

【0291】在一些具體例中，該多肽包含一種免疫球蛋白輕鏈恆定序列之一或多個區域。在一些具體例中，該多肽包含一種如本文所述之CL區域。

【0292】在一些具體例中，如本發明之多肽包含一種如下列之一者從N-至C-端的結構：

(i) VH

(ii) VL

(iii) VH-CH1

(iv) VL-CL

(v) VL-CH1

(vi) VH-CL

(vii) VH-CH1-CH2-CH3

(viii) VL-CL-CH2-CH3

(ix) VL-CH1-CH2-CH3

(x) VH-CL-CH2-CH3

【0293】本發明亦提供包含本發明之多肽的抗原結合分子。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含下列多肽組合中的一者：

(A) VH + VL

(B) VH-CH1 + VL-CL

(C) VL-CH1 + VH-CL

(D) VH-CH1-CH2-CH3 + VL-CL

(E) VH-CL-CH2-CH3 + VL-CH1

(F) VL-CH1-CH2-CH3 + VH-CL

(G) VL-CL-CH2-CH3 + VH-CH1

(H) VH-CH1-CH2-CH3 + VL-CL-CH2-CH3

(I) VH-CL-CH2-CH3 + VL-CH1-CH2-CH3

【0294】在一些具體例中，該抗原結合分子包含以上的(A)至(I)之中所示的一種以上的多肽組合。作為舉例，參照以上的(D)，在一些具體例中，該抗原結合分子包含二種包含結構VH-CH1-CH2-CH3的多肽，以及二種包含結構VL-CL的多肽。

【0295】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子包含下列多肽組

合中的一者：

(J)VH(抗-HER3)+VL(抗-HER3)

(K)VH(抗-HER3)-CH1+VL(抗-HER3)-CL

(L)VL(抗-HER3)-CH1+VH(抗-HER3)-CL

(M)VH(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-CL

(N)VH(抗-HER3)-CL-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-CH1

(O)VL(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3+VH(抗-HER3)-CL

(P)VL(抗-HER3)-CL-CH2-CH3+VH(抗-HER3)-CH1

(Q)VH(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-CL-CH2-CH3

(R)VH(抗-HER3)-CL-CH2-CH3+VL(抗-HER3)-CH1-CH2-CH3

【0296】其中：“VH(抗-HER3)”係指一種如本文所述能與HER3結合的抗原結合分子之VH，例如以上(1)至(61)中的一者所定義；“VL(抗-HER3)”係指一種如本文所述能與HER3結合的抗原結合分子之VL，例如以上(62)至(119)中的一者所定義。

【0297】在一些具體例中，該多肽包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：187至223之一者的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

鏈接子及額外的序列

【0298】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子及多肽包含一鉸鏈區域。在一些具體例中，於CH1區域與CH2區域之間提供一鉸鏈區域。在一些具體例中，於CL區域與CH2區域之間提供一鉸鏈區域。在一些具體例中，該鉸鏈區域包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：173的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、

80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0299】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子及多肽於胺基酸序列之間包含一或多個鏈接子序列。可以於該抗原結合分子/多肽的VH、VL、CH1-CH2鉸鏈區域、CH2區域及CH3區域之一者或多者的一或二端提供鏈接子序列。

【0300】鏈接子序列為熟悉此藝者已知的，且於，舉例而言Chen等人，Adv Drug Deliv Rev (2013) 65(10): 1357-1369之內有說明，其係以其之全體藉此併入以作為參考資料。在一些具體例中，一鏈接子序列可以為撓性鏈接子序列。撓性鏈接子序列允許鏈接子序列所鏈接的胺基酸序列之相對運動。撓性鏈接子為熟悉此藝者已知的，且於Chen等人，Adv Drug Deliv Rev (2013) 65(10): 1357-1369內確認出數種。撓性鏈接子序列通常包含高比例的甘胺酸及/或絲胺酸殘基。

【0301】在一些具體例中，鏈接子序列包含至少一甘胺酸殘基及/或至少一絲胺酸殘基。在一些具體例中，鏈接子序列係由甘胺酸及絲胺酸殘基所組成。在一些具體例中，鏈接子序列具有1-2、1-3、1-4、1-5或1-10個胺基酸的長度。

【0302】本發明之抗原結合分子及多肽可額外包含另外的胺基酸或胺基酸序列。舉例而言，該抗原結合分子及多肽可包含胺基酸序列以促進該抗原結合分子/多肽之表現、折疊、運輸、加工、純化或偵測。舉例而言，該抗原結合分子/多肽可選擇地於該抗原結合分子/多肽之N-或C-端處包含一種序列，其編碼His、(如6XHis)、Myc、GST、MBP、FLAG、HA、E或生物素標籤。在一些具體例中，該抗原結合分子/多肽包含一種可偵測的部分，例如螢光、發光、免疫可偵測的、放射、化學、核酸或酵素標記。

【0303】本發明之抗原結合分子及多肽可額外包含一訊息胜肽(也被稱為前導序列或訊息序列)。訊息胜肽通常由5-30個疏水胺基酸的序列組成，其形成一單一α螺旋。分泌的蛋白及細胞表面表現的蛋白通常包含訊息胜肽。

【0304】訊息胜肽可存在於抗原結合分子/多肽的N端，以及可存在於新合成的抗原結合分子/多肽內。提供訊息胜肽用於有效的運輸及分泌抗原結合分子/多肽。訊息胜肽通常藉由裂解來移除，因此從表現抗原結合分子/多肽的細胞分泌的成熟抗原結合分子/多肽不含有訊息胜肽。

【0305】已知許多蛋白的訊息胜肽，且記錄於資料庫中例如GenBank、UniProt、Swiss-Prot、TrEMBL、Protein Information Resource、Protein Data Bank、Ensembl及InterPro，及/或可以舉例而言使用胺基酸序列分析工具例如SignalP(Petersen等人，2011 Nature Methods 8: 785-786)或Signal-BLAST(Frank and Sippl, 2008 Bioinformatics 24: 2172-2176)來辨識/預測。

【0306】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子/多肽的訊息胜肽包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：178至186之一者的胺基酸序列有至少80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列同一性。

標記及複合物(conjugate)

【0307】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子額外包含一種可偵測的部分。

【0308】在一些具體例中，該抗原結合分子包含一種可偵測的部分，例如螢光標記、磷光標記、發光標記、免疫可偵測的標記(如表位標籤)、放射標記、化學、核酸或酵素標記。抗原結合分子可能以可偵測的

部分予以共價或非共價地標記。

【0309】螢光標記包括舉例而言螢光素、玫瑰紅、異藻藍蛋白、曙紅及NDB、稀土族如銪(Eu)、鋱(Tb)及釤(Sm)之綠螢光蛋白(GFP)螯合物、四甲基玫瑰紅、紅色螢光染劑(Texas Red)、4-甲基繖形酮、7-胺基-4-甲基香豆素、Cy3及Cy5。放射標記包括放射性同位素舉例而言碘^{123}、碘^{125}、碘^{126}、碘^{131}、碘^{133}、溴^{77}、鎝^{99m}、銦^{111}、銦^{113m}、鎵^{67}、鎵^{68}、釔^{95}、釔^{97}、釔^{103}、釔^{105}、汞^{207}、汞^{203}、鍊^{99m}、鍊^{101}、鍊^{105}、釩^{47}、碲^{121m}、碲^{122m}、碲^{125m}、鉺^{165}、鉺^{167}、鉺^{168}、銅^{67}、氟^{18}、釔^{90}、鈀^{100}、鉍^{217}及銻^{211}。發光標記包括如放射發光、化學發光(例如吖啶酯(acridinium ester)、發光胺(luminol)、異發光胺)及生物發光標記。免疫可偵測的標記包括不全抗原、胜肽/多肽、抗體、受體及配體例如生物素、抗生物素蛋白、鏈黴抗生物素蛋白或長葉毛地黃配質。核酸標記包括適配體。酵素標記包括舉例而言過氧化物酶、鹼性磷酸酶、葡萄糖氧化酶、β-半乳糖苷酶及螢光素酶。

【0310】在一些具體例中本發明之抗原結合分子與一化學部分複合。該化學部分可以為提供治療效應的部分。於Parslow等人，Biomedicines. 2016 Sep; 4(3):14乙文中回顧抗體-藥物複合物。在一些具體例中，該化學部分可為一藥物部分(如細胞毒性劑)。在一些具體例中，該藥物部分可為一化學治療劑。在一些具體例中，該藥物部分係選自於卡奇黴素(calicheamicin)、DM1、DM4、一甲基澳瑞他汀E(monomethylauristatin E)(MMAE)、一甲基澳瑞他汀F(monomethylauristatin F)(MMAF)、SN-38、多柔比星(doxorubicin)、倍癌黴素(duocarmycin)、D6.5及PBD。

抗原結合分子之特定的例示性具體例

【0311】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組

成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：187的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：188的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0312】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：189的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：190的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0313】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：191的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：192的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0314】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：193的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：195的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0315】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：194的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：195的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0316】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組

成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：196的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：195的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0317】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：197的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：199的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0318】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：198的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：199的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0319】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：200的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：201的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0320】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：202的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：203的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0321】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組

成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：204的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：205的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0322】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：206的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：207的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0323】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：208的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：209的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0324】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：210的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：211的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0325】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：212的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：213的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0326】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組

成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：214的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：215的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0327】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：216的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：217的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0328】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：218的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：219的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0329】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：220的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：221的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0330】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：222的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

【0331】(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：223的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0332】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組

成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：225的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：207的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0333】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：226的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：207的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0334】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：227的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：217的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

【0335】在一些具體例中，該抗原結合分子包含下列或由下列所組成：

(i)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：228的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性；及

(ii)二種多肽，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與編號：217的胺基酸序列有至少70%，較佳為75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之一者的胺基酸序列同一性。

抗原結合分子之功能性質

【0336】本文所述之抗原結合分子可參考某些功能性質予以特徵化。在一些具體例中，本文所述之抗原結合分子可擁有一種或更多種下列性質：

與HER3結合(例如人類、小鼠、大鼠或食蟹獼猴(cynomolgus macaque)HER3)；

不與EGFR及/或HER2結合；

與表現HER3的細胞結合；

與HER3的細胞外區域之子域II結合；

於HER3呈開放式及封閉式構形時會與HER3結合；

獨立於NRG而與HER3結合；

不與MM-121及/或LJM-716競爭與HER3結合；

不與M-05-74及/或M-08-11競爭與HER3結合；

抑制HER3及HER3的一交互作用伙伴(例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R及/或cMet)之間的交互作用；

抑制HER3-媒介的訊息傳導；

抑制表現HER3的細胞之增殖(例如回應NRG刺激)；

抑制表現HER3的細胞之PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導(例如回應NRG刺激)；

與活化性Fc γ 受體(例如Fc γ RIIIa)結合；

與活化性Fc γ 受體結合增加；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，與活化性Fc γ 受體之結合增加；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，與抑制性Fc γ 受體之結合減少；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，與活化性Fc γ 受體之結合增加超過抑制性Fc γ 受體；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，與補體蛋白(如C1q)的結合增加或減少；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，六聚體化增加；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-

CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，ADCC活性增加；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，ADCP活性增加；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，CDC活性增加或減少；

與一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子相比之下，熱穩定性相似或增加；

增高表現HER3的細胞之殺滅；

降低表現HER3的細胞之數目/比例；

以及

抑制活體內癌症的發展及/或進程。

【0337】本文所述之抗原結合分子較佳展現出與HER3專一性結合。當使用於本文中，術語“專一性結合”係指對抗原有選擇性的結合作用，且其與非標靶抗原之非專一性結合是可區別的。一種與標靶分子專一性結合的抗原結合分子較佳以其與其他非標靶分子結合更大的親和力，及/或更長的持續時間與標靶結合。

【0338】一特定的多肽與一特定的分子專一性結合的能力可以藉由本技藝已知的分析法來測定，諸如ELISA、表面電漿子共振(SPR；參見諸如，Hearty等人，Methods Mol Biol (2012) 907:411-442)、生物層干涉術(參見諸如，Lad等人，(2015) J Biomol Screen 20(4): 498-507)、流動式細胞測量術，或藉由放射性標記抗原結合分析(RIA)酶聯免疫吸附分析。與一特定的分子之結合作用可透過此分析測量並定量。在一些具體例中，結合作用可以為特定的分析偵測到的反應。

【0339】在一些具體例中，當以諸如ELISA、SPR、生物層干涉術或RIA測量時，該抗原結合分子與非標靶分子結合的程度係小於該抗體

與標靶分子結合的程度之大約10%。任擇地，結合專一性可反映在結合親和力上，其中該抗原結合分子係以比該抗原結合分子對非標靶分子的解離常數(K_D)更大至少0.1數量級數(即，0.1×10^n，n為表示數量級數的整數)之K_D進行結合。此可選擇地可為至少0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.5或2.0中之一者。

【0340】在一些具體例中，該抗原結合分子與人類HER3、小鼠HER3、大鼠HER3及/或食蟹獼猴(cynomolgus macaque) (食蟹獼猴(Macaca fascicularis))HER3展現出結合作用。亦即，在一些具體例中該抗原結合分子為人類HER3、小鼠HER3、大鼠HER3及/或食蟹獼猴(cynomolgus macaque)HER3交叉反應性的。在一些具體例中本發明之抗原結合分子與非人類靈長類動物的HER3展現出交叉反應性。HER3於模式物種之交叉反應性允許能以同基因模式活體內探索功效而不倚賴代用分子。

【0341】在一些具體例中，該抗原結合分子與人類HER3、小鼠HER3、大鼠HER3及/或食蟹獼猴HER3結合；且不與HER2及/或EGFR(如人類HER2及/或人類EGFR)結合。

【0342】在一些具體例中，該抗原結合分子與EGFR(如人類EGFR)沒有顯示專一性結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與HER2(如人類HER2)沒有顯示專一性結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3以外的EGFR蛋白家族成員沒有顯示專一性結合(即沒有交叉反應)。在一些具體例中，該抗原結合分子與EGFR、HER2及/或HER4沒有顯示專一性結合。

【0343】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係以10 μM或更小的K_D，較佳為≤5 μM、≤2 μM、≤1 μM、≤500 nM、≤400 nM、≤300 nM、≤200 nM、≤100 nM、≤95 nM、≤90 nM、≤85 nM、≤80 nM、

≤75 nM、≤70 nM、≤65 nM、≤60 nM、≤55 nM、≤50 nM、≤45 nM、≤40 nM、≤35 nM、≤30 nM、≤25 nM、≤20 nM、≤15 nM、≤12.5 nM、≤10 nM、≤9 nM、≤8 nM、≤7 nM、≤6 nM、≤5 nM、≤4 nM ≤3 nM、≤2 nM、≤1 nM、≤900 pM、≤800 pM、≤700 pM、≤600 pM、≤500 pM、≤400 pM、≤300 pM、≤200 pM、≤100 pM、≤90 pM、≤80 pM、≤70 pM、≤60 pM、≤50 pM、≤40 pM、≤30 pM、≤20 pM、≤10 pM、≤9 pM、≤8 pM、≤7 pM、≤6 pM、≤5 pM、≤4 pM、≤3 pM、≤2 pM、≤1 pM中的一者之K_D，與HER3(如人類HER3)結合。

【0344】本發明之抗原結合分子可與特定感興趣的HER3區域結合。如本發明之抗原結合分子的抗原結合區域可結合由相鄰的胺基酸序列組成(即胺基酸一級序列)之HER3的線形表位。在一些具體例中，該抗原結合分子可結合由胺基酸序列之不連續的胺基酸序列組成之HER3的構形表位。

【0345】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子與HER3結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3的細胞外區域(例如序列辨識編號：9所示的區域)結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與HER3的細胞外區域之子域II(例如序列辨識編號：16所示的區域)結合。

【0346】在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：229所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：229所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230及231所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230及231所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：230所示的HER3區域之一或更多

個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：231所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：231所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：21所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：21所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：19所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：19所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：22所示的HER3區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：22所示的HER3區域之一或更多個胺基酸殘基接觸。

【0347】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：1、3、4、6或8中之一者的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：9的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：16的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：229的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：230及231的胺基酸序列或由該等胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨

識編號：230的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：231的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：23的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：21的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：19的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。在一些具體例中，該抗原結合分子能與一胜肽/多肽結合，該胜肽/多肽包含序列辨識編號：22的胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。

【0348】在一些具體例中，該抗原結合分子不與對應於序列辨識編號：1的位置260至279之HER3的區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子不與對應於序列辨識編號：1的位置260至279的HER3區域之一胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子不與序列辨識編號：23所示的HER3的區域結合。在一些具體例中，該抗原結合分子不與序列辨識編號：23所示的HER3的區域的一胺基酸殘基接觸。在一些具體例中，該抗原結合分子與對應於序列辨識編號：1的位置260至279之胺基酸序列所組成的一胜肽不能結合。在一些具體例中，該抗原結合分子與序列辨識編號：23之胺基酸序列所組成的一胜肽不能結合。

【0349】當使用於本文中，一“胜肽”係指一種由肽鍵所鍵聯的二或更多個胺基酸單體的鏈。一胜肽典型於該區域具有大約2至50個胺基酸的長度。一“多肽”為二或更多種胜肽的聚合物鏈。多肽典型具有超過大約50個胺基酸的長度。

【0350】一抗原結合分子與一特定的胜肽/多肽結合的能力可以藉

由熟悉此藝者熟知的方法來分析，包括藉由ELISA、免疫墨點法(如西方墨點法)、免疫沉澱法、表面電漿子共振及生物層干涉術之分析。

【0351】HER3配體結合會促進構形變化其會使HER3同質或異質二聚合，導致下游途徑之活化。HER3呈現「封閉式」及「開放式」構形。按封閉式構形其係意指HER3呈繫留構形且無法用於受體同質或異質二聚合。按開放式構形其係意指HER3呈延伸構形且可用於同質或異質二聚合。

【0352】在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3呈開放式構形時能與HER3結合。在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3呈封閉式構形時能與HER3結合。在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3呈開放式及/或封閉式構形時能與HER3結合。在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3呈開放式及/或封閉式構形時能與HER3胞外域(ectodomain)結合。在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3呈開放式及/或封閉式構形時能與HER3二聚合臂結合。與二聚合臂結合會使抗原結合分子能防止HER3及HER3的交互作用伙伴之間的交互作用，例如本文所述。

【0353】在一些具體例中，抗原結合分子能於HER3配體存在及/或不存在下與HER3結合。在一些具體例中，抗原結合分子能獨立於HER3配體而與HER3之結合。在一些具體例中配體為NRG、NRG-1及/或NRG-2。HER3係藉由配體結合其細胞外域而促進構形變化使得HER3同質或異質二聚合來活化。抗原結合分子與HER3之結合獨立於配體結合，允許抗原結合分子以配體不存在及配體存在的構形狀態二者均能抑制HER3的作用。在一些具體例中，該抗原結合分子不與配體競爭與HER3結合。在一些具體例中，該抗原結合分子不在配體結合位址與HER3結合。

【0354】在一些具體例中，於HER3配體存在或不存在下(即無論HER3是以配體結合形式還是未結合形式被提供)該抗原結合分子皆相似地與HER3結合良好。

【0355】在一些具體例中，該抗原結合分子在HER3配體存在下以一親和力與HER3與結合，且其該親和力相似於該抗原結合分子在HER3配體不存在下與HER3結合之親和力。本揭示內容之實施例8.10以及圖78A和78B證實， 在以NRG1結合形式及以不存在NRG1之兩種情況下提供HER3時，10D1F均以亞皮莫耳親和力與人類HER3結合。

【0356】在此，相似於參考結合親和力的結合親和力意指：於可比較之條件下經判定在參考結合親和力之50%內的結合親和力，例如在40%、45%、30%、25%、20% 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之一者內。

【0357】在一些具體例中，該抗原結合分子於HER3配體(如NRG1或NRG2)存在下以一K_D與HER3結合，且該K_D為於配體不存在下與HER3結合之抗原結合分子之K_D的50%內(於可比較之條件下判定)，例如在40%、45%、30%、25%、20% 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之一者內。

【0358】在一些具體例中，該抗原結合分子於HER3配體(如NRG1或NRG2)存在下以一K_{on}與HER3結合，且該K_{on}為於配體不存在下與HER3結合之抗原結合分子之K_{on}的50%內(於可比較之條件下判定)，例如在40%、45%、30%、25%、20% 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之一者內。

【0359】在一些具體例中，該抗原結合分子於HER3配體(如NRG1或NRG2)存在下以一K_{off}與HER3結合，且該K_{off}為於配體不存在下與HER3結合之抗原結合分子之K_{off}的50%內(於可比較之條件下判定)，例如在40%、45%、30%、25%、20% 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或1%之一者內。

【0360】在一些具體例中，該抗原結合分子能與和一抗體所結合之HER3區域相同的HER3區域(或重疊的HER3區域)進行結合，該抗體包含殖株10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92、10D1_c93、10A6、4-35-B2或4-35-B4中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與和一抗體所結合之HER3區域相同的HER3區域(或重疊的HER3區域)進行結合，該抗體包含殖株10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91中的一者之VH及VL序列。在一些具體例中，該抗原結合分子能與和一抗體所結合之HER3區域相同的HER3區域(或重疊的HER3區域)進行結合，該抗體包含殖株10D1_c89之VH及VL序列。

【0361】一抗體與一胜肽/多肽結合的區域可藉由熟悉此藝者使用本技藝熟知的各種方法來判定，包括抗體-抗原複合物之X射線共結晶學分析、胜肽掃描(peptide scanning)、致突變測繪(mutagenesis mapping)、由質譜法進行之氫-氘交換分析(hydrogen-deuterium exchange analysis)、噬菌體顯示、競爭ELISA及蛋白質水解為基的「保護」法。此等方法係於，舉例而言，Gershoni等人，BioDrugs, 2007, 21(3):145-156中說明，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。

此等方法亦可用來判定抗原結合分子是否能與不同構形的蛋白質結合。

【0362】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子與HER3結合的區域，與包含抗-HER3抗體殖株MM-121(例如於Schoeberl等人，Sci. Signal. (2009) 2(77): ra31之內所述)及/或LJM-716(例如於Garner等人，Cancer Res (2013) 73: 6024-6035)之VH及VL序列的一種抗體所結合的HER3區域，並不是相同的HER3區域或重疊的HER3區域。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子與一種包含抗-HER3抗體殖株MM-121及/或LJM-716之VH及VL序列的抗體，在例如以SPR分析測定時不會展現出對於HER3結合之競爭性。

【0363】在一些具體例中，當HER3表現於細胞表面(即在細胞膜上或在細胞膜)時，本發明之抗原結合分子於一抗原結合分子(即，細胞外抗原結合分子)可接近的區域與HER3結合。在一些具體例中該抗原結合分子能與表現HER3的細胞之細胞表面所表現的HER3結合。在一些具體例中該抗原結合分子能與表現HER3的細胞(諸如HER3+細胞，例如HER3+癌細胞)結合。

【0364】可以分析抗原結合分子與特定細胞類型結合的能力，其係藉由接觸帶有抗原結合分子的細胞，以及例如於移去未結合的抗原結合分子之清洗步驟之後，偵測細胞結合的抗原結合分子。抗原結合分子與表現免疫細胞表面分子的細胞及/或表現癌細胞抗原的細胞結合的能力可以藉由例如流動式細胞測量術及免疫螢光顯微鏡的方法予以分析。

【0365】本發明之抗原結合分子可為HER3之拮抗劑。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及/或HER3的結合伙伴(例如HER3(即於同質二聚合的情況中)、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R及/或cMet)所媒介的一功能或過程(例如交互作用、訊息傳導或其他活性)。於此，「抑制」係指相對於對照條件的降低、減少或減輕。

【0366】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能抑制HER3及HER3的交互作用伙伴之間的交互作用。HER3的交互作用伙伴可由表現HER3相同的細胞所表現。HER3的交互作用伙伴可表現於細胞表面上(即在細胞膜上或在細胞膜)。在一些具體例中，HER3的交互作用伙伴可為EGFR蛋白家族的成員，例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R及/或cMet。在一些具體例中，HER3的交互作用伙伴可為IGF1R及/或cMet。HER3及HER3的交互作用伙伴之間的交互作用可能導致多肽複合物之形成。HER3及HER3的交互作用伙伴之間交互作用而形成多肽複合物可稱為多聚合(multimerisation)。多肽單體之間多聚合的多聚合狀況可稱為二聚合。

【0367】在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3單體之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HER2之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及EGFR之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HER4之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HGFR之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及IGF1R之間的交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及cMet之間的交互作用。

【0368】該抗原結合分子可藉由結合HER3及HER3的一交互作用伙伴之間的交互作用所需要的HER3區域(例如序列辨識編號：19內所示的HER3之二聚合環)來達成交互作用之抑制。在一些具體例中，該抗原結合分子係與HER3及HER3的一交互作用伙伴之間交互作用所需要的一或更多個HER3殘基接觸；該抗原結合分子通過這種方式使該區域無法使用，藉此抑制交互作用。在一些具體例中，該抗原結合分子以抑制/妨礙HER3及HER3的一交互作用伙伴之間交互作用的方式來與HER3

結合。在一些具體例中，該抗原結合分子抑制/妨礙了HER3的交互作用伙伴接近HER3及HER3的交互作用伙伴之間交互作用所需要的HER3區域；甚至在該抗原結合分子沒有接觸HER3及HER3的交互作用伙伴之間的交互作用所需要的HER3區域的情況都可達成這一點，例如通過立體抑制HER3的交互作用伙伴接近HER3及該交互作用伙伴之間交互作用所需要的HER3區域。

【0369】在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3單體的同質二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HER2之間的二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及EGFR之間的二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HER4之間的二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及HGFR之間的二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及IGF1R之間的二聚合。在一些具體例中，該抗原結合分子能抑制HER3及cMet之間的二聚合。

【0370】抗原結合分子抑制二種因子之間交互作用的能力可以舉例而言於該抗體/片段存在下，或用該抗體/片段孵育交互作用伙伴的一或二者之後，藉由分析交互作用來判定。判定一特定抗原結合分子是否能抑制二種交互作用伙伴之間交互作用的分析法包括競爭ELISA分析法及藉由SPR之分析。在一些具體例中，該抗原結合分子為HER3及HER3的交互作用伙伴之間的交互作用之競爭性抑制劑。

【0371】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子於合適的分析中能抑制HER3及HER3的交互作用伙伴(例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R及/或cMet)之間的交互作用達到比，抗原結合分子不存在下(或於合適的對照抗原結合分子存在下)HER3與HER3交互作用伙伴之間之交互作用的位準，更少小於1倍例如≤0.99倍、≤0.95倍、

≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍。

【0372】抗原結合分子抑制交互作用伙伴之間的交互作用的能力亦可以藉由分析此等交互作用的下游功能性結果來判定。舉例而言，HER3與HER3交互作用伙伴之間的交互作用之下游功能性結果包括PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導。舉例而言，抗原結合分子抑制HER3與HER3交互作用伙伴的交互作用的能力可以於抗原結合分子存在下用NRG治療之後，藉由分析PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導來判定。PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導可例如使用能偵測磷酸化的訊息傳導途徑成員來偵測且定量。

【0373】抗原結合分子抑制HER3與HER3的交互作用伙伴之間交互作用的能力亦可以於抗原結合分子存在下用NRG治療之後，藉由分析表現HER3的細胞之增殖來判定。細胞增殖可舉例而言藉由偵測細胞數目隨著時間的變化，或藉由^{3}H-胸腺嘧啶之嵌入或藉由CFSE稀釋分析之活體外分析予以判定，例如如Fulcher and Wong, Immunol Cell Biol (1999) 77(6): 559-564中所述，全體併入以作為參考資料。

【0374】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能抑制帶有BRAF V600E突變的細胞之增殖，例如包含BRAF V600E或V600K突變的細胞之增殖(見實施例10)。

【0375】在一些具體例中，該抗原結合分子抑制HER3-媒介的訊息傳導。HER3-媒介的訊息傳導可例如使用HER3-媒介的訊息傳導關聯值分析法來分析，例如細胞增殖及/或PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導途徑之一種或更多種訊息傳導分子之磷酸化。

【0376】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能抑制表現

HER3的細胞之PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導。PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導之位準可例如於用NRG刺激後，偵測且定量PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK途徑之一種或更多種組份的磷酸化位準(見實施例4.3)。

【0377】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能，例如回應NRG刺激而抑制表現HER3的細胞之增殖。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子於合適的分析中能抑制表現HER3的細胞之增殖達到比，於抗原結合分子不存在下(或於合適的對照抗原結合分子存在下)表現HER3的細胞之增殖位準，更少小於1倍例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍。

【0378】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子於合適的分析中能抑制表現HER3的細胞之PI3K/AKT/mTOR及/或MAPK訊息傳導達到比，抗原結合分子不存在下(或於合適的對照抗原結合分子存在下)表現HER3的細胞之訊息傳導位準，更少小於1倍例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍。

【0379】HER3-媒介的訊息傳導能以活體外研究，例如如實施例8.9中所述，或活體內研究，例如如實施例11中所述。

【0380】ADCC活性可以舉例而言依據於Yamashita等人，Scientific Reports (2016) 6:19772(以其全體併入以作為參考資料)之內所述的方法，或藉由如舉例而言於Jedema等人，Blood (2004) 103: 2677-82(以其全體併入以作為參考資料)之內所述的^{51}Cr釋放分析法來

進行。ADCC活性亦可以使用Pierce LDH細胞毒性分析套組，依據製造商的指示(如本文實施例5所述)來分析。

【0381】ADCP可以舉例而言依據於Kamen等人，J Immunol (2017) 198 (1 Supplement) 157.17(以其全體併入以作為參考資料)之內所述的方法來分析。

【0382】誘發CDC的能力可以舉例而言使用如Schlothauer等人，Protein Engineering, Design and Selection (2016), 29(10):457-466(以其全體併入以作為參考資料)之內所述的C1q結合分析法來分析。

【0383】抗原結合分子之熱穩定性可以藉由熟悉此藝者熟知的方法來分析，包括微差掃描螢光分析法(Differential Scanning Fuorimetry)及微差掃描熱量法(DSC)，其等係於舉例而言，He等人，J Pharm Sci. (2010)中所述，其係以其之全體藉此併入以作為參考資料。熱穩定性可反映在熔化溫度(T_m)、展開溫度或拆卸溫度(例如以°C或F°表達)。

【0384】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子之結合親和力係以比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子與活化性Fc γ 受體(如hFc γ RIIa(如hFc γ RIIa167H、hFc γ RIIa167R)、hFc γ RIIIa(如hFc γ RIIIa158V、hFc γ RIIIa158F)、mFc γ RIV、mFc γ RIII)之結合親和力，更大1倍例如更大2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或更大20倍之結合親和力，與活化性Fc γ 受體結合。在一些具體例中，本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子與活化性Fc γ 受體結合之K_D，係比一種具有包含有序列辨識編號:174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子與活化性Fc γ 受體之K_D更小1倍，例如更小0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06或

更小0.05倍。

【0385】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子係以1000 nM或更小的K_D，較佳為≤500 nM、≤100 nM、≤75 nM、≤50 nM、≤40 nM、≤30 nM、≤20 nM、≤15 nM、≤12.5 nM、≤10 nM、≤9 nM、≤8 nM、≤7 nM、≤6 nM、≤5 nM、≤4 nM ≤3 nM、≤2 nM或≤1 nM中的一者之K_D，與活化性Fc γ 受體(如hFc γ RIIa(如hFc γ RIIa167H、hFc γ RIIa167R)、hFc γ RIIIa(如hFc γ RIIIa158V、hFc γ RIIIa158F)、mFc γ RIV、mFc γ RIII)結合。

【0386】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子係以比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子與FcRn(如hFcRn、mFcRn)之結合親和力更大1倍，例如更大2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或更大20倍之結合親和力，與FcRn結合。在一些具體例中，本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子與FcRn結合之K_D，係比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子對於FcRn之K_D更小1倍，例如更小0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2、0.1、0.09、0.08、0.07、0.06或更小0.05倍。

【0387】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子係以1000 nM或更小，較佳為≤500 nM、≤100 nM、≤75 nM、≤50 nM、≤40 nM、≤30 nM、≤20 nM、≤15 nM、≤12.5 nM、≤10 nM、≤9 nM、≤8 nM、≤7 nM、≤6 nM、≤5 nM、≤4 nM ≤3 nM、≤2 nM或≤1 nM中的一者之K_D，與FcRn(如hFcRn、mFcRn)結合。

【0388】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子係以比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子與抑制性Fc γ 受體(如hFc γ RIIb

mFcγRIIb)之結合親和力，更小1倍例如更小0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或更小0.1倍之結合親和力與抑制性Fcγ受體結合。在一些具體例中，本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子與抑制性Fcγ受體結合之K_D，係比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子對於抑制性Fcγ受體之K_D更大1倍，例如更大2、3、4、5、6、7、8、9或更大10倍。

【0389】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子係以K_D 1 nM或更大，較佳為≥ 5 nM、≥ 10 nM、≥ 50 nM、≥ 100 nM、≥ 500 nM、≥ 1000 nM、≥ 2000 nM、≥ 3000 nM、≥ 4000 nM或≥ 5000 nM中的一者，與抑制性Fcγ受體(如hFcγRIIb mFcγRIIb)結合。

【0390】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子對於活化性Fcγ受體(如hFcγRIIa)相對於抑制性Fcγ受體(如hFcγRIIb)之結合選擇性，係比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子展現的結合選擇性更大1倍，例如更大2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或更大20倍。

【0391】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子展現比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子展現的ADCC更大1倍，例如更大2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或更大20倍的ADCC。

【0392】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子於ADCC活性分析中測得的EC50(ng/ml)，係比一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子測得的EC50(ng/ml)更小1倍，例如更小0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2或更小0.1倍。

【0393】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子於ADCC活性分析中的EC50(ng/ml)為500 ng/ml或更小，較佳為≤400 ng/ml、≤300 ng/ml、≤200 ng/ml、≤100 ng/ml、≤90 ng/ml、≤80 ng/ml、≤70 ng/ml、≤60 ng/ml、≤50 ng/ml、≤40 ng/ml、≤30 ng/ml、≤20 ng/ml或≤10 ng/ml中的一者。

【0394】在一些具體例中，如本文所述之包含Fc區域之抗原結合分子可具有一熔化溫度、展開溫度或拆卸溫度，其為一種具有包含有序列辨識編號：174-175的胺基酸序列之CH2-CH3的Fc區域之等效抗原結合分子的熔化溫度、展開溫度或拆卸溫度之≥ 0.75倍且≤ 1.25倍，例如≥ 0.8倍且≤ 1.2倍、≥ 0.85倍且≤ 1.15倍、≥ 0.9倍且≤ 1.1倍、≥ 0.91倍且≤ 1.09倍、≥ 0.92倍且≤ 1.08倍、≥ 0.93倍且≤ 1.07倍、≥ 0.94倍且≤ 1.06倍、≥ 0.95倍且≤ 1.05倍、≥ 0.96倍且≤ 1.04倍、≥ 0.97倍且≤ 1.03倍、≥ 0.98倍且≤ 1.02倍、或≥ 0.99倍且≤ 1.01倍。

【0395】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能增高表現HER3的細胞之殺滅。可通過該抗原結合分子之效應子功能來增高表現HER3的細胞之殺滅。於抗原結合分子包含Fc區域的具體例中，該抗原結合分子可通過下列之一或更多者來增高表現HER3的細胞之殺滅：補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)及抗體依賴性細胞的吞噬作用(ADCP)。

【0396】一種能增高表現HER3的細胞之殺滅的抗原結合分子能於合適的分析中、在該抗原結合分子存在下或用該抗原結合分子孵育表現HER3的細胞之後，藉由觀察表現HER3的細胞之殺滅位準，在與抗原結合分子不存在下(或於合適的對照抗原結合分子存在下)偵測到的細胞殺滅位準相比之下，增高而予以確認。CDC、ADCC及ADCP之分析法為熟悉此藝者熟知的。表現HER3的細胞之殺滅位準亦可以於暴露於不

同的治療條件後，藉由測量活及/或非活的表現HER3的細胞之數目/比例來判定。

【0397】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子能增高表現HER3的細胞(諸如表現HER3的癌細胞)之殺滅達到比，抗原結合分子不存在下(或於合適的對照抗原結合分子存在下)觀察到的殺滅位準，更大1倍，例如≥1.01倍、≥1.02倍、≥1.03倍、≥1.04倍、≥1.05倍、≥1.1倍、≥1.2倍、≥1.3倍、≥1.4倍、≥1.5倍、≥1.6倍、≥1.7倍、≥1.8倍、≥1.9倍、≥2倍、≥3倍、≥4倍、≥5倍、≥6倍、≥7倍、≥8倍、≥9倍或≥10倍。

【0398】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子於一可比較的分析中能降低表現HER3的細胞之數目(諸如表現HER3的癌細胞)比，於抗原結合分子不存在下孵育之後(或於合適的對照抗原結合分子存在下孵育之後)偵測到的表現HER3的細胞(諸如表現HER3的癌細胞)之數目，更少小於1倍例如≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍。

【0399】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子抑制活體內癌症的發展及/或進程。

【0400】在一些具體例中，該抗原結合分子造成殺滅癌細胞之增高，例如透過效應子免疫細胞來進行。在一些具體例中，該抗原結合分子例如在與合適的對照條件相比之下，造成活體內癌細胞的數目降低。在一些具體例中，該抗原結合分子抑制了腫瘤生長，例如依照藉由測量腫瘤隨著時間的尺寸/體積予以判定。

【0401】可以合適的活體內模式，例如細胞株衍生的異種移植模式來分析本發明之抗原結合分子抑制癌症發展及/或進程之能力。細胞株

衍生的異種移植模式可衍生自表現HER3的癌細胞。在一些具體例中，該模式為N87細胞衍生的模式、SNU16細胞衍生的模式、FaDu細胞衍生的模式、OvCAR8細胞衍生的模式、HCC95細胞衍生的模式、A549細胞衍生的模式、ACHN細胞衍生的模式或HT29細胞衍生的模式。

【0402】癌症可為本文所述HER3-相關的癌症(即HER3基因/蛋白表現為該癌症之風險因子，及/或與該癌症之開始、發展、進程或症狀的嚴重性及/或轉移有正相關的癌症)。該癌症可包含表現HER3的細胞。在一些具體例中，該癌症包含HER3+腫瘤。

【0403】在一些具體例中，投予如本發明之抗原結合分子可造成下列之一者或更多者：抑制癌症發展/進程、延遲/預防癌症發病、減少/延遲/預防腫瘤生長、減少/延遲/預防轉移、降低該癌症症狀的嚴重性、減少癌細胞的數目、縮小腫瘤尺寸/體積，及/或提高存活(例如無惡化存活期)，例如以合適的表現HER3的癌細胞株衍生的異種移植模式來判定。

【0404】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子於表現HER3的癌細胞株衍生的異種移植模式內能抑制腫瘤生長達到比，不存在抗原結合分子之治療下(或於合適的陰性對照抗原結合分子之治療後)觀察到的腫瘤生長，少於小於1倍例如 ≤0.99倍、≤0.95倍、≤0.9倍、≤0.85倍、≤0.8倍、≤0.75倍、≤0.7倍、≤0.65倍、≤0.6倍、≤0.55倍、≤0.5倍、≤0.45倍、≤0.4倍、≤0.35倍、≤0.3倍、≤0.25倍、≤0.2倍、≤0.15倍、≤0.1倍、≤0.05倍、或≤0.01倍。

嵌合抗原受體(CARs)

【0405】本發明亦提供包含本發明之抗原結合分子或多肽之嵌合抗原受體(CARs)。

【0406】CARs為重組受體，其提供抗原結合及T細胞活化功能二者。CAR結構及工程處理係舉例而言，於Dotti等人，Immunol Rev

(2014) 257(1)內被回顧，其之整體藉此併入以作為參考資料。CARs包含一種抗原結合區域，其與一細胞膜錨定區域及一訊息傳導區域鍵聯。一種選擇的鉸鏈區域可以於抗原結合區域與細胞膜錨定區域之間提供分隔，以及可以作用為一種撓性鏈接子。

【0407】本發明的CAR包含一抗原結合區域，其包含本發明之抗原結合分子或由本發明之抗原結合分子所組成，或其包含如本發明之多肽或由如本發明之多肽所組成。

【0408】CAR的抗原結合區域與訊息傳導區域之間有細胞膜錨定區域且提供用於使CAR錨定至一種細胞的細胞膜，該細胞表現CAR，及細胞外空間之抗原結合區域及細胞內部的訊息傳導區域。在一些具體例中，該CAR包含一種細胞膜錨定區域，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列包含下列、由下列所組成，或是衍生自下列：CD3-ζ、CD4、CD8或CD28中一者的跨膜區域胺基酸序列。當使用於本文中，一種「衍生自」一參考胺基酸序列之區域包含一胺基酸序列，其與參考序列有至少60%的序列同一性，例如下列中之一者：至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。

【0409】一種CAR的訊息傳導區域允許T細胞之活化。CAR的訊息傳導區域可以包含CD3-ζ的細胞內域之胺基酸序列，其提供表現CAR的T細胞之磷酸化及活化作用之免疫受體酪胺酸的活化模體(immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) (ITAMs)。包含其他含ITAM蛋白的序列之訊息傳導區域諸如Fc γ RI亦已經使用於CARs(Haynes等人，2001 J Immunol 166(1):182-187)。CARs的訊息傳導區域亦可包含衍生自共刺激分子之訊息傳導區域的共刺激序列，一旦與標靶蛋白結合便用以促進表現CAR的T細胞之活化。合適的共刺激

分子包括CD28、OX40、4-1BB、ICOS及CD27。於一些情況中，CARs係予以工程處理以提供不同的細胞內訊息傳導途徑共刺激。舉例而言，與CD28共刺激有關連的訊息傳導優先活化磷脂酸肌醇3-激酶(P13K)的途徑，而4-1BB-媒介的訊息傳導係經由TNF受體相關因子(TRAF)轉接蛋白。CARs之訊息傳導區域因而有時含有衍生自超過一個共刺激分子的訊息傳導區域之共刺激序列。在一些具體例中，本發明的CAR包含一種或更多種共刺激序列，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列包含下列、由下列所組成或是衍生自下列：CD28、OX40、4-1BB、ICOS及CD27之一者或更多者的細胞內域之胺基酸序列。

【0410】一種可選擇的鉸鏈區域可以於抗原結合域與跨膜域之間提供分隔，以及可以作用為一種撓性鏈接子。鉸鏈區域可以衍生自IgG1。在一些具體例中，本發明的CAR包含一種鉸鏈區域，其包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列包含下列、由下列所組成或是衍生自下列：IgG1之鉸鏈區域的胺基酸序列。

【0411】亦提供一種包含如本發明的CAR之細胞。如本發明的CAR可以使用來產生表現CAR的免疫細胞，例如CAR-T或CAR-NK細胞。經工程處理使CARs進入免疫細胞可以在活體外培養的期間執行。

【0412】本發明之CAR的抗原結合區域可以呈任何合適的格式提供，例如scFv、scFab等等。

核酸及載體

【0413】本發明提供一種編碼如本發明之抗原結合分子、多肽或CAR的核酸或多種核酸。

【0414】在一些具體例中，該核酸為從例如其他的核酸或天然存在的生物材料予以純化或單離的。在一些具體例中該核酸包含DNA及/或

RNA或由DNA及/或RNA組成。

【0415】本發明亦提供一種載體或多種表現載體，其包含如本發明之核酸或多種核酸。

【0416】核苷酸序列可以被包含於一載體內，如一表現載體內。當使用於本文中，一種“載體”為一種核酸分子使用作為將外來的核酸轉移至一細胞內的媒介物(vehicle)。載體可以為一載體用於表現核酸於細胞內。此載體可以包括一種啟動子序列，其可操縱地鏈接至編碼待表現的序列之核苷酸序列。一種載體亦可以包括一終止密碼子及表現增強子。本技藝已知的任何合適的載體、啟動子、增強子及終止密碼子均可以用於從本發明之載體來表現胜肽或多肽。

【0417】術語“可操縱地鏈接”可以包括一選擇的核酸序列及調節性核酸序列(諸如啟動子及/或增強子)共價鍵聯的情況，以這樣的方式以使核酸序列表現處於調節序列的影響或控制之下(藉此形成一表現匣)。因而，設若一種調節序列能夠影響核酸序列的轉錄，則該調節序列係可操縱地鏈接至選擇的核酸序列。形成的轉錄本繼而可以轉譯成所欲的胜肽/多肽。

【0418】合適的載體包括質體、二元載體(binary vector)、DNA載體、mRNA載體、病毒載體(諸如γ反轉錄病毒載體(如鼠類白血病病毒(MLV)-衍生的載體)、慢病毒(lentiviral)載體、腺病毒載體、腺病毒相關病毒載體、牛痘病毒載體及疱疹病毒載體)、轉位子基(transposon-based)載體以及人工染色體(諸如酵母人工染色體)。

【0419】在一些具體例中，載體可以為一真核載體，例如包含於真核細胞內從該載體表現蛋白所需的元素之一種載體。在一些具體例中，載體可以為一哺乳動物載體，例如包含巨細胞病毒(CMV)或SV40啟動子以驅動蛋白表現。

【0420】多種核酸之不同的核酸，或多種載體之不同的載體可編碼如本發明之抗原結合分子的組分多肽。

包含/表現該抗原結合分子及多肽的細胞

【0421】本發明亦提供一種包含或表現如本發明之抗原結合分子、多肽或CAR的細胞。亦提供一種包含或表現如本發明之一核酸、多種核酸、一載體或多種載體的細胞。

【0422】細胞可以為一種真核細胞，例如哺乳動物細胞。哺乳動物可以為靈長類動物(恆河猴(rhesus)、食蟹獼猴(cynomolgus)、非人類靈長類動物或人類)或非人類哺乳動物(諸如兔、天竺鼠、大鼠、小鼠或其他的嚙齒動物(包括嚙齒目的任何動物)、貓、狗、豬、綿羊、山羊、牛(包括乳牛，例如乳用母牛或牛屬目(order Bos)的任何動物)、馬(包括馬科目(order Equidae)的任何動物)、驢以及非人類靈長類動物。

【0423】本發明亦提供一種用於生產一細胞之方法，該細胞包含如本發明之核酸或載體，該方法包含導入如本發明之一核酸、多種核酸、一載體或多種載體至一細胞內。在一些具體例中，導入如本發明之一單離的核酸或載體至一細胞內包含轉形、轉染、電穿孔或轉導(例如反轉錄病毒轉導)。

【0424】本發明亦提供一種用於生產一細胞之方法，該細胞表現/包含如本發明之抗原結合分子、多肽或CAR，該方法包含導入如本發明之一核酸、多種核酸、一載體或多種載體至一細胞。在一些具體例中，該方法額外包含於適合該細胞表現該核酸或載體的條件下培養該細胞。在一些具體例中，該方法係於活體外執行。

【0425】本發明亦提供透過如本發明之方法所獲得或可獲得的細胞。

生產抗原結合分子及多肽

【0426】如本發明之抗原結合分子及多肽可依據熟悉此藝者已知的生產多肽的方法予以製備。

【0427】多肽可以藉由化學合成方法來製備，如液相或固相合成。舉例而言，可以使用例如，Chandrudu等人，Molecules (2013), 18: 4373-4388中所述的方法來合成胜肽/多肽，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0428】任擇地，抗原結合分子及多肽可以藉由重組表現來生產。合適重組生產多肽的分子生物學技術為本技藝眾所周知的，諸如於Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(第4版), Cold Spring Harbor Press, 2012，以及於Nat Methods. (2008); 5(2): 135-146，內闡述的該等，其等二者係以其等之全體藉此併入於此以作為參考資料。重組生產抗原結合分子的方法亦於Frenzel等人，Front Immunol. (2013); 4: 217以及Kunert and Reinhart, Appl Microbiol Biotechnol. (2016) 100: 3451-3461之內說明，其等二者係以其等之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0429】於一些情況中本發明之抗原結合分子包含一種以上的多肽鏈。於此等情況中，該抗原結合分子之生產可包含一種以上的多肽之轉錄及轉譯，以及多肽鏈隨後締合以形成該抗原結合分子。

【0430】可以使用合適多肽表現的任何細胞，用於如本發明之重組生產。細胞可以為一種原核細胞或真核細胞。在一些具體例中細胞為一種原核細胞，諸如古菌或細菌細胞。在一些具體例中細菌可以為革蘭氏陰性細菌諸如腸細菌科細菌，舉例而言大腸桿菌。在一些具體例中，細胞可以為一種真核細胞諸如酵母細胞、植物細胞、昆蟲細胞或哺乳動物細胞，例如CHO、HEK(如HEK293)、HeLa或COS細胞。在一些具體例中，細胞為一種暫時或穩定表現多肽的CHO細胞。

【0431】於一些情況中細胞不是原核細胞，因為一些原核細胞不允許如真核細胞一般的折疊或轉譯後修飾。此外，真核細胞可有非常高的表現位準以及能使用適當的標籤而容易地從真核細胞純化蛋白。亦可以使用會提升蛋白分泌至培養基內的特異性質體。

【0432】在一些具體例中多肽可以藉由無細胞蛋白質合成法(CFPS)來製備，舉例而言依據使用Zemella等人之Chembiochem (2015) 16(17): 2420-2431中所述的系統，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0433】生產可涉及培養或發酵一種經修飾以表現感興趣的多肽的真核細胞。培養或發酵可以於一生物反應器內執行，該生物反應器提供適當的營養、空氣/氧及/或生長因子之供應。透過從細胞分區培養培養基/發酵肉湯、萃取蛋白內含物，以及分離個別的蛋白以單離分泌的多肽，而可收集分泌的蛋白。培養、發酵及分離的技術為熟悉此藝者眾所周知的，且舉例而言，於Green and Sambrook, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第4版；併入上文以作為參考資料)中說明。

【0434】生物反應器包括一種或更多種可以培養細胞的器皿。藉著反應物持續流入反應器，及所培養的細胞持續流出反應器，可在生物反應器中持續進行培養。任擇地，可分批進行培養。監測與控制生物反應器的環境條件，諸如器皿內的pH值、氧氣、流入與流出的流速及攪拌作用，使得以提供最佳的細胞培養條件。

【0435】表現抗原結合分子/多肽的細胞於培養後，可單離感興趣的多肽。可以使用本技藝已知從細胞分離蛋白之任何合適的方法。為了單離多肽，可能必須從營養培養基分離細胞。設若多肽係從細胞分泌，則可以藉由離心而使細胞與含有分泌的感興趣的多肽之培養基分離。設若感興趣的多肽聚集於細胞內，則蛋白單離可包含離心以從細胞培養基

分離細胞，以溶解緩衝液處理細胞丸粒，以及舉例而言藉由超音波處理、快速的凍融或滲透溶解來進行細胞破碎。

【0436】繼而可能希望從上清液或培養基單離感興趣的多肽，上清液或培養基可能含有其他的蛋白及非蛋白組份。從上清液或培養基分離蛋白組份的一般做法係透過沉澱。不同溶解度的蛋白係以不同濃度的沉澱劑諸如硫酸銨予以沉澱。舉例而言，於低濃度的沉澱劑下，萃取出水溶性蛋白。因而，透過添加不同漸增濃度的沉澱劑，可以區分出不同溶解度的蛋白。隨後可以使用透析以從分離的蛋白移除硫酸銨。

【0437】其他區分不同蛋白的方法為本技藝已知的，舉例而言離子交換層析法及粒徑層析法(size chromatography)。此等方法可以使用作為沉澱之替代方案，或是可以於沉澱後執行。

【0438】一旦已經自培養物單離感興趣的多肽，可能希望或需要使多肽濃縮。一些濃縮蛋白的方法為本技藝已知的，諸如超過濾或冷凍乾燥法。

組成物

【0439】本發明亦提供包含本文所述之抗原結合分子、多肽、CARs、核酸、表現載體及細胞之組成物。

【0440】本文所述之抗原結合分子、多肽、CARs、核酸、表現載體及細胞可以調配為供臨床使用之藥學組成物或藥物，以及可以包含一種藥學上可接受的載劑、稀釋劑、賦形劑或佐劑。該組成物可以予以調配供局部、非經腸、全身性、體腔內、靜脈內、動脈內、肌肉內、鞘內、眼內、結膜內、腫瘤內、皮下的、皮內、鞘內、口服或經皮之投予途徑，經皮之投予途徑可包括注射或灌注(infusion)。

【0441】適宜的調配物可包含無菌或等滲透壓性介質中的抗原結合分子。可將藥物與藥學組成物調配成液態形式包括凝膠、泡沫。可調

配液態調配物供藉由注射或灌注(例如經由導管)投予至人類或動物身體的所選區域。

【0442】在一些具體例中，組成物係予以調配供注射或灌注，例如至血管或腫瘤內。

【0443】依據本文所述之本發明亦提供用於生產藥學上有用的組成物之方法，此等生產方法可以包含選自於下列的一或多個步驟：生產本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)或細胞；單離本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)或細胞；及/或混合本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)或細胞以及一藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑。

【0444】舉例而言，本文所述之本發明另外的態樣係有關於一種調配或生產一藥物或藥學組成物之方法，該藥物或藥學組成物係供用於治療一疾病/病況(如癌症)，該方法包含藉由混合本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)或細胞，與一藥學上可接受的載劑、佐劑、賦形劑或稀釋劑來調配一藥學組成物或藥物。

治療及預防應用

【0445】本文所述之抗原結合分子、多肽、CARs、核酸、表現載體、細胞及組成物於治療及預防方法上得到應用。

【0446】本發明提供本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物供用於醫學治療或預防的方法。亦提供本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物於製備供

用於治療或預防一疾病或病況的藥物之用途。亦提供治療或預防一疾病或病況之方法，其包含投予治療或預防有效量之本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物至一個體。

【0447】該方法可以有效減少疾病/病況的發展或進程、緩解疾病/病況的症狀或減少疾病/病況的病理。該方法可有效預防該疾病/病況的進程，例如預防該疾病/病況之惡化或減緩發展速度。在一些具體例中，該方法可導致該疾病/病況的改善，例如減少該疾病/病況的症狀或減少其他一些與該疾病/病況的嚴重性/作用關聯值。在一些具體例中，該方法可預防該疾病/病況發展晚期(例如慢性階段或轉移)。

【0448】將可以理解的是本發明之物件可用於治療/預防能從表現HER3的細胞之數目/活性下降得到治療或預防益處的任何疾病/病況。舉例而言，該疾病/病況可為表現HER3的細胞為病理上關聯的一種疾病/病況，例如表現HER3的細胞之數目/比例的增高與該疾病/病況之開始、發展或進程，及/或該疾病/病況之一或更多症狀的嚴重性有正相關，或是表現HER3的細胞數目/比例增高為該疾病/病況開始、發展或進程之風險因子的一種疾病/病況。

【0449】在一些具體例中，如本發明要治療/預防的疾病/病況係一種特徵在於表現HER3的細胞之數目/比例/活性增高之疾病/病況，舉例來說與沒有該疾病/病況之表現HER3的細胞之數目/比例/活性相比之下。

【0450】在一些具體例中，該要治療/預防的疾病/病況係一癌症。

【0451】癌症可為任何不想要的細胞增殖(或其自身表現出不想要的細胞增殖之任何疾病)、贅生物或腫瘤。癌症可能是良性或惡性的以及可能為原發性或是繼發性(轉移的)。贅生物或腫瘤可能為任何異常的細

胞生長或增殖以及可能位於任何的組織內。癌症可以為衍生自例如下列的組織/細胞：腎上腺、腎上腺髓質、肛門、闌尾、膀胱、血液、骨骼、骨髓、腦、胸、盲腸、中樞神經系統(包括或是排除腦)小腦、子宮頸、結腸、十二指腸、子宮內膜、上皮細胞(例如腎臟上皮)、膽囊、食道、神經膠細胞、心臟、迴腸、空腸、腎臟、淚腺(lacrimal glad)、喉、肝臟、肺臟、淋巴、淋巴結、淋巴母細胞、上頜骨、縱膈、腸繫膜、子宮肌層、鼻咽、網膜、口腔、卵巢、胰臟、腮腺、周邊神經系統、腹膜、胸膜、前列腺、唾腺、乙狀結腸、皮膚、小腸、軟組織、脾臟、胃、睪丸、胸腺、甲狀腺、舌、扁桃腺、氣管、子宮、女陰及/或白血球細胞。

【0452】要治療的腫瘤可為神經或非神經系統腫瘤。神經系統腫瘤可以發源於中樞或周邊神經系統，例如神經膠質瘤、神經管胚細胞瘤、腦脊髓膜瘤、神經纖維瘤、室管膜瘤、神經鞘瘤、神經纖維肉瘤、星細胞瘤及寡樹突神經膠細胞瘤。非神經系統癌症/腫瘤可以發源於任何其他非神經組織，實例包括黑色素瘤、間皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤、白血病、非何杰金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin’s lymphoma) (NHL)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin’s lymphoma)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性骨髓白血病(AML)、骨髓發育不良症候群(myelodysplastic syndrome)(MDS)、皮膚T細胞淋巴瘤(CTCL)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、肝癌、表皮樣癌、前列腺癌、乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、胰臟癌、胸腺癌、NSCLC、血液癌症及肉瘤。

【0453】HER3及其與癌症的關聯及角色舉例而言於Karachaliou等人，BioDrugs. (2017) 31(1):63-73及Zhang等人，Acta Biochimica et Biophysica Sinica (2016) 48(1): 39-48內被回顧，其等二者係以其等之全體藉此併入於此以作為參考資料。

【0454】在一些具體例中，該癌症係選自於：一種包含表現HER3

的細胞之癌症、實性腫瘤、乳癌(breast cancer)、乳癌(breast carcinoma)、管癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、結腸直腸腺癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢癌(ovarian carcinoma)、卵巢漿液性腺癌、腎癌(kidney cancer)、腎臟細胞癌、腎臟透明細胞癌、腎臟細胞腺癌、腎臟乳突細胞癌、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、食道癌、食道腺癌、肝癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌(thyroid cancer)、甲狀腺癌(thyroid carcinoma)、嗜鉻細胞瘤、副神經節結瘤、膀胱癌、膀胱泌尿上皮細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤及胸腺瘤。

【0455】在一些具體例中，依據本發明要治療的癌症係選自於：一種表現HER3的癌症、胃癌(gastric cancer)(如胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、胃腸腺癌)、頭頸部癌(如頭頸部鱗狀細胞癌)、乳癌(breast carcinoma)、卵巢癌(ovarian cancer)(如卵巢癌(ovarian carcinoma))、肺癌(如NSCLC、肺腺癌、鱗狀肺細胞癌)、黑色素瘤、前列腺癌、口腔癌(如口咽癌)、腎癌(renal cancer)(如腎臟細胞癌)或結腸直腸癌(colorectal cancer)(如結腸直腸癌(colorectal carcinoma))、食道癌、胰臟癌、實性癌症及/或液態癌症(liquid cancer)。

【0456】治療/預防可能是針對下列之一者或更多者：延遲/預防該癌症症狀的開始/進程、減少該癌症的症狀嚴重性、減少該癌症細胞的存活/生長/侵襲/轉移、減少該癌症細胞的數目及/或增高個體的存活。

【0457】在一些具體例中，要治療/預防的癌症包含表現EGFR家族成員(例如HER3、EGFR、HER2或HER4)的細胞，及/或表現EGFR家族

成員的配體之細胞。在一些具體例中，要治療/預防的癌症為EGFR家族成員陽性的癌症。在一些具體例中，該癌症過度表現EGFR家族成員及/或EGFR家族成員的配體。過度表現(Overexpression of)能藉由偵測到表現位準比等效的非癌細胞/非腫瘤組織的表現位準更大來判定。

【0458】可通過任何適宜方式來判定表現。表現可以為基因表現或蛋白質表現。基因表現可藉由譬如偵測編碼HER3的mRNA來判定，舉例而言藉由定量即時PCR(qRT-PCR)來判定。蛋白質表現可藉由譬如舉例而言抗體為基的方法來判定，例如西方墨點法、免疫組織化學、免疫細胞化學、流動式細胞測量術或ELISA。

【0459】在一些具體例中，要治療/預防的癌症包含表現HER3的細胞。在一些具體例中，要治療/預防的癌症為HER3陽性的癌症。在一些具體例中，該癌症過度表現HER3。過度表現HER3能藉由偵測到HER3表現位準比等效的非癌細胞/非腫瘤組織的表現位準更大來判定。

【0460】在一些具體例中，可以根據舉例而言從該個體獲得的樣本內偵測到表現HER3或過度表現HER3的癌症，來選擇用於本文所述之治療的患者。

【0461】在一些具體例中，要治療/預防的癌症包含表現HER3配體(如NRG1及/或NRG2)的細胞。在一些具體例中，要治療/預防的癌症包含的細胞，其等表現的NRG1及/或NRG2的表現位準比等效的非癌細胞/非腫瘤組織的表現位準更大。

【0462】本文所述之HER3-結合之抗原結合分子證實會以極高親和力與HER3結合，此係於HER3與NRG結合時(即當HER3是以「開放式」構形提供時)，亦於HER3未與NRG結合時(即當HER3是以‘封閉式’提供構形時)。

【0463】故本發明之抗原結合分子特別有益於治療/預防藉HER3

配體表現或過度表現而特徵化的癌症上，例如包含表現/過度表現HER3配體之細胞的癌/腫瘤。

【0464】在一些具體例中，依據本發明要治療的癌症包含帶有基因變異體(例如突變)的細胞，且相對於可比較細胞而言其造成HER3配體之增高的(基因及/或蛋白)表現，該可比較細胞帶有未包含該基因變異體之參考對偶基因(例如未突變或「野生型」對偶基因)。該基因變異體可為或包含相對於參考對偶基因之對核苷酸序列的插入、缺失、取代或大規模轉錄/重排。

【0465】「導致」HER3配體之增高表現的突變，可為已知或預測會造成或者相關聯於HER3配體之增高的基因/蛋白表現。導致HER3配體之增高表現的突變可稱為「活化性」突變。

【0466】造成HER3配體之增高表現的突變，可導致HER3配體之基因或蛋白表現，且該表現是不會被一未帶該突變之等效細胞所表現、及/或不會被該等效細胞之基因體核酸所編碼。亦即，HER3配體可為該突變結果產生的新生抗原，故「增高表現」可從「無表現」開始。作為例示，相對於缺乏CD47-NRG1基因融合的細胞，一包含CD47-NRG1基因融合之細胞會展現該基因融合編碼之CD47-NRG1融合多肽的增高表現。

【0467】造成HER3配體之增高表現的突變，可導致HER3配體之增高的基因或蛋白表現，且該表現會被一未包含該突變之等效細胞所表現、及/或被該等效細胞之基因體核酸所編碼。作為例示，一細胞可包含會導致編碼NRG1之核酸之轉錄位準增高的突變，相對於未包含該突變之等效細胞的編碼NRG1之核酸轉錄位準。

【0468】在一些具體例中，造成HER3配體之增高表現的突變，可造成HER3配體之基因表現增高，相對於未包含該突變之等效細胞。在

一些具體例中，造成HER3配體之增高表現的突變，可造成HER3配體之蛋白表現增高，相對於未包含該突變之等效細胞。

【0469】在一些具體例中，造成HER3配體之增高表現的突變，可造成HER3配體在包含該突變之細胞之表面或表面上之位準增高，相對於未包含該突變之等效細胞。在一些具體例中，造成HER3配體之增高表現的突變，可造成從包含該突變之細胞分泌HER3配體之位準增高，相對於未包含該突變之等效細胞。

【0470】相對於參考細胞之HER3配體之表現位準而有增高之HER3配體表現的細胞(例如為突變之結果)，可描述為「過度表現」該HER3配體、或有HER3配體「表現向上調節」。例如，一包含帶突變之細胞的癌症，若相對於缺乏該突變之等效細胞該突變會導致HER3配體之增高表現，則該癌症可描述為包含了會展現該HER3配體之過度表現/向上調節表現之細胞的癌症。在一些具體例中，缺乏該突變之參考細胞可為(例如等效細胞類型之)非癌細胞、或(例如等效細胞類型之)癌細胞。

【0471】此處，「HER3配體」通常傾向指能夠經由HER3域I及III所形成之HER3配體結合區域來結合HER3的分子。在一些具體例中，HER3配體通過與HER3之域I及/或IIII交互作用而與HER3結合。例示性HER3配體包括諸如NRG1及NRG2等神經調節蛋白，其係通過其類EGF域與HER3配體結合區域之間的交互作用而與HER3結合。

【0472】HER3配體較佳係能夠經由HER3受體及/或包含HER3之受體複合物來進行結合及觸發訊息傳導。由本揭示內容會顯知，包含HER3之受體複合物可進一包含本文所述之HER3之交互作用伙伴，例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R及/或cMet)。

【0473】在一些具體例中，HER3配體能夠與由一細胞表現之HER3受體/受體複合物結合，且該細胞有別於具有HER3配體之增高表

現的細胞。舉例而言，在一些具體例中，HER3配體能夠與表現HER3的癌細胞結合。

【0474】在一些具體例中，HER3配體能夠與由一細胞表現之HER3受體/受體複合物結合，且該細胞具有HER3配體之增高表現。

【0475】在一些具體例中，要治療的癌症包含(i)表現HER3的細胞，及(ii)表現HER3配體之細胞(例如具有HER3配體之增高表現，例如係一導致HER3配體之增高表現的突變之結果)。

【0476】在一些具體例中，要治療的癌症包含(i)表現HER3及(ii)亦表現HER3配體之細胞(例如具有HER3配體之增高表現者，例如係一導致HER3配體之增高表現的突變之結果)。

【0477】在一些具體例中，HER3配體包含下述或由下述所組成：HER3配體之HER3-結合區域胺基酸序列；或衍生自HER3配體之HER3-結合區域的胺基酸序列。衍生自HER3配體之HER3-結合區域的胺基酸序列與衍生出該序列的胺基酸序列可含有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0478】在一些具體例中，HER3配體包含能與HER3結合之類EGF域、或其HER3-結合片段。在一些具體例中，HER3-結合類EGF域/片段係(或衍生自)EGFR家族成員(例如肝素結合性類EGF生長因子(HB-EGF)、轉化生長因子-α (TGF-α)、雙調蛋白(AR)，表皮調節素(EPR)，表原(epigen)，β動物纖維素 (betacellulin，BTC)、NRG1、NRG2、NRG3或NRG4)。

【0479】EGF家族成員含有序列辨識編號：240顯示之保留胺基酸序列之一或多個重覆，其含有六個半胱胺酸殘基，該等殘基形成三個分子間雙硫鍵，其提供與同源受體結合之高親和性所需的三個結構環(參

見Harris等人之Experimental Cell Research (2003) 284(1): 2-13)。在一些具體例中，HER3配體包含一胺基酸序列之一或多個複製，該胺基酸序列符合序列辨識編號：240所示之一致序列。

【0480】例示性HER3配體包括神經調節蛋白(NRG)。神經調節蛋白包括NRG1、NRG2、NRG3及NRG4。序列辨識編號：232顯示人類NRG1之胺基酸序列(α同功型)。人類NRG1之α同功型及數種其他同功型(包括α1a同功型(見UnitProt: Q02297-2)、α2b同功型(見UnitProt: Q02297-3)及α3同功型(見UnitProt: Q02297-4))係包含序列辨識編號：233顯示之類EGF域，其等通過該域與HER3結合。序列辨識編號：234顯示人類NRG2之胺基酸序列(同功型1)。人類NRG2之同功型1及數種其他同功型(包括同功型3(見UnitProt: O14511-3)、同功型5(見UnitProt: O14511-5)及同功型6(見UnitProt: O14511-6))、同功型DON-1B(見UniProt:O14511-7)及同功型DON-1R(見UniProt:O14511-8))係包含序列辨識編號：235顯示之類EGF域，其等通過該域與HER3結合。序列辨識編號：236顯示人類NRG3之胺基酸序列；而序列辨識編號：237顯示人類NRG3之類EGF域。序列辨識編號：238顯示人類NRG4之胺基酸序列；而序列辨識編號：239顯示人類NRG3之類EGF域。在一些具體例中，NRG係選自於NRG1、NRG2、NRG3及NRG4。在一些具體例中，NRG係選自於NRG1及NRG2。

【0481】在一些具體例中，類EGF域/片段包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與NRG(NRG1、NRG2、NRG3或NRG4)之類EGF域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。在一些具體例中，類EGF域/片段包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與序列辨識編號：233、235、237或239

之一者有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0482】在一些具體例中，HER3配體為NRG(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4；例如NRG1或NRG2)、或是包含衍生自NRG之胺基酸序列的胺基酸序列(即包含一胺基酸序列其與NRG之胺基酸序列具有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性)。

【0483】在一些具體例中，HER3配體包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與HER3配體(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4；例如NRG1或NRG2)之HER3-結合區域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。在一些具體例中，HER3配體包含一胺基酸序列或由一胺基酸序列所組成，該胺基酸序列與NRG(NRG1、NRG2、NRG3或NRG4；例如NRG1或NRG2)之類EGF域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0484】在一些具體例中，HER3配體並非一EGFR家族蛋白(例如HER3、HER2、EGFR、HER4、HGFR、IGF1R，cMet)。

【0485】在一些具體例中，導致HER3配體之增高表現的突變為NRG基因融合。在一些具體例中，HER3配體是NRG基因融合的產物(即NRG基因融合所編碼之多肽)。在一些具體例中，該癌症包含具NRG基因融合的細胞。

【0486】當使用於本文中，「NRG基因融合」係指一編碼多肽之基因變異體且其包含(i)NRG蛋白(例如NRG1、NRG2、NRG3或NRG4；

例如NRG1或NRG2)之胺基酸序列；及(ii)有別於該NRG蛋白之蛋白的胺基酸序列。

【0487】將可以理解的是NRG基因融合較佳係編碼如本文所述之HER3配體。在一些具體例中，NRG基因融合編碼一多肽其包含NRG蛋白之HER3-結合區域。在一些具體例中，NRG基因融合編碼一多肽其包含NRG蛋白之類EGF域、或是一胺基酸序列，該胺基酸序列能與HER3結合且與NRG蛋白之類EGF域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0488】在一些具體例中，NRG基因融合編碼一包含跨膜域的融合多肽。在一些具體例中，NRG基因融合編碼一融合多肽其包含有別於NRG蛋白之蛋白的跨膜域。

【0489】在一些具體例中，NRG基因融合係*NRG1*基因融合。在一些具體例中，該NRG1基因融合編碼一多肽其包含NRG1之類EGF域或一胺基酸序列，該胺基酸序列能與HER3結合且與NRG1之類EGF域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0490】NRG1基因融合係描述於舉例而言WO 2018/182422 A1；WO 2019/051155 A1；Dhanasekaran等人, Nat Commun. (2014) 5: 5893；Drilon等人, Cancer Discov. (2018) 8(6):686-695；Nagasaka等人, Journal of Thoracic Oncology (2019) 14(8):1354-1359以及Jonna等人, Clin Cancer Res. (2019) 25(16):4966-4972，其等皆以其全體藉此併入本文以作為參考資料。NRG1基因融合之多樣性可能起因於*NRG1*位於染色體8，其特別易受基因體轉錄事件影響(Adélaïde等人, Genes Chromosomes Cancer. (2003) 37(4):333-45)。

【0491】在一些具體例中，該NRG1基因融合係選自於CLU-NRG1, CD74-NRG1, DOC4-NRG1, SLC3A2-NRG1, RBPMS-NRG1, WRN-NRG1, SDC4-NRG1, RAB2IL1-NRG1, VAMP2-NRG1, KIF13B-NRG1, THAP7-NRG1, SMAD4-NRG1, MDK-NRG1, TNC-NRG1, DIP2B-NRG1, MRPL13-NRG1, PARP8-NRG1, ROCK1-NRG1, DPYSL2-NRG1, ATP1B1-NRG1, CDH6-NRG1, APP-NRG1, AKAP13-NRG1, THBS1-NRG1, FOXA1-NRG1, PDE7A- NRG1, RAB3IL1-NRG1, CDK1-NRG1, BMPRIB-NRG1, TNFRSF10B-NRG1及MCPH1-NRG1。在一些具體例中，NRG1基因融合係CLU-NRG1。

【0492】*CD74-NRG1*基因融合係描述於例如Fernandez-Cuesta等人Cancer Discov. (2014) 4:415–22以及Nakaoku等人, Clin Cancer Res (2014) 20:3087-93。*DOC4-NRG1*基因融合係描述於例如Liu等人, Oncogene. (1999) 18(50):7110-4以及Wang等人, Oncogene. (1999) 18(41):5718-21。*SLC3A2-NRG1*基因融合係描述於例如Nakaoku等人, Clin Cancer Res (2014) 20:3087-93；Shin等人, Oncotarget (2016) 7:69450–65；以及Shin等人, Mol Cancer Ther. (2018) 17(9):2024-2033。*RBPMS-NRG1*, *WRN-NRG1*, *RAB2IL1-NRG1* and *SDC4-NRG1*基因融合係描述於例如Dhanasekaran等人, Nat Commun. (2014) 5: 5893。*VAMP2-NRG1*基因融合係描述於例如Jung等人, J Thorac Oncol. (2015) 10(7):1107-11以及Shim等人, J Thorac Oncol. (2015) 10(8):1156-62。*KIF13B-NRG1*基因融合係描述於例如Xia等人, Int J Surg Pathol. (2017) 25(3):238-240。*SMAD4-NRG1*, *AKAP13-NRG1*, *THBS1-NRG1*, *FOXA1-NRG1*, *PDE7A-NRG1*, *RAB3IL1-NRG1*及*THAP7-NRG1*基因融合係描述於例如Drilon

等人, Cancer Discov. (2018) 8(6):686-695。*MDK-NRG1, TNC-NRG1, DIP2B-NRG1, MRPL13-NRG1, PARP8-NRG1, ROCK1-NRG1*及*DPYSL2-NRG1*基因融合係描述於例如Jonna等人, Clin Cancer Res. (2019) 25(16):4966-4972。*ATP1B1-NRG1*基因融合係描述於例如Drilon等人, Cancer Discov. (2018) 8(6):686-695以及Jones等人, Annals of Oncology (2017) 28:3092–3097。*CLU-NRG1*基因融合係描述於例如Drilon等人, Cancer Discov. (2018) 8(6):686-695以及Nagasaka等人, Journal of Thoracic Oncology (2019) 14(8):1354-1359。

【0493】在一些具體例中，NRG基因融合係*NRG2*基因融合。在一些具體例中，該NRG2基因融合編碼一多肽其包含NRG2之類EGF域或一胺基酸序列，該胺基酸序列能與HER3結合且與NRG2之類EGF域有至少60%(例如70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的胺基酸序列同一性。

【0494】*NRG2*基因融合包括*SLC12A2-NRG2* ，其係描述於例如WO 2015/093557 A1；以及*ZNF208-NRG2*，其係描述於Dupain等人, Mol Ther. (2019) 27(1):200-218。

【0495】一包含有具突變之細胞且該突變導致HER3配體之增高表現(例如包含具有NRG基因融合之細胞，例如*NRG1*基因融合或*NRG2*基因融合)的癌症可為任何本文所述癌症。在一些具體例中，此類癌症可為衍生自肺臟、乳房、頭、頸、腎、卵巢、胰臟、前列腺、子宮、膽囊、結腸、直腸、膀胱、軟組織或鼻咽的組織/細胞者。

【0496】在一些具體例中，一包含有具突變之細胞且該突變導致HER3配體之增高表現(例如包含具有NRG基因融合之細胞，例如NRG1基因融合或NRG2基因融合)的癌症係選自於肺癌、非小細胞肺癌、肺腺

癌、侵襲性黏液性肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、乳癌、乳腺癌、乳腺侵襲性癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌、腎臟癌、腎臟透明細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、胰臟癌、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、前列腺癌、前列腺腺癌、子宮內膜癌、子宮癌肉瘤、膽囊癌、膽管癌、結腸直腸癌、膀胱癌、膀胱尿路上皮癌、肉瘤、軟組織肉瘤、神經內分泌腫瘤和鼻咽部之神經內分泌腫瘤。

【0497】於特定的具體例中，依據本發明要治療的癌症為包含具有*NRG1*基因融合之細胞的肺癌(例如非小細胞肺癌、肺腺癌、侵襲性黏液性肺腺癌及肺鱗狀細胞癌)。

【0498】將可以理解的是於本文之具體例中，包含具特定特徵之細胞的癌症可為或包含腫瘤且該腫瘤包含具該等特徵之細胞。

【0499】如本領域之常規，一包含具特定特徵之細胞的癌症/腫瘤於本文可簡稱為具該等特徵之癌症/腫瘤。作為例示，包含具NRG1基因融合之細胞的癌症/腫瘤可簡稱為「包含NRG1基因融合之癌症/腫瘤」或「NRG1基因融合癌症/腫瘤」。

【0500】本發明之物件較佳以"治療有效"或"預防有效"量投予，此量係足以對個體顯示治療或預防益處。投予的實際量及投予的速率及時間過程會取決於疾病/病況的本質及嚴重性及投予的特定物件。治療的處方，例如決定劑量等等，係在普通科醫生及其他醫生的責任範圍內，並且典型地要考慮要治療的疾病/障礙、個別個體的狀況、遞送的位置、投予的方法以及開業醫生已知的其他因素。以上提及的技術與程序之實例可以於Remington’s Pharmaceutical Sciences，第20版，2000, pub. Lippincott, Williams & Wilkins內找到。

【0501】可以單獨投予或是組合以其他的治療同時或相繼投予，取決於待治療的病況。本文所述之抗原結合分子或組成物及一治療劑可以

同時或相繼投予。

【0502】在一些具體例中，該方法包含額外的治療或預防性介入，舉例而言用於治療/預防一癌症。在一些具體例中，該治療或預防性介入係選自於化學療法、免疫療法、放射療法、外科手術、疫苗接種及/或激素療法。在一些具體例中，該治療或預防性介入包含白血球分離術(leukapheresis)。在一些具體例中，該治療或預防性介入包含幹細胞移植。

【0503】在一些具體例中，該抗原結合分子係組合以一種能抑制EGFR家族成員媒介的訊息傳導之製劑來投予。

【0504】因此，本發明提供組成物，其包含如本發明之物件(舉例而言如本發明之抗原結合分子)及另一種能抑制一EGFR家族成員(如EGFR、HER2、HER3或HER4)媒介的訊息傳導之製劑。亦提供此等組成物於醫學治療及預防本文所述之疾病/病況之方法中之用途。

【0505】亦提供用於治療/預防本文所述之疾病/病況之方法，其包含投予如本發明之物件的本發明物件(舉例而言如本發明之抗原結合分子)及另一種能抑制一EGFR家族成員媒介的訊息傳導之製劑。

【0506】能抑制EGFR家族成員媒介的訊息傳導的製劑為本技藝已知的，且包括小分子抑制劑(例如酪胺酸激酶抑制劑)、單株抗體(及其抗原結合片段)、胜肽/多肽抑制劑(例如誘餌配體/受體或胜肽適配體)及核酸(例如反義核酸、剪接轉換(splice-switching)核酸或核酸適配體)。EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑包括通過對於EGFR家族成員的直接效應來抑制訊息傳導之製劑、其交互作用伙伴及/或涉及EGFR家族成員媒介的訊息傳導之下游因子。

【0507】在一些具體例中，EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑會抑制EGFR、HER2、HER4及HER3之一者或多者媒介的訊息傳導。

EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑例如於Yamaoka等人，Int. J. Mol. Sci. (2018), 19, 3491之內所述，其係以其之全體藉此併入於此以作為參考資料。在一些具體例中，該拮抗劑為泛-ErbB抑制劑。在一些具體例中，該拮抗劑為EGFR媒介的訊息傳導之抑制劑(譬如西妥昔單抗(cetuximab)、帕尼單抗(panitumumab)、吉菲替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、阿法替尼(afatinib)、布吉替尼(brigatinib)、埃克替尼(icotinib)、奧希替尼(osimertinib)、扎妥木單抗(zalutumumab)、凡德他尼(vandetanib)、耐昔妥珠單抗(necitumumab)、尼妥珠單抗(nimotuzumab)、達克替尼(dacomitinib)、度立妥珠單抗(duligotuzumab)或馬妥珠單抗(matuzumab)。在一些具體例中，該拮抗劑為HER2媒介的訊息傳導之抑制劑(譬如曲妥珠單抗(trastuzumab)、帕妥珠單抗(pertuzumab)、拉帕替尼(lapatinib)、來那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)、達克替尼(dacomitinib)、MM-111、MCLA-128或馬吉妥昔單抗(margetuximab)。在一些具體例中，該拮抗劑為HER3媒介的訊息傳導之抑制劑(譬如塞里班土單抗(seribantumab)、路瑞妥珠單抗(lumretuzumab)、易利珠單抗(elgemtumab)、KTN3379、AV-203、GSK2849330、REGN1400、MP-RM-1、EV20、度立妥珠單抗(duligotuzumab)、MM-111、異妥拉明單抗(istiratumab)、MCLA-128、帕圖單抗(patritumab)、EZN-3920、RB200或U3-1402)。在一些具體例中，該拮抗劑為HER4媒介的訊息傳導之抑制劑(譬如拉帕替尼(lapatinib)、依魯替尼(ibrutinib)、阿法替尼(afatinib)、達克替尼(dacomitinib)或來那替尼(neratinib))。

【0508】在一些具體例中，EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑會抑制EGFR家族成員之訊息傳導的下游效應子。EGFR家族成員訊息傳導的下游效應子包括譬如PI3K、AKT、KRAS、BRAF、MEK/ERK

及mTOR。在一些具體例中，EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑為MAPK/ERK途徑的抑制劑。在一些具體例中，EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑為PI3K/ATK/mTOR途徑的抑制劑。在一些具體例中，該拮抗劑為PI3K抑制劑(譬如必提尼西(pictilisib)、布帕尼西(buparlisib)、艾代拉里斯(idelalisib)、庫潘尼西(copanlisib)或度維利塞(duvelisib))。在一些具體例中，該拮抗劑為AKT抑制劑(譬如MK-2206、AZD5363、伊帕塔色替(ipatasertib)、VQD-002、哌立福辛(perifosine)或米替福新(miltefosine))。在一些具體例中，該拮抗劑為BRAF抑制劑(譬如威羅菲尼(vemurafenib)、達拉菲尼(dabrafenib)、SB590885、XL281、RAF265、恩考芬尼(encorafenib)、GDC-0879、PLX-4720、索拉非尼(sorafenib)或LGX818)。在一些具體例中，該拮抗劑為MEK/ERK抑制劑(譬如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib))、比尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、PD-325901、CI-1040、PD035901或TAK-733)。在一些具體例中，該拮抗劑為mTOR抑制劑(譬如雷帕黴素(rapamycin)、雷帕黴素衍生物地磷莫司(deforolimus)、坦羅莫司(temsirolimus)、依維莫司(everolimus)、雷帕黴素衍生物(ridaforolimus)或沙帕色替(sapanisertib))。

【0509】在一些具體例中，依據本發明的態樣要治療的癌症(包括單方療法或組合療法)係對EGFR家族成員(如EGFR、HER2、HER4及/或HER3)媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症，例如前面三個段落所述的拮抗劑。在一些具體例中，要治療的個體具有對EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症。在一些具體例中，要治療的個體具有已經發展出對EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症先前曾對EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有反應，但現

在對該拮抗劑治療有抗性。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症於EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療後已經復發及/或進展(progressed)。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症最初對EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有反應，但後來於該治療中進展。

【0510】在一些具體例中，根據本發明要治療的個體可為已判定具有(即已診斷出具有)一癌症，該癌症包含具突變之細胞且該突變造成(例如本文所述之)HER3配體之增高表現。在一些具體例中本發明之方法可包含判定一個體是否具有一癌症，該癌症包含具突變之細胞且該突變造成HER3配體之增高表現。在一些具體例中，該方法包含分析來自癌症細胞之核酸。在一些具體例中該方法包含偵測造成HER3配體之增高表現的突變。

【0511】熟悉此藝者能夠容易地辨識本文所述癌症及個體。此等癌症及個體可例如通過監測癌症隨著時間的發展/進展(及/或其相關性)來辨識，舉例而言於EGFR家族成員媒介的訊息傳導之拮抗劑治療過程期間。在一些具體例中，辨識此等個體/癌症可能包含於例如活體外分析樣本(如活體組織切片)。在一些具體例中，該癌症可以確定包含具有與該拮抗劑治療感受性降低及/或有抗性有關連的突變的細胞。在一些具體例中，該癌症可以確定包含有EGFR家族成員表現向上調節的細胞。

【0512】在特定的具體例中，要治療的癌症係對EGFR及/或HER2媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症。在一些具體例中，要治療的個體具有對EGFR及/或HER2媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症。在一些具體例中，要治療的個體具有已經發展出對EGFR及/或HER2媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有抗性的癌症。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症先前曾對EGFR及/或HER2媒介的

訊息傳導之拮抗劑治療有反應，但現在對該拮抗劑治療有抗性。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症於EGFR及/或HER2媒介的訊息傳導之拮抗劑治療後已經復發及/或進展。在一些具體例中，要治療的個體具有一種癌症，該癌症最初對EGFR及/或HER2媒介的訊息傳導之拮抗劑治療有反應，但後來於該治療中癌症進展。

【0513】在特定的具體例中，要治療的癌症包含賦予對BRAF抑制劑治療抗性的突變。在一些具體例中，該突變為位於BRAF V600之突變。在一些具體例中，該突變為BRAF V600E或V600K。

【0514】在特定的具體例中，要治療的癌症包含賦予對BRAF抑制劑治療抗性的突變(如位於BRAF V600之突變)，以及治療包含投予威羅菲尼(vemurafenib)或達羅菲尼(darafenib)。

【0515】在一些具體例中，該抗原結合分子係組合以一種能抑制一免疫查核點分子媒介的訊息傳導之製劑來投予。在一些具體例中，該免疫查核點分子係例如PD-1、CTLA-4、LAG-3、VISTA、TIM-3、TIGIT或BTLA。在一些具體例中，該抗原結合分子係組合以一種能促進一共刺激受體媒介的訊息傳導之製劑來投予。在一些具體例中，該共刺激受體係例如CD28、CD80、CD40L、CD86、OX40、4-1BB、CD27或ICOS。

【0516】因此，本發明提供組成物，其包含如本發明之物件(舉例而言如本發明之抗原結合分子)及一種能抑制一免疫查核點分子媒介的訊息傳導之製劑。亦提供組成物，其包含本發明之物件及一種能促進一共刺激受體媒介的訊息傳導之製劑。亦提供此等組成物於醫學治療及預防本文所述之疾病/病況之方法中之用途。

【0517】亦提供用於治療/預防本文所述之疾病/病況之方法，其包含投予如本發明之物件的本發明物件(舉例而言如本發明之抗原結合分子)及一種能抑制一免疫查核點分子媒介的訊息傳導之製劑。亦提供用

於治療/預防本文所述之疾病/病況之方法，其包含投予如本發明之物件的本發明物件(舉例而言如本發明之抗原結合分子)及一種能促進一共刺激受體媒介的訊息傳導之製劑。

【0518】能抑制免疫查核點分子媒介的訊息傳導的製劑為本技藝已知的，且包括例如能與免疫查核點分子或其等之配體結合並抑制免疫查核點分子媒介的訊息傳導的抗體。其他能抑制免疫查核點分子媒介的訊息傳導的製劑包括能降低免疫查核點分子或免疫查核點分子的配體之基因/蛋白表現的製劑(如通過抑制編碼免疫查核點分子/配體的基因之轉錄、抑制編碼免疫查核點分子/配體的RNA之轉錄後加工、降低編碼免疫查核點分子/配體的RNA之穩定性、促進編碼免疫查核點分子/配體的RNA之降解、抑制免疫查核點分子/配體的轉譯後加工、降低免疫查核點分子/配體的穩定性、或促進免疫查核點分子/配體的降解)，以及小分子抑制劑。

【0519】能促進共刺激受體媒介的訊息傳導之製劑為本技藝已知的，且包括例如能與共刺激受體結合並觸發或增高該共刺激受體媒介的訊息傳導的促效劑抗體。其他能促進共刺激受體媒介的訊息傳導的製劑包括能增高共刺激受體或共刺激受體的配體之基因/蛋白表現的製劑(如通過促進編碼共刺激受體/配體的基因之轉錄、促進編碼共刺激受體/配體的RNA之轉錄後加工、增高編碼共刺激受體/配體的RNA之穩定性、抑制編碼共刺激受體/配體的RNA之降解、促進共刺激受體/配體的轉譯後加工、增高共刺激受體/配體的穩定性、或抑制共刺激受體/配體的降解)，以及小分子促效劑。

【0520】在特定的具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制PD-1媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制PD-1媒介的訊息傳導的製劑可以為PD-1-或PD-L1-靶定的製劑。能抑制PD-1媒介的訊息

傳導的製劑可以為例如一種能與PD-1或PD-L1結合並抑制PD-1媒介的訊息傳導的抗體。

【0521】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制CTLA-4媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制CTLA-4媒介的訊息傳導的製劑可以為CTLA-4-靶定的製劑，或靶定CTLA-4的配體例如CD80或CD86的製劑。在一些具體例中，能抑制CTLA-4媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與CTLA-4、CD80或CD86結合並抑制CTLA-4媒介的訊息傳導的抗體。

【0522】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制LAG-3媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制LAG-3媒介的訊息傳導的製劑可以為LAG-3-靶定的製劑，或靶定LAG-3的配體例如第二型MHC的製劑。在一些具體例中，能抑制LAG-3媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與LAG-3或第二型MHC結合並抑制LAG-3媒介的訊息傳導的抗體。

【0523】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制VISTA媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制VISTA媒介的訊息傳導的製劑可以為VISTA-靶定的製劑，或靶定VISTA的配體例如VSIG-3或VSIG-8的製劑。在一些具體例中，能抑制VISTA媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與VISTA、VSIG-3或VSIG-8結合並抑制VISTA媒介的訊息傳導的抗體。

【0524】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制TIM-3媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制TIM-3媒介的訊息傳導的製劑可以為TIM-3-靶定的製劑，或靶定TIM-3的配體例如乳醣凝集素9的製劑。在一些具體例中，能抑制TIM-3媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與TIM-3或乳醣凝集素9結合並抑制TIM-3媒介的訊

息傳導的抗體。

【0525】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制TIGIT媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制TIGIT媒介的訊息傳導的製劑可以為TIGIT-靶定的製劑，或靶定TIGIT的配體例如CD113、CD112或CD155的製劑。在一些具體例中，能抑制TIGIT媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與TIGIT、CD113、CD112或CD155結合並抑制TIGIT媒介的訊息傳導的抗體。

【0526】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以一種能抑制BTLA媒介的訊息傳導的製劑來投予。能抑制BTLA媒介的訊息傳導的製劑可以為BTLA-靶定的製劑，或靶定BTLA的配體例如HVEM的製劑。在一些具體例中，能抑制BTLA媒介的訊息傳導的製劑可以為舉例而言一種能與BTLA或HVEM結合並抑制BTLA媒介的訊息傳導的抗體。

【0527】在一些具體例中，使用本發明之抗原結合分子與一種能抑制免疫查核點分子(例如PD-1)媒介的訊息傳導的製劑之組合的方法與任一製劑使用作為單方療法時觀察到的效應相比，提供了改良的治療效應。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子與一種能抑制免疫查核點分子(例如PD-1)媒介的訊息傳導的製劑之該組合提供了增效性(即優加性(super-additive))治療效應。

【0528】同時投予係指一起投予該抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物及治療劑，舉例而言作為一種含有二製劑的藥學組成物(組合製備物)，或是彼此緊密相連地投予以及可選擇地經由相同的投予途徑，例如至相同的動脈、靜脈或其他血管。相繼投予係指投予該抗原結合分子/組成物或治療劑中之一者，接著於特定的時間間隔之後分開投予另一種製劑。二種製劑

不需要以相同的途徑投予，雖然在一些具體例中是這種情況。時間間隔可以為任何的時間間隔。

【0529】化學療法及放射療法分別指用一種藥物或游離輻射(諸如利用X射線或γ射線之放射療法)來治療一癌症。藥物可以為一化學實體，例如小分子藥品、抗生素、DNA嵌入劑、蛋白抑制劑(諸如激酶抑制劑)，或是一生物製劑，例如抗體、抗體片段、適配體、核酸(諸如DNA、RNA)、胜肽、多肽或蛋白質。藥物可以調配成一藥學組成物或藥物。調配物可以包含一種或更多種藥物(諸如一種或更多種活性製劑)連同一或更多藥學上可接受的稀釋劑、賦形劑或載劑。

【0530】治療可以涉及超過一種藥物的投予。一種藥物可以單獨投予或組合以其他的治療同時或相繼投予，取決於待治療的病況。舉例而言，化學療法可以為涉及投予二種藥物的共療法，其等之一者或更多者可能是打算要治療癌症者。

【0531】化學療法可以藉由一種或更多種投予途徑予以投予，例如非經腸、靜脈內注射、口腔、皮下、皮內或腫瘤內。

【0532】化學療法可以依據一種治療攝生法(regime)來投予。治療攝生法可以是預定的化學療法投予之時刻表、計畫、方案或時間表，其可由醫師或開業醫生予以製備且可以修改以適合需要治療的患者。治療攝生法可以表示下列之一者或更多者：患者被投予的化學療法類型；各藥物或放射線的劑量；投予之間的時間間隔；各治療的長度；若有任何治療假期(treatment holiday)，則其次數及本質等等。於共療法方面，可以提供指示各藥物如何被投予之單一治療攝生法。

【0533】化學治療藥物可以選自於：玻瑪西林 (Abemaciclib)、醋酸阿比特龍(Abiraterone Acetate)、必除癌(Abitrexate) (胺甲喋呤(Methotrexate))、亞伯杉(Abraxane)(紫杉醇(Paclitaxel)白蛋白穩定的

奈米粒子調配物)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、阿卡替尼(Acalabrutinib)、AC-T、雅詩力(Adcetris)((本妥昔單抗(Brentuximab Vedotin))、ADE、阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(Ado-Trastuzumab Emtansine)、阿德力黴素(Adriamycin)(鹽酸多柔比星(Doxorubicin Hydrochloride))、二馬來酸阿法替尼(Afatinib Dimaleate)、癌伏妥(Afinitor)(依維莫司(Everolimus))、嘔可舒(Akynzeo)(奈妥吡坦和鹽酸帕洛諾司瓊(Netupitant and Palonosetron Hydrochloride))、樂得美(Aldara)(咪喹莫特(Imiquimod))、阿地白介素(Aldesleukin)、安立適(Alecensa)(阿雷替尼(Alectinib))、阿雷替尼(Alectinib)、阿來組單抗(Alemtuzumab)、愛寧達(Alimta)(培美曲塞二鈉(Pemetrexed Disodium))、Aliqopa(鹽酸庫潘尼西(Copanlisib Hydrochloride))、注射用威克瘤(Alkeran for Injection)(鹽酸黴法蘭(Melphalan Hydrochloride))、威克瘤錠(Alkeran Tablets)(黴法蘭(Melphalan))、嘔立舒(Aloxi)(鹽酸帕洛諾司瓊(Palonosetron Hydrochloride))、布吉替尼(Alunbrig)(布吉替尼(Brigatinib))、苯丁酸氮芥(Ambochlorin)(苯丁酸氮芥(Chlorambucil))、苯丁酸氮芥(Amboclorin)(苯丁酸氮芥(Chlorambucil))、氨磷汀(Amifostine)、胺基乙醯丙酸(Aminolevulinic Acid)、阿那曲唑(Anastrozole)、阿瑞吡坦(Aprepitant)、雷狄亞(Aredia)(帕米膦酸二鈉(Pamidronate Disodium))、安美達(Arimidex)(阿那曲唑(Anastrozole))、諾曼癌素(Aromasin)(依西美坦(Exemestane))、阿倫恩(Arranon)(奈拉濱(Nelarabine))、三氧化二砷、亞舍拉(Arzerra)(奧法木單抗(Ofatumumab))、天門冬醯胺酶酸菊歐文氏桿菌(Asparaginase Erwinia chrysanthemi))、阿特珠單抗(Atezolizumab)、癌思停(Avastin)(貝伐單抗(Bevacizumab))、阿維魯單抗(Avelumab)、西卡思

羅(Axicabtagene Ciloleucel)、阿西替尼(Axitinib)、阿扎胞苷(Azacitidine)、巴文西歐(Bavencio)(阿維魯單抗(Avelumab))、BEACOPP、卡莫司汀(Becenum)(卡莫司汀(Carmustine))、貝利司他(Beleodaq)(貝利司他(Belinostat))、貝利司他(Belinostat)、鹽酸苯達莫司汀(Bendamustine Hydrochloride)、BEP、沛斯博(Besponsa)(奧英妥珠單抗(Inotuzumab Ozogamicin))、貝伐單抗(Bevacizumab)、貝沙羅汀(Bexarotene)、百克沙(Bexxar)(托西莫單抗(Tositumomab)及碘I 131托西莫單抗)、比卡魯胺(Bicalutamide)、BiCNU(卡莫司汀(Carmustine))、博萊黴素(Bleomycin)、博納吐單抗(Blinatumomab)、百利妥(Blincyto)(博納吐單抗)、硼替佐米(Bortezomib)、伯舒替尼(Bosulif)(伯舒替尼(Bosutinib))、伯舒替尼(Bosutinib)、本妥昔單抗(Brentuximab Vedotin)、布吉替尼(Brigatinib)、BuMel、硫酸布他卡因(Busulfan)、補束剋(Busulfex)(硫酸布他卡因(Busulfan))、卡巴他賽(Cabazitaxel)、卡博替尼(Cabometyx)(卡博替尼-S-蘋果酸(Cabozantinib-S-Malate))、卡博替尼-S-蘋果酸、CAF、阿卡替尼(Calquence)(阿卡替尼(Acalabrutinib))、坎帕斯(Campath)(阿來組單抗(Alemtuzumab))、開普拓(Camptosar)(鹽酸伊立替康(Irinotecan Hydrochloride))、卡培他濱(Capecitabine)、CAPOX、Carac(氟尿嘧啶--局部(Fluorouracil--Topical))、卡鉑(Carboplatin)、卡鉑-紫杉醇(CARBOPLATIN-TAXOL)、卡非佐米(Carfilzomib)、卡莫司汀(Carmubris)(卡莫司汀(Carmustine))、卡莫司汀、卡莫司汀植入劑、可蘇多(Casodex)(比卡魯胺(Bicalutamide))、CEM、色瑞替尼(Ceritinib)、司比定(Cerubidine)(鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride))、保蓓(Cervarix)(重組型HPV二價疫苗)、西妥昔單抗、CEV、苯丁酸氮芥(Chlorambucil)、苯丁酸氮芥-強體松

(CHLORAMBUCIL-PREDNISONE)、CHOP、順鉑(Cisplatin)、克拉屈濱(Cladribine)、環磷醯胺(Clafen)(環磷醯胺(Cyclophosphamide))、氯伐拉濱(Clofarabine)、氯伐拉濱(Clofarex)(氯伐拉濱(Clofarabine))、氯伐拉濱(Clolar)(氯伐拉濱(Clofarabine))、CMF、考比替尼(Cobimetinib)、卡博替尼(Cometriq)(卡博替尼-S-蘋果酸(Cabozantinib-S-Malate)、鹽酸庫潘尼西(Copanlisib Hydrochloride)、COPDAC、COPP、COPP-ABV、可美淨(Cosmegen)(放線菌素(Dactinomycin))、可泰利(Cotellic)(考比替尼(Cobimetinib))、里唑蒂尼(Crizotinib))、CVP、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、異環磷醯胺(Cyfos)(異環磷醯胺(Ifosfamide))、欣銳擇(Cyramza)(雷莫司單抗(Ramucirumab))、阿糖胞苷(Cytarabine)、阿糖胞苷脂質體(Cytarabine Liposome)、賽德薩-U(Cytosar-U)(阿糖胞苷)、環磷醯胺(Cytoxan)(環磷醯胺(Cyclophosphamide)、達拉菲尼(Dabrafenib)、達卡巴嗪(Dacarbazine)、達克金(Dacogen)(地西他濱(Decitabine))、放線菌素(Dactinomycin)、達雷木單抗(Daratumumab)、達雷木單抗(Darzalex)(達雷木單抗(Daratumumab))、達沙替尼(Dasatinib)、鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride)、鹽酸道諾黴素及阿糖胞苷脂質體(Daunorubicin Hydrochloride and Cytarabine Liposome)、地西他濱(Decitabine)、去纖苷鈉(Defibrotide Sodium)、去纖苷鈉(Defitelio)(去纖苷鈉(Defibrotide Sodium))、加瑞克(Degarelix)、地尼白介素(Denileukin Diftitox)、地諾單抗(Denosumab)、阿拉伯糖苷胞嘧啶脂質體(DepoCyt)(阿糖胞苷脂質體(Cytarabine Liposome))、地塞米松(Dexamethasone)、鹽酸右雷佐生(Dexrazoxane Hydrochloride)、丹尼托昔單抗(Dinutuximab)、多烯紫杉醇(Docetaxel)、多柔比星脂質體

(Doxil)（鹽酸多柔比星脂質體(Doxorubicin Hydrochloride Liposome))、鹽酸多柔比星、鹽酸多柔比星脂質體、Dox-SL(鹽酸多柔比星脂質體)、DTIC-Dome（達卡巴嗪(Dacarbazine))、德瓦魯單抗(Durvalumab)、艾欣宜膚(Efudex)(氟尿嘧啶--局部(Fluorouracil--Topical))、埃立特(Elitek)(拉布立酶(Rasburicase))、艾倫斯(Ellence)(鹽酸表柔比星(Epirubicin Hydrochloride))、埃羅妥珠單抗(Elotuzumab)、益樂鉑(Eloxatin)(奧沙利鉑(Oxaliplatin))、艾曲波帕乙醇胺(Eltrombopag Olamine)、止敏吐(Emend)(阿瑞吡坦(Aprepitant))、恩必喜(Empliciti)(埃羅妥珠單抗(Elotuzumab))、甲磺酸恩西地平(Enasidenib Mesylate)、恩雜魯胺(Enzalutamide)、鹽酸表柔比星(Epirubicin Hydrochloride)、EPOCH、愛必妥(Erbitux)(西妥昔單抗)、甲磺酸艾日布林(Eribulin Mesylate)、愛維德(Erivedge)(維莫德吉(Vismodegib))、鹽酸厄洛替尼(Erlotinib Hydrochloride)、天門冬醯胺酶(Erwinaze)(天門冬醯胺酶酸菊歐文氏桿菌(Asparaginase Erwinia chrysanthemi))、益護爾氨磷汀(Ethyol)（氨磷汀(Amifostine))、依託泊苷(Etopophos)（依託泊苷磷酸(Etoposide Phosphate))、依託泊苷(Etoposide)、依託泊苷磷酸(Etoposide Phosphate)、鹽酸多柔比星脂質體(Evacet)((鹽酸多柔比星脂質體)、依維莫司(Everolimus)、鈣穩(Evista)(鹽酸雷洛昔芬(Raloxifene Hydrochloride))、優維寧(Evomela)(鹽酸黴法蘭(Melphalan Hydrochloride))、依西美坦(Exemestane)、5-FU(氟尿嘧啶注射液)、5-FU(氟尿嘧啶--局部)、弗瑞斯(Fareston)(托瑞米芬(Toremifene))、髓力達(Farydak)（帕比司他(Panobinostat))、法洛德(Faslodex)(氟維司群(Fulvestrant))、FEC、復乳納(Femara)(來曲唑(Letrozole))、非格司亭(Filgrastim)、福達樂(Fludara)（磷酸氟達拉濱(Fludarabine

Phosphate))、磷酸氟達拉濱(Fludarabine Phosphate)、氟尿嘧啶(Fluoroplex)(氟尿嘧啶--局部)、氟尿嘧啶注射液、氟尿嘧啶--局部、氟他胺(Flutamide)、胺甲喋呤(Folex)(胺甲喋呤(Methotrexate))、胺甲喋呤PFS(Folex PFS)(胺甲喋呤(Methotrexate))、FOLFIRI、FOLFIRI-貝伐單抗、FOLFIRI-西妥昔單抗、FOLFIRINOX、FOLFOX、服瘤停(Folotyn)(普拉曲沙(Pralatrexate))、FU-LV、氟維司群(Fulvestrant)、嘉喜(Gardasil)(重組型HPV四價疫苗)、嘉喜9(Gardasil 9)(重組型HPV九價疫苗)、癌即瓦(Gazyva)(奧濱尤妥珠單抗(Obinutuzumab))、吉菲替尼(Gefitinib)、鹽酸吉西他汀(Gemcitabine Hydrochloride)、吉西他汀-順鉑(GEMCITABINE-CISPLATIN)、吉西他汀-奧沙利鉑(GEMCITABINE-OXALIPLATIN)、吉妥珠單抗奧佐米星(Gemtuzumab Ozogamicin)、健擇(Gemzar)(鹽酸吉西他汀)、妥復克(Gilotrif)(二馬來酸阿法替尼(Afatinib Dimaleate))、基利克(Gleevec)(甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))、格立得(Gliadel)(卡莫司汀植入劑(Carmustine Implant))、格立得植入劑(Gliadel wafer)(卡莫司汀植入劑(Carmustine Implant))、谷卡匹酶(Glucarpidase)、醋酸戈舍瑞林(Goserelin Acetate))、賀樂維(Halaven)(甲磺酸艾日布林(Eribulin Mesylate))、普潘奈(Hemangeol)(鹽酸普潘奈(Propranolol Hydrochloride)、賀癌平(Herceptin)(曲妥珠單抗)、HPV二價疫苗、重組型、HPV九價疫苗、重組型、HPV四價疫苗、重組型、癌康定(Hycamtin)(鹽酸托普迪肯(Topotecan Hydrochloride))、羥基脲(Hydrea)(羥基脲(Hydroxyurea))、羥基脲(Hydroxyurea)、Hyper-CVAD、愛乳適(Ibrance)(帕博西尼(Palbociclib))、替伊莫單抗(Ibritumomab Tiuxetan)、依魯替尼(Ibrutinib)、ICE、英可欣(Iclusig)(鹽酸普納替尼(Ponatinib Hydrochloride))、伊達比星(Idamycin)(鹽酸

伊達比星(Idarubicin Hydrochloride))、鹽酸伊達比星(Idarubicin Hydrochloride)、艾代拉里斯(Idelalisib)、恩西地平(Idhifa)(甲磺酸恩西地平(Enasidenib Mesylate)、異環磷醯胺(Ifex)(異環磷醯胺(Ifosfamide))、異環磷醯胺(Ifosfamide)、異環磷醯胺(Ifosfamidum)(異環磷醯胺(Ifosfamide))、IL-2(阿地白介素(Aldesleukin))、甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate)、億珂(Imbruvica)(依魯替尼(Ibrutinib))、恩慈(Imfinzi)(德瓦魯單抗(Durvalumab))、咪喹莫特(Imiquimod)、伊姆利基(Imlygic)(拉他莫金(Talimogene Laherparepvec))、抑癌特(Inlyta)(阿西替尼(Axitinib)、奧英妥珠單抗奧佐米星(Inotuzumab Ozogamicin)、干擾素α-2b、重組型、介白素-2(阿地白介素)、因治隆A(Intron A)(重組型干擾素α-2b)、碘I 131托西莫單抗及托西莫單抗、伊匹單抗(Ipilimumab)、艾瑞莎(Iressa)(吉菲替尼(Gefitinib))、鹽酸伊立替康(Irinotecan Hydrochloride)、鹽酸伊立替康脂質體(Irinotecan Hydrochloride Liposome)、羅米地辛(Istodax)(羅米地辛(Romidepsin))、伊沙匹隆(Ixabepilone)、檸檬酸埃沙佐米(Ixazomib Citrate)、易莎平(Ixempra)(伊沙匹隆(Ixabepilone))、捷可衛(Jakafi)(磷酸鹽魯索利替尼(Ruxolitinib Phosphate))、JEB、去癌達(Jevtana)(卡巴他賽(Cabazitaxel))、賀癌寧(Kadcyla)(阿多-曲妥珠單抗艾坦辛(Ado-Trastuzumab Emtansine))、鹽酸雷洛昔芬(Keoxifene)(鹽酸雷洛昔芬(Raloxifene Hydrochloride))、凱望斯(Kepivance)(帕利夫明(Palifermin))、吉舒達(Keytruda)(派姆單抗(Pembrolizumab))、擊癌利(Kisqali)(瑞柏司可里布(Ribociclib))、Kymriah(Tisagenlecleucel)、凱博斯(Kyprolis)(卡非佐米(Carfilzomib))、蘭雷歐肽乙酯(Lanreotide Acetate)、二甲苯磺酸拉帕替尼(Lapatinib Ditosylate)、拉特沃(Lartruvo)(奧拉妥單抗

(Olaratumab))、雷利度胺(Lenalidomide)、甲磺酸樂伐替尼(Lenvatinib Mesylate)、樂衛瑪(Lenvima)(甲磺酸樂伐替尼(Lenvatinib Mesylate))、來曲唑(Letrozole)、甲醯四氫葉酸鈣(Leucovorin Calcium)、瘤克寧(Leukeran)(苯丁酸氮芥(Chlorambucil))、醋酸亮丙瑞林(Leuprolide Acetate)、祿斯得停(Leustatin)(克拉屈濱(Cladribine))、聚果糖(Levulan)(胺基乙醯丙酸(Aminolevulinic Acid)、苯丁酸氮芥(Linfolizin)(苯丁酸氮芥(Chlorambucil))、力得微脂體(LipoDox)(鹽酸多柔比星脂質體)、洛莫司汀(Lomustine)、朗斯弗(Lonsurf)(曲氟尿苷及鹽酸替比拉西(Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride))、柳菩林(Lupron)(醋酸亮丙瑞林))、柳菩林持續性藥效皮下注射劑(Lupron Depot)((醋酸亮丙瑞林))、柳菩林持續性藥效皮下注射劑(Lupron Depot-Ped)(醋酸亮丙瑞林)、利普卓(Lynparza)(奧拉帕尼(Olaparib))、硫酸長春新鹼脂質體(Marqibo)(硫酸長春新鹼脂質體(Vincristine Sulfate Liposome))、甲基苄肼(Matulane)(鹽酸丙卡巴肼(Procarbazine Hydrochloride))、鹽酸甲基二(氯乙基)胺(Mechlorethamine Hydrochloride)、醋酸甲地孕酮(Megestrol Acetate)、麥欣霓(Mekinist)(曲美替尼(Trametinib))、黴法蘭(Melphalan)、鹽酸黴法蘭(Melphalan Hydrochloride)、巰嘌呤(Mercaptopurine)、美司鈉(Mesna)、美司鈉(Mesnex)(美司鈉(Mesna))、替莫唑胺(Methazolastone)(替莫唑胺(Temozolomide))、胺甲喋呤(Methotrexate)、胺甲喋呤LPF(胺甲喋呤)、溴化甲基納曲酮(Methylnaltrexone Bromide)、胺甲喋呤(Mexate)(胺甲喋呤(Methotrexate))、胺甲喋呤-AQ(Mexate-AQ)(胺甲喋呤(Methotrexate))、米哚妥林(Midostaurin)、絲裂黴素C(Mitomycin C)、鹽酸雙羥蒽醌(Mitoxantrone Hydrochloride)、絲裂黴素

C(Mitozytrex)(絲裂黴素C(Mitomycin C))、MOPP、總動原(Mozobil)(普樂沙福(Plerixafor))、氮芥(Mustargen)(鹽酸甲基二(氯乙基)胺(Mechlorethamine Hydrochloride))、排多癌(Mutamycin)(絲裂黴素C(Mitomycin C))、邁樂寧(Myleran)(硫酸布他卡因(Busulfan))、阿扎胞苷(Mylosar)(阿扎胞苷(Azacitidine))、麥羅塔(Mylotarg)(吉妥珠單抗奧佐米星(Gemtuzumab Ozogamicin))、紫杉醇(Paclitaxel)奈米粒子(紫杉醇(Paclitaxel)白蛋白穩定的奈米粒子調配物)、溫諾平(Navelbine)(酒石酸長春瑞賓(Vinorelbine Tartrate))、耐昔妥珠單抗(Necitumumab)、奈拉濱(Nelarabine)、環磷醯胺(Neosar)(環磷醯胺(Cyclophosphamide))、馬來酸來那替尼(Neratinib Maleate)、來那替尼(Nerlynx)(馬來酸來那替尼(Neratinib Maleate)、奈妥吡坦和鹽酸帕洛諾司瓊(Netupitant and Palonosetron Hydrochloride))、倍血添(Neulasta)(培非格司亭(Pegfilgrastim))、優保津(Neupogen)(非格司亭(Filgrastim))、蕾莎瓦(Nexavar)(甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib Tosylate))、尼魯米特(Nilandron)(尼魯米特(Nilutamide))、尼洛替尼(Nilotinib)、尼魯米特(Nilutamide)、免瘤諾(Ninlaro)(檸檬酸埃沙佐米(Ixazomib Citrate))、甲苯磺酸尼拉帕尼一水物(Niraparib Tosylate Monohydrate)、納武單抗(Nivolumab)、諾瓦得士(Nolvadex)(檸檬酸泰莫西芬(Tamoxifen Citrate))、恩沛板(Nplate)(羅米司亭(Romiplostim))、奧濱尤妥珠單抗(Obinutuzumab)、索尼得吉(Odomzo)(索尼得吉(Sonidegib))、OEPA、奧法木單抗(Ofatumumab)、OFF、奧拉帕尼(Olaparib)、奧拉妥單抗(Olaratumab)、高三尖杉酯鹼(Omacetaxine Mepesuccinate)、昂卡司帕(Oncaspar)(培門冬酶(Pegaspargase))、鹽酸昂丹司瓊(Ondansetron Hydrochloride)、安能得(Onivyde)(鹽酸伊立替康脂質體(Irinotecan Hydrochloride

Liposome))、地尼白介素-2(Ontak)(地尼白介素(Denileukin Diftitox))、保疾伏(Opdivo)(納武單抗(Nivolumab))、OPPA、奧希替尼(Osimertinib)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、紫杉醇(Paclitaxel)、紫杉醇(Paclitaxel)白蛋白穩定的奈米粒子調配物、PAD、帕博西尼(Palbociclib)、帕利夫明(Palifermin)、鹽酸帕洛諾司瓊、鹽酸帕洛諾司瓊和奈妥吡坦、帕米膦酸二鈉(Pamidronate Disodium)、帕尼單抗(Panitumumab)、帕比司他(Panobinostat)、卡鉑(Paraplat)(卡鉑(Carboplatin))、伯爾定(Paraplatin)(卡鉑(Carboplatin))、鹽酸帕唑帕尼(Pazopanib Hydrochloride)、PCV、PEB、培門冬酶(Pegaspargase)、培非格司亭(Pegfilgrastim)、聚乙二醇干擾素α-2b(Peginterferon Alfa-2b)、PEG-因治隆(PEG-Intron)(聚乙二醇干擾素α-2b(Peginterferon Alfa-2b)、派姆單抗(Pembrolizumab)、培美曲塞二鈉(Pemetrexed Disodium)、賀疾妥(Perjeta)(帕妥珠單抗(Pertuzumab))、帕妥珠單抗(Pertuzumab)、普拉汀諾(Platinol)(順鉑)、普拉汀諾-AQ(Platinol-AQ)(順鉑)、普樂沙福(Plerixafor)、泊馬度胺(Pomalidomide)、鉑美特(Pomalyst)(泊馬度胺(Pomalidomide))、鹽酸普納替尼(Ponatinib Hydrochloride)、搏癌莎(Portrazza)(耐昔妥珠單抗(Necitumumab))、普拉曲沙(Pralatrexate)、強體松(Prednisone)、鹽酸丙卡巴肼(Procarbazine Hydrochloride)、普留淨(Proleukin)(阿地白介素)、保骼麗(Prolia)(地諾單抗(Denosumab))、艾曲波帕(Promacta)(艾曲波帕乙醇胺(Eltrombopag Olamine))、鹽酸普潘奈(Propranolol Hydrochloride)、普羅文奇(Provenge)(西普魯塞-T(Sipuleucel-T)、巰嘌呤(Purinethol)(巰嘌呤(Mercaptopurine))、巰嘌呤(Purixan)(巰嘌呤(Mercaptopurine))、沒有項目([No Entries])、二氯化鐳223(Radium 223 Dichloride)、鹽酸雷洛昔芬(Raloxifene

Hydrochloride)、雷莫司單抗(Ramucirumab)、拉布立酶(Rasburicase)、R-CHOP、R-CVP、重組型人類乳突病毒(HPV)二價疫苗(Recombinant Human Papillomavirus (HPV) Bivalent Vaccine)、重組型人類乳突病毒(HPV)九價疫苗、重組型人類乳突病毒(HPV)四價疫苗、重組型干擾素α-2b、瑞格菲尼(Regorafenib)、溴化甲基納曲酮(Relistor)(溴化甲基納曲酮(Methylnaltrexone Bromide))、R-EPOCH、瑞復美(Revlimid)(雷利度胺(Lenalidomide))、胺甲喋呤(Rheumatrex)(胺甲喋呤(Methotrexate))、瑞柏司可里布(Ribociclib)、R-ICE、利妥昔單抗(Rituxan)(利妥昔單抗(Rituximab))、利妥昔單抗玻尿酸酶(Rituxan Hycela)(利妥昔單抗及玻尿酸酶人類(Rituximab and Hyaluronidase Human))、利妥昔單抗(Rituximab)、利妥昔單抗及玻尿酸酶人類(Rituximab and Hyaluronidase Human))、鹽酸羅拉吡坦(Rolapitant Hydrochloride)、羅米地辛(Romidepsin)、羅米司亭(Romiplostim)、紅比黴素(Rubidomycin)(鹽酸道諾黴素(Daunorubicin Hydrochloride))、瑞卡帕布(Rubraca)(瑞卡帕布樟腦磺酸鹽(Rucaparib Camsylate))、瑞卡帕布樟腦磺酸鹽(Rucaparib Camsylate)、磷酸鹽魯索利替尼(Ruxolitinib Phosphate)、雷德帕斯(Rydapt)(米哚妥林(Midostaurin))、司蘭索胸腔內氣霧劑(Sclerosol Intrapleural Aerosol(滑石(Talc))、司妥昔單抗(Siltuximab)、西普魯塞-T(Sipuleucel-T)、舒得寧(Somatuline Depot)(蘭雷歐肽乙酯(Lanreotide Acetate))、索尼得吉(Sonidegib)、甲苯磺酸索拉非尼(Sorafenib Tosylate)、柏萊(Sprycel)(達沙替尼(Dasatinib))、STANFORD V、無菌滑石粉(Sterile Talc Powder (滑石))、無菌滑石(Steritalc)(滑石)、癌瑞格(Stivarga)(瑞格菲尼(Regorafenib))、蘋果酸舒尼替尼(Sunitinib Malate)、紓癌特(Sutent)(蘋果酸舒尼替尼

(Sunitinib Malate))、聚乙二醇干擾素α-2b(Sylatron)(聚乙二醇干擾素α-2b (Peginterferon Alfa-2b))、薩溫珂(Sylvant)(司妥昔單抗(Siltuximab))、高三尖杉酯鹼(Synribo)(高三尖杉酯鹼(Omacetaxine Mepesuccinate))、硫鳥嘌呤(Tabloid)(硫鳥嘌呤(Thioguanine))、TAC、泰伏樂(Tafinlar) (達拉菲尼(Dabrafenib))、泰格莎(Tagrisso)(奧希替尼(Osimertinib))、滑石、拉他莫金(Talimogene Laherparepvec)、檸檬酸泰莫西芬(Tamoxifen Citrate)、阿糖胞苷(Tarabine PFS)(阿糖胞苷(Cytarabine))、得舒緩(Tarceva)(鹽酸厄洛替尼(Erlotinib Hydrochloride))、塔革雷汀(Targretin)(貝沙羅汀(Bexarotene))、泰息安(Tasigna)(尼洛替尼(Nilotinib))、紫杉醇(Taxol)(紫杉醇(Paclitaxel))、剋癌易(Taxotere)(多烯紫杉醇(Docetaxel))、癌自禦(Tecentriq)(阿特珠單抗(Atezolizumab))、泰道(Temodar)(替莫唑胺(Temozolomide))、替莫唑胺(Temozolomide)、坦羅莫司(Temsirolimus)、沙利竇邁(Thalidomide)、沙利度胺(Thalomid)(沙利竇邁(Thalidomide))、硫鳥嘌呤(Thioguanine)、塞替派(Thiotepa)、Tisagenlecleucel、托拉克(Tolak)(氟尿嘧啶--局部)、鹽酸托普迪肯(Topotecan Hydrochloride)、托瑞米芬(Toremifene)、特癌適(Torisel)(坦羅莫司(Temsirolimus))、托西莫單抗及碘I 131托西莫單抗、鹽酸右雷佐生(Totect) (鹽酸右雷佐生(Dexrazoxane Hydrochloride))、TPF、他比特定(Trabectedin)、曲美替尼(Trametinib)、曲妥珠單抗、普癌汰(Treanda)(鹽酸苯達莫司汀(Bendamustine Hydrochloride))、曲氟尿苷及鹽酸替比拉西(Trifluridine and Tipiracil Hydrochloride)、萃克森(Trisenox)(三氧化二砷)、泰嘉(Tykerb)(二甲苯磺酸拉帕替尼(Lapatinib Ditosylate))、丹尼托昔單抗(Unituxin)(丹尼托昔單抗(Dinutuximab))、尿苷三乙酸

酯(Uridine Triacetate)、VAC、戊柔比星(Valrubicin)、瓦爾斯塔爾(Valstar)(戊柔比星(Valrubicin))、凡德他尼(Vandetanib)、VAMP、羅拉吡坦(Varubi)(鹽酸羅拉吡坦(Rolapitant Hydrochloride))、維必施(Vectibix)(帕尼單抗(Panitumumab))、VeIP、長春鹼(Velban)(硫酸長春鹼(Vinblastine Sulfate))、萬科(Velcade) (硼替佐米(Bortezomib))、硫酸長春鹼(Velsar)(硫酸長春鹼(Vinblastine Sulfate))、威羅菲尼(Vemurafenib)、唯可來(Venclexta)(維奈克拉(Venetoclax))、維奈克拉(Venetoclax)、玻瑪西林(Verzenio)(玻瑪西林(Abemaciclib))、醋酸亮丙瑞林植入劑(Viadur)(醋酸亮丙瑞林(Leuprolide Acetate))、委丹扎(Vidaza)(阿扎胞苷(Azacitidine))、硫酸長春鹼(Vinblastine Sulfate)、硫酸長春新鹼注射劑(Vincasar PFS)(硫酸長春新鹼)、硫酸長春新鹼(Vincristine Sulfate)、硫酸長春新鹼脂質體(Vincristine Sulfate Liposome)、酒石酸長春瑞賓(Vinorelbine Tartrate)、VIP、維莫德吉(Vismodegib)、尿苷三乙酸酯(Vistogard) (尿苷三乙酸酯(Uridine Triacetate))、谷卡匹酶(Voraxaze)(谷卡匹酶(Glucarpidase))、伏立諾他(Vorinostat)、福退癌(Votrient)(鹽酸帕唑帕尼(Pazopanib Hydrochloride))、道諾黴素及阿糖胞苷複方注射液(Vyxeos)(鹽酸道諾黴素及阿糖胞苷脂質體(Daunorubicin Hydrochloride and Cytarabine Liposome))、爾可福(Wellcovorin)(甲醯四氫葉酸鈣(Leucovorin Calcium))、截剋瘤(Xalkori) (里唑蒂尼(Crizotinib))、截瘤達(Xeloda)(卡培他濱)、XELIRI、XELOX、癌骨瓦(Xgeva) (地諾單抗(Denosumab))、鐳治骨(Xofigo)(二氯化鐳223 (Radium 223 Dichloride)、安可坦(Xtandi) (恩雜魯胺(Enzalutamide))、益伏(Yervoy) (伊匹單抗(Ipilimumab))、Yescarta(西卡思羅(Axicabtagene Ciloleucel))、友待(Yondelis)(他比特定(Trabectedin))、柔癌捕

(Zaltrap)(Ziv-阿柏西普(Ziv-Aflibercept))、非格司亭生物類似藥(Zarxio)(非格司亭(Filgrastim))、則樂(Zejula)(甲苯磺酸尼拉帕尼一水物(Niraparib Tosylate Monohydrate))、日沛樂(Zelboraf)(威羅菲尼(Vemurafenib))、澤娃靈(Zevalin)(替伊莫單抗(Ibritumomab Tiuxetan))、右雷佐生(Zinecard)(鹽酸右雷佐生(Dexrazoxane Hydrochloride))、Ziv-阿柏西普(Ziv-Aflibercept)、卓弗蘭(Zofran)(鹽酸昂丹司瓊(Ondansetron Hydrochloride))、諾雷德(Zoladex)(醋酸戈舍瑞林(Goserelin Acetate))、唑來磷酸(Zoledronic Acid)、伏立諾他(Zolinza)(伏立諾他(Vorinostat))、卓骨祂(Zometa)(唑來磷酸(Zoledronic Acid))、思得適(Zydelig)(艾代拉里斯(Idelalisib))、立克癌(Zykadia)(色瑞替尼(Ceritinib))及澤珂(Zytiga)(醋酸阿比特龍(Abiraterone Acetate))。

【0534】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以下列之一者或更多者來投予：曲妥珠單抗、西妥昔單抗、順鉑、5-FU或卡培他濱。在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以曲妥珠單抗及順鉑，以及5-FU或卡培他濱來投予。

【0535】在一些具體例中，本發明之抗原結合分子係組合以西妥昔單抗來投予。特別預期組合西妥昔單抗之投予供用於治療頭頸部癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌)。

【0536】可以提供多重劑量的抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物。一或更多劑量或是各劑量可以伴隨著另一種治療劑之同時或相繼投予。

【0537】多重的劑量可以相隔預定的時間間隔，時間間隔可以選自於下列中之一者：1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、

30或31天，或是1、2、3、4、5或6個月。作為舉例，可以每7、14、21或28天(加或減3、2或1天)給予劑量一次。

偵測方法

【0538】本發明亦提供本發明之物件供用於偵測、定位或成像HER3或表現HER3的細胞之方法的用途。

【0539】本文所述之抗原結合分子可用於涉及該抗原結合分子與HER3之方法中。此等方法可涉及偵測該抗原結合分子與HER3所結合的複合物。

【0540】因此，提供一種方法，其包含接觸一種含有或懷疑含有HER3的樣本，以及偵測該抗原結合分子與HER3形成的複合物。亦提供一種方法，其包含接觸一種含有或懷疑含有表現HER3的細胞的樣本，以及偵測該抗原結合分子與表現HER3的細胞形成的複合物。

【0541】合適的方法形式為本技藝眾所周知的，包括免疫分析諸如三明治分析，如ELISA。該方法可以涉及用如本文所述之可偵測的部分，例如螢光標記、磷光標記、發光標記、免疫可偵測的標記、放射標記、化學、核酸或酵素標記來標示抗原結合分子或標靶，或是二者。偵測技術為熟悉此藝者熟知的且可對應標示劑來選擇。

【0542】此種方法可以提供用於診斷及/或預後評估一疾病或病況，如癌症的方法之基礎。此等方法可以於一患者樣本或是在處理一患者樣本後，於活體外執行。一旦收集樣本，活體外方法執行時並不需要患者在場，且因而該方法可以為一種不於人類或動物體實施的方法。在一些具體例中，該方法係於活體內執行。

【0543】偵測一樣本可用於診斷一疾病/病況(如癌症)、一疾病/病況的素因或提供一疾病/病況的預後(預示(prognosticating))的目的，例如本文所述之疾病/病況。診斷或預後可能與現存的(先前診斷的)疾病/

病況有關。

【0544】此等方法可涉及偵測或定量，譬如一患者樣本內的HER3或表現HER3的細胞。該方法包含定量相關因子的情況中，該方法可進一步包含將所測定量與一標準或參考值相比來作為診斷或預後評估的一部分。可以使用其他的診斷/預後測試來與本文所述之該等聯合使用以提升診斷或預後的準確度或用於證實使用本文所述之測試所獲得的結果。

【0545】一樣本可以取自於任何組織或身體的流體。樣本可以包含或可以衍生自：一分量的血液；一分量衍生自個體血液的血清，其可以包含所獲得的血液移除纖維蛋白凝塊及血液細胞後的流體部分；一組織樣本或活體組織切片；胸水；腦脊髓液(CSF)；或自該個體單離的細胞。在一些具體例中，該樣本可得自或衍生自受該疾病/病況影響的一或多種組織(例如顯現該疾病的症狀之一或多種組織，或涉及該疾病/病況的致病機轉之一或多種組織)。

【0546】本發明亦提供用於選擇個體/將個體分組以供用於以HER3-標靶劑治療的方法。在一些具體例中，根據本發明來選擇治療/預防的個體，或根據譬如從個體得到的樣本內偵測/定量到HER3或表現HER3的細胞而確定為能從此種治療/預防得到好處的個體。

個體

【0547】依據本文所述之本發明的態樣的個體可以為任何動物或人類。個體較佳為哺乳動物，更佳為人類。個體可以為非人類哺乳動物，但更佳為人類。個體可以為雄性或雌性。個體可以為一患者。一個體可能業已診斷有需要治療的疾病或病況(如癌症)，可能懷疑具有此一疾病/病況，或可能處於發展/感染此一疾病/病況的風險。

【0548】於如本發明之具體例中，個體較佳為人類個體。在一些具

體例中，依據本文之本發明的治療或預防方法要治療的個體為具有或處於發展癌症的風險中的個體。於如本發明之具體例中，可以根據此疾病/病況的某些標誌的特徵化來選擇依據該方法治療的個體。

套組

【0549】於本文所述之本發明的一些態樣中提供一種部件之套組(a kit of parts)。在一些具體例中該套組可具有至少一容器，其具有預定量之本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物。

【0550】在一些具體例中，該套組可包含供用於生產本文所述之抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物的材料。

【0551】該套組可提供該抗原結合分子、多肽、CAR、核酸(或多種核酸)、表現載體(或多種表現載體)、細胞或組成物與投予使用說明一起給患者俾以治療一種特定的疾病/病況。

【0552】在一些具體例中該套組可進一步包含至少一容器，其具有預定量的另一治療劑(例如抗感染劑或化學治療劑)。於此等具體例中，該套組亦可包含第二藥物或藥學組成物以使得該二種藥物或藥學組成物可同時或分開投予，其等從而針對該特定疾病或病況提供組合治療。該治療劑亦可予以調配以便供注射或灌注至腫瘤或血管。

序列同一性

【0553】當使用於本文中，“序列同一性”係指一種受試序列的核苷酸/胺基酸殘基與一參考序列的核苷酸/胺基酸殘基，於排比序列之後的序列同一性百分比，且若需要，則導入空格以達到序列之間最大的序列同一性百分比。可按本技術領域的嫻熟技術人員所知的各種方法，來完成用於測定二或更多個胺基酸或核酸序列之間的序列同一性百分比

之成對與多重序列排比，舉例而言使用可公開取得的電腦軟體諸如ClustalOmega (Söding, J. 2005, Bioinformatics 21, 951-960)、T-coffee (Notredame等人2000, J. Mol. Biol. (2000) 302, 205-217)、Kalign (Lassmann and Sonnhammer 2005, BMC Bioinformatics, 6(298))及MAFFT(Katoh and Standley 2013, Molecular Biology and Evolution, 30(4) 772－780之軟體。當使用該軟體時，較佳係使用預設參數，例如用於空位罰分(gap penalty)及延伸罰分(extension penalty)者。

序列

序列辨識編號：	說明	序列
1	人類HER3同功型1(UniProt: P21860-1, v1)	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQY QTLYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMN EFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQL TEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPC HEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECA GGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHT KYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPC GGLCPKACEGTGSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNG DPWHKIPALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTT IGGRSLYNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYH HSLNWTKVLRGPTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWG PGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQP MEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYP DVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIA GLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKA NKVLARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVI EDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLP LGSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLA ARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALES IHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGE RLAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPR YLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNL ATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQES AVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCR SRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPD THLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPH PPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDE DYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQA PHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
2	人類HER3同功型2(UniProt: P21860-2)	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQY QTLYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMN EFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQL TGQFPMVPSGLTPQPAQDWYLLDDDPRLLTLSASSKVPVTLAAV
3	人類HER3同功型	MRANDALQVLGLLFSLARGSEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQY QTLYKLYERCEVVMGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMN EFSTLPLPNLRVVRGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQL TEILSGGVYIEKNDKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPC

	3(UniProt: P21860-3)	HEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECA GGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHT KYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPC GGLCPKAF
4	人類HER3同功型4(UniProt: P21860-4)	MGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVV RGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKN DKLCHMDTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPG SEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDCF ACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASC PHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTG SGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEK LNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLL IMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRGPT EERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYS RGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGS DTCAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHEN CTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGT FLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKETEL RKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAV TDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHR GALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQV QVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDV WSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDV YMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGI APGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSL PVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPR PVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSRSRSPRPR GDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSRE GTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELG YEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQR DGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKT LRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
5	人類HER3同功型5(UniProt: P21860-5)	MALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEP LDPSEKANKVLARIFKETELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIK IPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQ LVTQYLPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHG MVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPI KWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEV PDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTR MARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLD LEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGN LGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAEL QEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEED VNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMN RRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIM PTAGTTPDEDYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRA FQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQ RT
6	成熟人類HER3同功型1(UniProt: P21860-1, v1位置20至1342)	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEI VLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVY DGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQT LTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDCFACRHFN DSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVV DQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSGSRFQT VDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEKLNVFRT VREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNL NVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDI KHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVC VTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQ CAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGC KGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLGGTFLYWR GRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRKLKV LGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHML AIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGALGP QLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADF GVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWSYGV TVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVMV KCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEP HGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLN

		RPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHP MPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYH SQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSV GLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDV GSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQRDGGGPG GDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEA TDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
7	成熟人類HER3同功型2(UniProt: P21860-2位置20至183)	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEI VLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVY DGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTGQFPMVPSGLTPQPAQD WYLLDDDPRLLTLSASSKVPVTLAAV
8	成熟人類HER3同功型3(UniProt: P21860-3位置20至331)	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEI VLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVY DGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQT LTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDCFACRHFN DSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVV DQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKAF
9	人類HER3同功型1細胞外區域(UniProt: P21860-1, v1位置20至643)	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEI VLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVY DGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSCPPCHEVCKGRCWGPGSEDCQT LTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDCFACRHFN DSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVASCPHNFVV DQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGTGSGSRFQT VDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPEKLNVFRT VREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFSLLIMKNL NVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRGPTEERLDI KHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVC VTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQ CAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGC KGPELQDCLGQTLVLIGKTHLT
10	人類HER3同功型1跨膜域(UniProt: P21860-1, v1位置644至664)	MALTVIAGLVVIFMMLGGTFL
11	人類HER3同功型1細胞質域(UniProt: P21860-1, v1位置665至1342)	YWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKETELRK LKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTD HMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGA LGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQVQV ADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSDVWS YGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYM VMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPGIAPG PEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSLPVG TLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGESCQESAVSGSSERCPRPVS LHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDS AYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTL SSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEY MDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPIMPTAGTTPDEDYEYMNRQRDGG GPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRS LEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
12	人類HER3同功型1近膜節段(UniProt	YWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKETE

	:P21860-1, v1 位置 665 至 708)	
13	人類 HER3 同功型 1 蛋白激酶域 (UniProt:P21860-1, v1 位置 709 至 966)	LRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKVIEDKSGRQSFQAVTDHMLAIGSLDH AHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQHRGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEH GMVHRNLAARNVLLKSPSQVQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKY THQSDVWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTIDVYMVMVKCW MIDENIRPTFKELANEFT
14	人類 HER3 同功型 1 C 端節段 (UniProt:P21860-1, v1 位置 967 至 1342)	RMARDPPRYLVIKRESGPGIAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDL DLEAEEDNLATTTLGSALSLPVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQG NLGESCQESAVSGSSERCPRPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAE LQEKVSMCRSRSRSRSPRPRGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEE DVNGYVMPDTHLKGTPSSREGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYM NRRRRHSPPHPPRPSSLEELGYEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPI MPTAGTTPDEDYEYMNRQRDGGGPGGDYAAMGACPASEQGYEEM RAFQGPGHQAPHVHYARLKTLRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKAN AQRT
15	人類 HER3 細胞外區域子域 I(UniProt:P21860-1, v1 位置 20 至 183)	SEVGNSQAVCPGTLNGLSVTGDAENQYQTLYKLYERCEVVMGNLEI VLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVVRGTQVY DGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKNDKLCHM DTIDWRDIVRDRDAEIVVKDNGRSC
16	人類 HER3 細胞外區域子域 II(UniProt:P21860-1, v1 位置 184 至 329)	PPCHEVCKGRCWGPGSEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHD ECAGGCSGPQDTDCFACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPN PHTKYQYGGVCVASCPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMC EPCGGLCPK
17	人類 HER3 細胞外區域子域 III(UniProt:P21860-1, v1 位置 330 至 495)	ACEGTGSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKI PALDPEKLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMHNFSVFSNLTTIGGRSL YNRGFSLLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNW TKVLRGPTEERLDIKHNRPRRDCVA
18	人類 HER3 細胞外區域子域 IV(UniProt:P21860-1, v1 位置 496 至 643)	EGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRNYSRGGVCVTHCNFLNGEPR EFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGSGSDTCAQCAHFRDGPHCVS SCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCHENCTQGCKGPELQDCLGQT LVLIGKTHLT

19	人類HER3細胞外區域子域II二聚合環(UniProt：P21860-1, v1位置261至278)	QPLVYNKLTFQLEPNPH
20	恆河獼猴HER3(UniProt：F7HEH3-1, v2)	MGNLEIVLTGHNADLSFLQWIREVTGYVLVAMNEFSTLPLPNLRVV RGTQVYDGKFAIFVMLNYNTNSSHALRQLRLTQLTEILSGGVYIEKN DKLCHMDTIDWKDIVRDQDAEIVVKDNGRSCPLCHEVCKGRCWGP GPEDCQTLTKTICAPQCNGHCFGPNPNQCCHDECAGGCSGPQDTDC FACRHFNDSGACVPRCPQPLVYNKLTFQLEPNPHTKYQYGGVCVAS CPHNFVVDQTSCVRACPPDKMEVDKNGLKMCEPCGGLCPKACEGT GSGSRFQTVDSSNIDGFVNCTKILGNLDFLITGLNGDPWHKIPALDPE KLNVFRTVREITGYLNIQSWPPHMYNFSVFSNLTTIGGRSLYNRGFS LLIMKNLNVTSLGFRSLKEISAGRIYISANRQLCYHHSLNWTKVLRG PTEERLDIKHNRPRRDCVAEGKVCDPLCSSGGCWGPGPGQCLSCRN YSRGGVCVTHCNFLNGEPREFAHEAECFSCHPECQPMEGTATCNGS GSDTCAQCAHFRDGPHCVSSCPHGVLGAKGPIYKYPDVQNECRPCH ENCTQGCKGPELQDCLGQTLVLIGKTHLTMALTVIAGLVVIFMMLG GTFLYWRGRRIQNKRAMRRYLERGESIEPLDPSEKANKVLARIFKET ELRKLKVLGSGVFGTVHKGVWIPEGESIKIPVCIKIIEDKSGRQSFQA VTDHMLAIGSLDHAHIVRLLGLCPGSSLQLVTQYLPLGSLLDHVRQH RGALGPQLLLNWGVQIAKGMYYLEEHGMVHRNLAARNVLLKSPSQ VQVADFGVADLLPPDDKQLLYSEAKTPIKWMALESIHFGKYTHQSD VWSYGVTVWELMTFGAEPYAGLRLAEVPDLLEKGERLAQPQICTID VYMVMVKCWMIDENIRPTFKELANEFTRMARDPPRYLVIKRESGPG IAPGPEPHGLTNKKLEEVELEPELDLDLDLEAEEDNLATTTLGSALSL PVGTLNRPRGSQSLLSPSSGYMPMNQGNLGEAFQESAVSGSSEWCP RPVSLHPMPRGCLASESSEGHVTGSEAELQEKVSTCRSRSRSRSPRP RGDSAYHSQRHSLLTPVTPLSPPGLEEEDVNGYVMPDTHLKGTPSSR EGTLSSVGLSSVLGTEEEDEDEEYEYMNRRRRHSPPRPPRPSSLEELG YEYMDVGSDLSASLGSTQSCPLHPVPVMPTAGTTPDEDYEYMNRQR GGSGPGGDYAAMGACPASEQGYEEMRAFQGPGHQAPHVHYAHLKT LRSLEATDSAFDNPDYWHSRLFPKANAQRT
21	抗-HER3抗體殖株10A6辨識之表位	YNKLTFQLEPNPH
22	抗-HER3抗體殖株4-35-B2及4-35-B4辨識之表位	PRCPQPLVYNKLTF
23	抗-HER3抗體殖株4-35-B2、4-35-B4及10A6辨識之表位之複合序列	PRCPQPLVYNKLTFQLEPNPH
24	10D1重鏈可變異區域	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNKLE WMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTTLTVSS
25	10D1_c75重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS

26	10D1_c76 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
27	10D1_c77 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
28	10D1_c78v1 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
29	10D1_c78v2 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGkGLE WIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYF CARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
30	10D1_11B 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYSWHWIRQPPGKGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
31	10D1_c85v1 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
32	10D1_c85v2 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
33	10D1_c85o1 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARETTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
34	10D1_c85o2 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARGTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
35	10D1_c87 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
36	10D1_c89 重鏈可變異區域	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSS
37	10D1_c90 重鏈可變異區域	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSS
38	10D1_c91 重鏈可變異區域	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYYITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLATISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTAVTVSS
39	10D1_c92 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
40	10D1_c93 重鏈可變異區域	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSS
41	10D1, 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B,	GYSITSGYS

	10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 CDR1	
42	10D1_c91 重鏈 CDR1	GYYITSGYS
43	10D1 衍生一致重鏈 CDR1	$GYX_1ITSGYS$ 其中 X_1 = S 或 Y
44	10D1, 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 CDR2	IHYSGGT
45	10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91 重鏈 CDR2	IRYSGGT
46	10D1 衍生一致重鏈 CDR2	IX_2YSGGT 其中 X_2 = H 或 R
47	10D1, 10D1_c75, 10D1_c76,	ARMTTAPRYPFDY

	10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 CDR3	
48	10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91 重鏈 CDR3	ARMTTAPWYPFDY
49	10D1_c85o1 重鏈 CDR3	ARETTAPRYPFDY
50	10D1_c85o2 重鏈 CDR3	ARGTTAPRYPFDY
51	10D1 衍生一致重鏈 CDR3	ARX$_3$TTAPX$_4$YPFDY 其中 X$_3$ = M、E 或 G；X$_4$ = R 或 W
52	10D1_c75 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 FR1	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVT
53	110D1_c89, 10D1_c91 重鏈 FR1	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVS
54	10D1_c90 重鏈 FR1	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVS

55	10D1 重鏈 FR1	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVT
56	10D1_c75 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c85v1, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 FR2	WHWIRQFPGNGLEWIGS
57	10D1_c78v2, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2 重鏈 FR2	WHWIRQFPGKGLEWIGS
58	10D1 重鏈 FR2	WHWIRQFPGNKLEWMGS
59	10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91 重鏈 FR2	WHWIRQHPGKGLEWIGS
60	10D1_11B 重鏈 FR2	WHWIRQPPGKGLEWIGS
61	10D1_c75, 10D1_c92 重鏈 FR3	NYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFC
62	10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2 重鏈 FR3	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYFC
63	10D1_11B 重鏈 FR3	NYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
64	10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2 重鏈 FR3	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVYFC
65	10D1_c87,	NYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYFC

	10D1_c93 重鏈 FR3	
66	10D1_c89 重鏈 FR3	DYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
67	10D1_c90 重鏈 FR3	DYNPSLKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
68	10D1_c91 重鏈 FR3	DYNPSLKSLATISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYC
69	10D1 重鏈 FR3	NYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYFC
70	10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 FR4	WGQGTLVTVSS
71	10D1_c89, 10D1_c90 重鏈 FR4	WGQGTTVTVSS
72	10D1_c91 重鏈 FR4	WGQGTAVTVSS
73	10D1, 4-35-B4, 10A6 重鏈 FR4	WGQGTTLTVSS
74	10D1 輕鏈可變異區域	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQIVGSNVAWYQQKPGQSPKPLIYSASYRYSGVPDRFTASGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYSSHPLTFGAGTKLELK
75	10D1_c75 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWYQMKPGKSPKPLIYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
76	10D1_c76 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASGGDRVTITCKASQIVGYNVAWYQQKPGKSPKPLIYSASYLYSDVPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHPLTFGPGTKVEIK
77	10D1_c77 輕鏈可變異區域	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGPNVAWYQQKPGKSPKPLIYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSTHPLTFGPGTKVEIK

78	10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLRPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
79	10D1_c85v1, 10D1_c85v2 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
80	10D1_c85o1 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
81	10D1_c85o2 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
82	10D1_c87 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQMPGKSPEPL IYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
83	10D1_c89 輕鏈可變異區域	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPEPL IYSASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHP LTFGQGTKLEIK
84	10D1_c90 輕鏈可變異區域	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPEP LIYSASYLYSSVPSRFSGSGSGTEFTMTISSLEPEDFATYYCQQYTTH PLTFGPGTKVEIK
85	10D1_c91 輕鏈可變異區域	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPMP LIYSASYGYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSH PLTFGQGTKLEIK
86	10D1_c92 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWYQMKLGKSPKPL IYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYFSHP LTFGPGTKVEIK
87	10D1_c93 輕鏈可變異區域	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIK
88	10D1, 10D1_c75, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92,	QIVGSN

	10D1_c93 輕鏈 CDR1	
89	10D1_c76 輕鏈 CDR1	QIVGYN
90	10D1_c77 輕鏈 CDR1	QIVGPN
91	10D1 衍生一致輕鏈 CDR1	QIVGX$_5$N 其中 X$_5$ = S、Y 或 P
92	10D1, 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93 輕鏈 CDR2	SAS
93	10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2 輕鏈 CDR2	SAR
94	10D1 衍生一致輕鏈 CDR2	SAX$_6$ 其中 X$_6$ = S 或 R
95	10D1, 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1,	QQYSSHPLT

	10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c91, 10D1_c93 輕鏈 CDR3	
96	10D1_c77 輕鏈 CDR3	QQYSTHPLT
97	10D1_c90 輕鏈 CDR3	QQYTTHPLT
98	10D1_c92 輕鏈 CDR3	QQYFSHPLT
99	10D1 衍生一致輕鏈 CDR3	QQYX$_7$X$_8$HPLT 其中 X$_7$ = S、T 或 F；X$_8$ = S 或 T
100	10D1_c75, 10D1_c92 輕鏈 FR1	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKAS
101	10D1_c76 輕鏈 FR1	DIVMTQSPSSLSASGGDRVTITCKAS
102	10D1_c77 輕鏈 FR1	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS
103	10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c93 輕鏈 FR1	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS
104	10D1_c89, 10D1_c91 輕鏈 FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKAS
105	10D1_c90 輕鏈 FR1	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKAS
106	10D1 輕鏈 FR1	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKAS
107	10D1_c75 輕鏈 FR2	VAWYQMKPGKSPKPLIY

108	10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c93 輕鏈 FR2	VAWYQQKPGKSPKPLIY
109	10D1_c87 輕鏈 FR2	VAWYQQMPGKSPEPLIY
110	10D1_c89, 10D1_c90 輕鏈 FR2	VAWYQQKPGKAPEPLIY
111	10D1_c91 輕鏈 FR2	VAWYQQKPGKAPMPLIY
112	10D1_c92 輕鏈 FR2	VAWYQMKLGKSPKPLIY
113	10D1 輕鏈 FR2	VAWYQQKPGQSPKPLIY
114	10D1_c75, 10D1_c92 輕鏈 FR3	YLYFGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFC
115	10D1_c76 輕鏈 FR3	YLYSDVPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFC
116	10D1_c77 輕鏈 FR3	YGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFC
117	10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B 輕鏈 FR3	YGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLRPEDVATYYC
118	10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2 輕鏈 FR3	YQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYC
119	10D1_c87,	YLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYC

	10D1_c93 輕鏈 FR3	
120	10D1_c89 輕鏈 FR3	YLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
121	10D1_c90 輕鏈 FR3	YLYSSVPSRFSGSGSGTEFTMTISSLEPEDFATYYC
122	10D1_c91 輕鏈 FR3	YGYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
123	10D1 輕鏈 FR3	YRYSGVPDRFTASGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFC
124	10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c90, 10D1_c92, 10D1_c93 輕鏈 FR4	FGPGTKVEIK
125	10D1_c89, 10D1_c91 輕鏈 FR4	FGQGTKLEIK
126	10D1 輕鏈 FR4	FGAGTKLELK
127	4-35-B2 重鏈可變異區域	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLEWIGHINPYNGGTTYNQKFKGRATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYFCVSLRWGAMDYWGQGTSVTVSS
128	4-35-B2 重鏈 CDR1	GYSFTDYN
129	4-35-B2 重鏈 CDR2	INPYNGGT
130	4-35-B2 重鏈 CDR3	VSLRWGAMDY
131	4-35-B2 重鏈 FR1	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS
132	4-35-B2 重鏈 FR2	MYWVKQSHGKSLEWIGH

133	4-35-B2 重鏈 FR3	TYNQKFKGRATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSAVYFC
134	4-35-B2 重鏈 FR4	WGQGTSVTVSS
135	4-35-B2 輕鏈可變異區域	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPW IYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSN PYTFGGGTKLEIK
136	4-35-B2 輕鏈 CDR1	SSVSY
137	4-35-B2 輕鏈 CDR2	LTS
138	4-35-B2 輕鏈 CDR3	QQWNSNPYT
139	4-35-B2 輕鏈 FR1	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSAS
140	4-35-B2 輕鏈 FR2	MYWYQQKPRSSPKPWIY
141	4-35-B2 輕鏈 FR3	NLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC
142	4-35-B2, 4-35-B4, 10A6 輕鏈 FR4	FGGGTKLEIK
143	4-35-B4 重鏈可變異區域	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPDQGLE WIGKIIDPANGNTNYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTA VYFCARGLHWGQGTTLTVSS
144	4-35-B4 重鏈 CDR1	GFNIKDTY
145	4-35-B4 重鏈 CDR2	IDPANGNT
146	4-35-B4 重鏈 CDR3	ARGLH
147	4-35-B4 重鏈 FR1	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS
148	4-35-B4 重鏈 FR2	IHWVKQRPDQGLEWIGK
149	4-35-B4 重鏈 FR3	NYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTAVYFC
150	4-35-B4 輕鏈可變異區域	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHS RELPYTFGGGTKLEIK
151	4-35-B4 輕鏈 CDR1	KSVSTSGYSY
152	4-35-B4 輕鏈 CDR2	LAS
153	4-35-B4 輕鏈 CDR3	QHSRELPYT
154	4-35-B4 輕鏈 FR1	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRAS
155	4-35-B4 輕鏈 FR2	MHWYQQKPGQPPKLLIY
156	4-35-B4 輕鏈 FR3	NLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC
157	10A6 重鏈可變異區域	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGNFITSGYFWNWIRQFPGNKLE WMGFISYDGSNNYKPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATY YCARENYGFGFDYWGQGTTLTVSS

158	10A6 重鏈 CDR1	GNFITSGYF
159	10A6 重鏈 CDR2	ISYDGSN
160	10A6 重鏈 CDR3	ARENYGFGFDY
161	10A6 重鏈 FR1	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVT
162	10A6 重鏈 FR2	WNWIRQFPGNKLEWMGF
163	10A6 重鏈 FR3	NYKPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYC
164	10A6 輕鏈可變異區域	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSSQSLLYSDNQKNYLAWYQQKPGQSPKLLIYWASTWKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQQYFTFPWTFGGGTKLEIK
165	10A6 輕鏈 CDR1	QSLLYSDNQKNY
166	10A6 輕鏈 CDR2	WAS
167	10A6 輕鏈 CDR3	QQYFTFPWT
168	10A6 輕鏈 FR1	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSS
169	10A6 輕鏈 FR2	LAWYQQKPGQSPKLLIY
170	10A6 輕鏈 FR3	TWKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC
171	人類 IgG1 恆定區域 (IGHG1; UniProt: P01857-1, v1)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
172	CH1 IgG1 (P01857-1 之位置 1-98, v1)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV
173	鉸鏈 IgG1 (P01857-1 之位置 99-110, v1)	EPKSCDKTHTCP
174	CH2 IgG1 (P01857-1 之位置 111-223, v1)	PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
175	CH3 IgG1 (P01857-1 之位置 224-330, v1)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
176	CH3 (D356E, L358M；根據 EU 編號系統	GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

	所編號的位置)	
177	Cκ CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
178	10A6 重鏈 SignalP	MKVLSLLYLLTAIPGILS
179	10D1 重鏈 SignalP	MRVLILLCLFTAFPGILS
180	10D1 輕鏈 SignalP	MESQTQVFVYMLLWLSGVDG
181	4-35-B2 重鏈 SignalP	MEWSWIFLFLLSGTTGVHS
182	4-35-B2 輕鏈 SignalP	MDFQVQIFSFLLMSASVMMSRG
183	4-35-B4 重鏈 SignalP	MKCSWVIFFLMAVVTGVNS
184	4-35-B4 輕鏈 SignalP	METDTLLLWVLLLWVPGSTG
185	10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈 SignalP	MELGLRWVFLIATLAGARC
186	10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77,	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARC

	10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93 輕鏈 SignalP	
187	10D1_c75 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
188	10D1_c75 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWYQMKPGKSPKPL IYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
189	10D1_c76 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
190	10D1_c76 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASGGDRVTITCKASQIVGYNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYLYSDVPSRFSASGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
191	10D1_c77 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
192	10D1_c77 VL-Cκ	VIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGPNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYSTHP

		LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
193	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
194	10D1_c78v2 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGkGLE WIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYF CARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
195	10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYGYSDVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLRPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
196	10D1_11B VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYSWHWIRQPPGKGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAV YYCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
197	10D1_c85v1 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
198	10D1_c85v2 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
199	10D1_c85v1, 10D1_c85v2 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
200	10D1_c85o1 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARETTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP

		ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
201	10D1_c85o1 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
202	10D1_c85o2 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGKGL EWIGSIRYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLKLGSVTAADTAVY FCARGTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
203	10D1_c85o2 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSARYQYSGVPFRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
204	10D1_c87 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
205	10D1_c87 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQMPGKSPEPL IYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
206	10D1_c89 VH-CH1-CH2-CH3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
207	10D1_c89 VL-Cκ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPEPL IYSASYLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSHP LTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
208	10D1_c90 VH-CH1-CH2-CH3	QVQLQESGPGLVKPSQTLFLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
209	10D1_c90 VL-Cκ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTFTCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPEP LIYSASYLYSSVPSRFSGSGSGTEFTMTISSLEPEDFATYYCQQYTTH PLTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR

		EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
210	10D1_c91 VH-CH1-CH2-CH3	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYYITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLATISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTAVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
211	10D1_c91 VL-Cκ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKAPMP LIYSASYGYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSH PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
212	10D1_c92 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPTLKSRITISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
213	10D1_c92 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDLVTITCKASQIVGSNVAWYQMKLGKSPKPL IYSASYLYFGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAEYFCQQYFSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
214	10D1_c93 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNGL EWIGSIHYSGGTNYNPSLKSRITISRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
215	10D1_c93 VL-Cκ	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQIVGSNVAWYQQKPGKSPKPL IYSASYLYSDVPSRFSGSGSGTDFTMTISSLQPEDVATYYCQQYSSHP LTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
216	10D1 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNKLE WMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
217	10D1 VL-Cκ	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQIVGSNVAWYQQKPGQSPKP LIYSASYRYSGVPDRFTASGSGTDFTLTITNVQSEDLAEYFCQQYSSH PLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
218	4-35-B2 VH-CH1-CH2-CH3	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVKQSHGKSLE WIGHINPYNGGTTYNQKFKGRATLTVDKSSSTAFMHLNSLTSEDSA VYFCVSLRWGAMDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS

		NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
219	4-35-B2 VL-Cκ	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPW IYLTSNLASGVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWNSN PYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
220	4-35-B4 VH-CH1-CH2-CH3	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTASGFNIKDTYIHWVKQRPDQGLE WIGKIIDPANGNTNYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLSSEDTA VYFCARGLHWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
221	4-35-B4 VL-Cκ	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQP PKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHS RELPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
222	10A6 VH-CH1-CH2-CH3	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGNFITSGYFWNWIRQFPGNKLE WMGFISYDGSNNYKPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATY YCARENYGFGFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
223	10A6 VL-Cκ	DIVLTQSPSSLPVSIGEKVTMSCKSSQSLLYSDNQKNYLAWYQQKPG QSPKLLIYWASTWKSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC QQYFTFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
224	10D1_11B 重鏈 FR1	DVQLQEWGAGLLKPSETLSLTCAVY
225	10D1F VH-CH1-CH2-CH3 (GASDALIE; LCKC) (10D1F.FcB)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLAGPDVFCFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPLPEECTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
226	10D1F VH-CH1-CH2-CH3 (N297Q)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYSWHWIRQHPGKGLE WIGSIRYSGGTDYNPSLKSLVTISADTSKNQFSLKLSSVTAADTAVY YCARMTTAPWYPFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYQSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
227	10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (GASDA	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNKLE WMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPDVFCFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV

	LIE; LCKC)	SNKALPLPEECTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
228	10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (GASD)	DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSWHWIRQFPGNKLE WMGSIHYSGGTNYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATY FCARMTTAPRYPFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLAGPDVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
229	10D1-衍生的殖株與 HER3 結合之位址	CFGPNPNQCCHDECAGGC
230	結合位址模體 1	PNPNQ
231	結合位址模體 2	DECAG
232	人類 NRG1 (UniProt:Q02297-1, v3)	MSERKEGRGKGKGKKKERGSGKKPESAAGSQSPALPPRLKEMKSQE SAAGSKLVLRCETSSEYSSLRFKWFKNGNELNRKNKPQNIKIQKKPG KSELRINKASLADSGEYMCKVISKLGNDSASANITIVESNEIITGMPA STEGAYVSSESPIRISVSTEGANTSSSTSTSTTGTSHLVKCAEKEKTFC VNGGECFMVKDLSNPSRYLCKCQPGFTGARCTENVPMKVQNQEKA EELYQKRVLTITGICIALLVVGIMCVVAYCKTKKQRKKLHDRLRQSL RSERNNMMNIANGPHHPNPPPENVQLVNQYVSKNVISSEHIVEREAE TSFSTSHYTSTAHHSTTVTQTPSHSWSNGHTESILSESHSVIVMSSVE NSRHSSPTGGPRGRLNGTGGPRECNSFLRHARETPDSYRDSPHSERY VSAMTTPARMSPVDFHTPSSPKSPPSEMSPPVSSMTVSMPSMAVSPF MEEERPLLLVTPPRLREKKFDHHPQQFSSFHHNPAHDSNSLPASPLRI VEDEEYETTQEYEPAQEPVKKLANSRRAKRTKPNGHIANRLEVDSN TSSQSSNSESETEDERVGEDTPFLGIQNPLAASLEATPAFRLADSRTN PAGRFSTQEEIQARLSSVIANQDPIAV
233	人類 NRG1 類 EGF 域 (UniProt:Q02297-1 之位置 178-222)	HLVKCAEKEKTFCVNGGECFMVKDLSNPSRYLCKCQPGFTGARCT
234	人類 NRG2 (UniProt:O14511-1, v1)	MRQVCCSALPPPPLEKGRCSSYSDSSSSSSERSSSSSSSSSESGSSSRS SSNNSSISRPAAPPEPRPQQQPQPRSPAARRAAARSRAAAAGGMRRD PAPGFSMLLFGVSLACYSPSLKSVQDQAYKAPVVVEGKVQGLVPAG GSSSNSTREPPASGRVALVKVLDKWPLRSGGLQREQVISVGSCVPLE RNQRYIFFLEPTEQPLVFKTAFAPLDTNGKNLKKEVGKILCTDCATR PKLKKMKSQTGQVGEKQSLKCEAAAGNPQPSYRWFKDGKELNRSR DIRIKYGNGRKNSRLQFNKVKVEDAGEYVCEAENILGKDTVRGRLY VNSVSTTLSSWSGHARKCNETAKSYCVNGGVCYYIEGINQLSCKCP NGFFGQRCLEKLPLRLYMPDPKQKAEELYQKRVLTITGICVALLVVG IVCVVAYCKTKKQRKQMHNHLRQNMCPAHQNRSLANGPSHPRLDP EEIQMADYISKNVPATDHVIRRETETTFSGSHSCSPSHHCSTATPTSS HRHESHTWSLERSESLTSDSQSGIMLSSVGTSKCNSPACVEARARRA AAYNLEERRRATAPPYHDSVDSLRDSPHSERYVSALTTPARLSPVDF HYSLATQVPTFEITSPNSAHAVSLPPAAPISYRLAEQQPLLRHPAPPG PGPGPGPGPGPGPGADMQRSYDSYYYPAAGPGPRRGTCALGGSLGSLP ASPFRIPEDDEYETTQECAPPPPPRPRARGASRRTSAGPRRWRRSRLN GLAAQRARAARDSLSLSSGSGGGSASASDDDADDADGALAAESTPF LGLRGAHDALRSDSPPLCPAADSRTYYSLDSHSTRASSRHSRGPPPR AKQDSAPL
235	人類 NRG2 類 EGF 域 (UniProt	HARKCNETAKSYCVNGGVCYYIEGINQLSCKCPNGFFGQRCL

	:O14511-1 之位置 341-382)	
236	人類 NRG3 (UniProt:B9EGV5-1, v1)	MSEGAAAASPPGAASAAAASAEEGTAAAAAAAAAAGGGPDGGGEGA AEPPRELRCSDCIVWNRQQTWLCVVPLFIGFIGLGLSLMLLKWIVVG SVKEYVPTDLVDSKGMGQDPFFLSKPSSFPKAMETTTTTTSTTSPAT PSAGGAASSRTPNRISTRLTTITRAPTRFPGHRVPIRASPRSTTARNTA APATVPSTTAPFFSSSTLGSRPPVPGTPSTQAMPSWPTAAYATSSYLH DSTPSWTLSPFQDAASSSSSSSSSATTTTPETSTSPKFHTTTYSTERSE HFKPCRDKDLAYCLNDGECFVIETLTGSHKHCRCKEGYQGVRCDQF LPKTDSILSDPNHLGIEFMESEEVYQRQVLSISCIIFGIVIVGMFCAAF YFKSKKQAKQIQEQLKVPQNGKSYSLKASSTMAKSENLVKSHVQLQ NYSKVERHPVTALEKMMESSFVGPQSFPEVPSPDRGSQSVKHHRSLS SCCSPGQRSGMLHRNAFRRTPPSPRSRLGGIVGPAYQQLEESRIPDQ DTIPCQGYSSSGLKTQRNTSINMQLPSRETNPYFNSLEQKDLVGYSS TRASSVPIIPSVGLEETCLQMPGISEVKSIKWCKNSYSADVVNVSIPV SDCLIAEQQEVKILLETVQEQIRILTDARRSEDYELASVETEDSASEN TAFLPLSPTAKSEREAQFVLRNEIQRDSALTK
237	人類 NRG3 類 EGF 域 (UniProt:B9EGV5-1 之位置 286-329)	HFKPCRDKDLAYCLNDGECFVIETLTGSHKHCRCKEGYQGVRCD
238	人類 NRG4 (UniProt:Q8WWG1-1, v1)	MPTDHEEPCGPSHKSFCLNGGLCYVIPTIPSPFCRCVENYTGARCEE VFLPGSSIQTKSNLFEAFVALAVLVTLIIGAFYFLCRKGHFQRASSVQ YDINLVETSSTSAHHSHEQH
239	人類 NRG4 類 EGF 域 (UniProt:Q8WWG1-1 之位置 5-46)	HEEPCGPSHKSFCLNGGLCYVIPTIPSPFCRCVENYTGARCE
240	EGF 家族一致模體	$C(X)_7C(X)_{4-5}C(X)_{10-13}CXC(X)_8GXRC$ 其中「X」為任何胺基酸且其中數字表示前面括號殘基之數目(即「$(X)_7$」=「XXXXXXX」)

編號段落

【0554】下列編號段落(paras)提供與本發明有關所預期的特徵及特徵組合之進一步說明：

【0555】1.一種抗原結合分子，其可選擇地為經單離的，其能與HER3於細胞外區域子域II內結合。

【0556】2.如段落1之抗原結合分子，其中該抗原結合分子抑制HER3及HER3的一交互作用伙伴之間的交互作用。

【0557】3.如段落1或段落2之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：16的該胺基酸序列或由該胺基酸序列所組成。

【0558】4.如段落1至3中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：23或序列辨識編號：229的該胺基酸序列。

【0559】5.如段落1至4中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：21或序列辨識編號：229的該胺基酸序列。

【0560】6.如段落1至5中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0561】7.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0562】8.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：89的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0563】9.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：90的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：96的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0564】10.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原

結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：44的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：98的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0565】11.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：47的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：93的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0566】12.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：49的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：93的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0567】13.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：50的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：93的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0568】14.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0569】15.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原

結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：97的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0570】16.如段落1至6中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：42的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0571】17.如段落1至5中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：158的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：159的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：160的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：165的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：166的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：167的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0572】18.如段落1至4中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與一多肽結合，該多肽包含序列辨識編號：22的該胺基酸序列。

【0573】19.如段落1至4或段落18中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：128的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：129的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：130的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：136的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：137的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：138的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0574】20.如段落1至4或段落18中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：144的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：145的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：146的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：151的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：152的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：153的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0575】21.如段落1至4中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：24的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：74的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(ii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：25的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：75的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(iii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：26的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：76的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(iv) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：27的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：77的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(v) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：28的該

胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：78的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(vi) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：29的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：78的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(vii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：30的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：78的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(viii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：31的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：79的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(ix) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：32的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：79的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(x) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：33的該

胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：80的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xi) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：34的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：81的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：35的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：82的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xiii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：36的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：83的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xiv) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：37的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：84的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xv) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：38的

該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：85的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xvi) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：39的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：86的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xvii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：40的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：87的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xviii) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：127的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：135的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xix) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：143的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：150的該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；

或

(xx) 一VH區域，其包含一胺基酸序列，其與序列辨識編號：157的

該胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：164的胺基酸序列有至少70%的序列同一性。

【0576】22.如段落1至21中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與人類HER3以及小鼠HER3、大鼠HER3及食蟹獼猴HER3之一者或更多者結合。

【0577】23.一種抗原結合分子，其可選擇地為經單離的，其包含(i)一種如段落1至22中任一段落之抗原結合分子，及(ii)一種能與HER3以外的抗原結合之抗原結合分子。

【0578】24.如段落1至23中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能與細胞表面表現HER3的細胞結合。

【0579】25.如段落1至24中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子能抑制HER3-媒介的訊息傳導。

【0580】26.如段落1至25中任一段落之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含一Fc區域，該Fc區域含有一種多肽，該多肽具有：(i)C於對應於位置242的位置處，及C於對應於位置334的位置處，以及(ii)下列之一者或更多者：A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處、E於對應於位置332的位置處、L於對應於位置330的位置處、K於對應於位置345的位置處，以及G於對應於位置430的位置處。

【0581】27.如段落26之抗原結合分子，其中該Fc區域含有一種多肽，該多肽具有C於對應於位置242的位置處、C於對應於位置334的位置處、A於對應於位置236的位置處、D於對應於位置239的位置處、E於對應於位置332的位置處，以及L於對應於位置330的位置處。

【0582】28.一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含如段落1至27中任一段落之抗原結合分子。

【0583】29.一種核酸或多種核酸，其可選擇地為經單離的，其編碼如段落1至27中任一段落之抗原結合分子或如段落28之CAR。

【0584】30.一種表現載體或多種表現載體，其包含如段落29之核酸或多種核酸。

【0585】31.一種細胞，其包含如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、或如段落30之表現載體或多種表現載體。

【0586】32.一種方法，其包含使一含如段落29之核酸或多種核酸、或如段落30之表現載體或多種表現載體的細胞，於適合從該核酸或該表現載體表現該抗原結合分子或CAR的條件下予以培養。

【0587】33.一種組成物，其包含一種如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、如段落30之表現載體或多種表現載體，或如段落31之細胞。

【0588】34.如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、如段落30之表現載體或多種表現載體、如段落31之細胞，或如段落33之組成物，供用於醫學治療或預防(prophylaxis)的方法。

【0589】35.一種如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、如段落30之表現載體或多種表現載體、如段落31之細胞，或如段落33之組成物，供用於治療或預防一癌症的一方法。

【0590】36.一種如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、如段落30之表現載體或多種表現載體、如段落31之細胞，或如段落33之組成物於製備一藥物之用途，該藥物供用於治療或預防一癌症的一方法中。

【0591】37.一種治療或預防一癌症之方法，其包含投予治療或預防有效量之如段落1至27中任一段落之抗原結合分子、如段落28之CAR、如段落29之核酸或多種核酸、如段落30之表現載體或多種表現載體、如段落31之細胞，或如段落33之組成物至一個體。

【0592】38.如段落34或段落35之供使用的抗原結合分子、CAR、核酸或多種核酸、表現載體或多種表現載體、細胞或組成物、如段落36之用途或如段落37之方法，其中該方法額外包含投予一種EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑，可選擇地其中EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑為HER2及/或EGFR媒介的訊息傳導之抑制劑。

【0593】39.如段落34至38中任一段落之供使用的抗原結合分子、CAR、核酸或多種核酸、表現載體或多種表現載體、細胞或組成物、用途或方法，其中該癌症係選自於：一種包含表現EGFR家族成員的細胞之癌症、一種包含表現HER3的細胞之癌症、實性腫瘤、乳癌(breast cancer)、乳癌(breast carcinoma)、管癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、結腸直腸腺癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢癌(ovarian carcinoma)、卵巢漿液性腺癌、腎癌(kidney cancer)、腎臟細胞癌、腎臟透明細胞癌、腎臟細胞腺癌、腎臟乳突細胞癌、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、食道癌、食道腺癌、肝癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌(thyroid cancer)、甲狀腺癌(thyroid carcinoma)、嗜鉻細胞瘤、副神經節結瘤、膀胱癌、膀胱泌尿上皮細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤及胸腺瘤。

【0594】40.一種抑制HER3-媒介的訊息傳導之方法，其包含使表

現HER3的細胞與如段落1至27中任一段落之抗原結合分子接觸。

【0595】41.一種降低表現HER3的細胞之數目或活性之方法，該方法包含使表現HER3的細胞與如段落1至27中任一段落之抗原結合分子接觸。

【0596】42.一種活體外複合物，其可選擇地為經單離的，其包含與HER3結合之如段落1至27中任一段落之抗原結合分子。

【0597】43.一種方法，其包含使一種含有或懷疑含有HER3的樣本與如段落1至27中任一段落的抗原結合分子接觸，以及偵測該抗原結合分子與HER3形成的複合物。

【0598】44.一種選擇個體或將個體分組(stratifying)以供用於以HER3-標靶劑治療的方法，該方法包含於活體外使來自該個體的一樣本與如段落1至27中任一段落之抗原結合分子接觸以及偵測該抗原結合分子與HER3的一複合物之形成。

【0599】45.一種如段落1至27中任一段落之抗原結合分子作為一活體外或活體內診斷劑或預後劑之用途。

【0600】46.一種如段落1至27中任一段落之抗原結合分子於一種用於偵測、定位或成像一癌症方法之用途，可選擇地其中該癌症係選自於：一種包含表現EGFR家族成員的細胞之癌症、一種包含表現HER3的細胞之癌症、實性腫瘤、乳癌(breast cancer)、乳癌(breast carcinoma)、管癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、結腸直腸腺癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢癌(ovarian carcinoma)、卵巢漿液性腺癌、腎癌(kidney cancer)、腎臟細胞癌、腎臟透明細胞癌、腎臟細胞腺癌、腎臟乳突細胞癌、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰臟腺

癌、胰臟管腺癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、食道癌、食道腺癌、肝癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌(thyroid cancer)、甲狀腺癌(thyroid carcinoma)、嗜鉻細胞瘤、副神經節結瘤、膀胱癌、膀胱泌尿上皮細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤及胸腺瘤。

【0601】47.一種抗原結合分子，其可選擇地為經單離的，其能與HER3結合，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：43的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：46的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：51的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：91的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：94的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：99的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0602】48.如段落47之抗原結合分子，其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【0603】49.如段落47或段落48之抗原結合分子，其中該抗原結合

分子包含：

一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：36的胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：83的胺基酸序列有至少70%的序列同一性。

【0604】50.一種抗原結合分子，其可選擇地為經單離的，其包含(i)一種如段落47至49中任一段落之抗原結合分子，及(ii)一種能與HER3以外的抗原結合之抗原結合分子。

【0605】51.一種嵌合抗原受體(CAR)，其包含如段落47至50中任一段落之抗原結合分子。

【0606】52.一種核酸或多種核酸，其可選擇地為經單離的，其編碼如段落47至50中任一段落之抗原結合分子或如段落51之CAR。

【0607】53.一種表現載體或多種表現載體，其包含如段落52之核酸或多種核酸。

【0608】54.一種細胞，其包含如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、或如段落53之表現載體或多種表現載體。

【0609】55.一種方法，其包含使一含如段落52之核酸或多種核酸、或如段落53之表現載體或多種表現載體的細胞，於適合從該核酸或該表現載體表現該抗原結合分子或CAR的條件下予以培養。

【0610】56.一種組成物，其包含一種如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、如段落53之表現載體或多種表現載體，或如段落54之細胞。

【0611】57.如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、如段落53之表現載體或多種表現

載體、如段落54之細胞，或如段落56之組成物，供用於醫學治療或預防(prophylaxis)的方法。

【0612】58.一種如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、如段落53之表現載體或多種表現載體、如段落54之細胞，或如段落56之組成物，供用於治療或預防一癌症的一方法。

【0613】59.一種如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、如段落53之表現載體或多種表現載體、如段落54之細胞，或如段落56之組成物於製備一藥物之用途，該藥物供用於治療或預防一癌症的一方法中。

【0614】60.一種治療或預防一癌症之方法，其包含投予治療或預防有效量之如段落47至50中任一段落之抗原結合分子、如段落51之CAR、如段落52之核酸或多種核酸、如段落53之表現載體或多種表現載體、如段落54之細胞，或如段落56之組成物至一個體。

【0615】61.如段落57或段落58之供使用的抗原結合分子、CAR、核酸或多種核酸、表現載體或多種表現載體、細胞或組成物、如段落59之用途或如段落60之方法，其中該方法額外包含投予一種EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑，可選擇地其中EGFR家族成員媒介的訊息傳導之抑制劑為HER2及/或EGFR媒介的訊息傳導之抑制劑。

【0616】62.如段落57至61中任一段落之供使用的抗原結合分子、CAR、核酸或多種核酸、表現載體或多種表現載體、細胞或組成物、用途或方法，其中該癌症係選自於：一種包含表現EGFR家族成員的細胞之癌症、一種包含表現HER3的細胞之癌症、實性腫瘤、乳癌(breast cancer)、乳癌(breast carcinoma)、管癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸

直腸癌(colorectal carcinoma)、結腸直腸腺癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢癌(ovarian carcinoma)、卵巢漿液性腺癌、腎癌(kidney cancer)、腎臟細胞癌、腎臟透明細胞癌、腎臟細胞腺癌、腎臟乳突細胞癌、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、食道癌、食道腺癌、肝癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌(thyroid cancer)、甲狀腺癌(thyroid carcinoma)、嗜鉻細胞瘤、副神經節結瘤、膀胱癌、膀胱泌尿上皮細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤及胸腺瘤。

【0617】63.一種抑制HER3-媒介的訊息傳導之方法，其包含使表現HER3的細胞與如段落47至50中任一段落之抗原結合分子接觸。

【0618】64.一種降低表現HER3的細胞之數目或活性之方法，該方法包含使表現HER3的細胞與如段落47至50中任一段落之抗原結合分子接觸。

【0619】65.一種活體外複合物，其可選擇地為經單離的，其包含與HER3結合之如段落47至50中任一段落之抗原結合分子。

【0620】66.一種方法，其包含使一種含有或懷疑含有HER3的樣本與如段落47至50中任一段落的抗原結合分子接觸，以及偵測該抗原結合分子與HER3形成的複合物。

【0621】67.一種選擇個體或將個體分組(stratifying)以供用於以HER3-標靶劑治療的方法，該方法包含於活體外使來自該個體的一樣本與如段落47至50中任一段落之抗原結合分子接觸以及偵測該抗原結合分子與HER3的一複合物之形成。

【0622】68.一種如段落47至50中任一段落之抗原結合分子作為一活體外或活體內診斷劑或預後劑之用途。

【0623】69.一種如段落47至50中任一段落之抗原結合分子於一種用於偵測、定位或成像一癌症方法之用途，可選擇地其中該癌症係選自於：一種包含表現EGFR家族成員的細胞之癌症、一種包含表現HER3的細胞之癌症、實性腫瘤、乳癌(breast cancer)、乳癌(breast carcinoma)、管癌、胃癌(gastric cancer)、胃癌(gastric carcinoma)、胃腺癌、結腸直腸癌(colorectal cancer)、結腸直腸癌(colorectal carcinoma)、結腸直腸腺癌、頭頸部癌、頭頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺癌、肺腺癌、鱗狀細胞肺癌、卵巢癌(ovarian cancer)、卵巢癌(ovarian carcinoma)、卵巢漿液性腺癌、腎癌(kidney cancer)、腎臟細胞癌、腎臟透明細胞癌、腎臟細胞腺癌、腎臟乳突細胞癌、胰臟癌(pancreatic cancer)、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、子宮頸癌、子宮頸鱗狀細胞癌、皮膚癌、黑色素瘤、食道癌、食道腺癌、肝癌、肝細胞癌、膽管癌、子宮癌、子宮體子宮內膜癌、甲狀腺癌(thyroid cancer)、甲狀腺癌(thyroid carcinoma)、嗜鉻細胞瘤、副神經節結瘤、膀胱癌、膀胱泌尿上皮細胞癌、前列腺癌、前列腺腺癌、肉瘤及胸腺瘤。

***

【0624】本發明包括所述之態樣與較佳特徵之組合，除非此組合係顯然不允許或明確表示需避免者。

【0625】本文中使用之節標題僅僅係為了編制的目的以及不被解釋為限制所說明的主題。

【0626】本發明的態樣及具體例現在將參照附圖予以闡釋以作為例證。進一步的態樣與具體例對於本技藝中具有技術者會是明顯的。本文中提及的全部文件係併入本文中以作為參考資料。

【0627】貫穿本說明書，包括隨後的申請專利範圍，除非上下文另外要求，否則應理解用字「包含(comprise)」及變體例如「包含

(comprises)」及「包含(comprising)」是暗示含括所述的整數或步驟或是整數或步驟組，但是不排除任何其他的整數或步驟或是整數或步驟組。

【0628】必須注意到，當使用於本說明書及隨附的申請專利範圍中，除非上下文另外明確指定，否則單數形式「一(a)」、「一(an)」，以及「該」包括複數的指示對象。範圍於本文中可以表達為由「大約」一特定的數值及/或至「大約」另一特定的數值。當表達此一範圍時，另一具體例會包括由該一特定的數值及/或至其他的特定數值。同樣地，當用先行詞「大約」、以近似值表達數值時，會瞭解到該特定的數值構成另一具體例。

【0629】於本文揭示一核酸序列之處，亦明確預期其反向互補物。

【0630】本文所述之方法較佳可於活體外執行。術語「活體外」打算包含以培養物內的細胞進行的程序，而術語「活體內」打算包含以/於完整的多細胞生物進行的程序。

【圖式簡單說明】

【0631】現在將參照附圖來討論具體例及實驗以闡釋本發明之原理。

【0632】圖1A及1B。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體染色的細胞。直方圖顯示(1A，1B)抗-HER3抗體殖株10D1及(1B)抗-HER3抗體殖株LJM716染色的HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0633】圖2A及2B。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體染色的細胞。直方圖顯示(2A，2B)抗-HER3抗體殖株4-35-B2及(2B)抗-HER3抗體殖株LJM716染色的HEK293細胞(沒有表現

HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0634】圖3A及3B。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體染色的細胞。直方圖顯示(3A，3B)抗-HER3抗體殖株4-35-B4及(3B)抗-HER3抗體殖株LJM716染色的HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0635】圖4。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體染色的細胞。直方圖顯示抗-HER3抗體殖株10A6染色的HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0636】圖5A及5B。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1與(5A)人類、小鼠、大鼠及食蟹獼猴HER3，以及(5B)人類EGFR及人類HER2的結合作用之ELISA分析結果。顯示EC_{50}值。

【0637】圖6A及6B。圖表顯示抗-HER3抗體殖株4-35-B2與(6A)人類、小鼠、大鼠及食蟹獼猴HER3，以及(6B)人類EGFR及人類HER2的結合作用之ELISA分析結果。

【0638】圖7A及7B。圖表顯示抗-HER3抗體殖株4-35-B4與(7A)人類HER3、人類EGFR及人類HER2，以及(7B)人類、小鼠、大鼠及食蟹獼猴HER3的結合作用之ELISA分析結果。

【0639】圖8。代表感應圖譜顯示抗HER3抗體殖株10D1與人類HER3的結合親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。

【0640】圖9。代表感應圖譜顯示抗HER3抗體殖株4-35-B2與人類HER3的結合親和力分析的結果。

【0641】圖10。代表感應圖譜顯示抗HER3抗體殖株4-35-B4與人類HER3的結合親和力分析的結果。

【0642】圖11。圖表顯示以微差掃描螢光分析法進行之抗-HER3抗

體殖株10D1的穩定性分析的結果。

【0643】圖12。圖表顯示以粒徑篩析層析法進行之重組表現的抗-HER3抗體殖株10D1的分析結果。

【0644】圖13。影像顯示以SDS-PAGE及西方墨點法進行之抗-HER3抗體殖株10D1表現的分析結果。道：M1=TaKaRa蛋白質標識商品目錄號3452；M2=GenScript蛋白質標識商品目錄號M00521；1=還原條件；2=非還原條件；P=陽性對照：人類IgG1，κ(Sigma商品目錄號I5154)。於西方墨點法方面，使用的初級抗體為山羊抗人類IgG-HRP(GenScript商品目錄號A00166)及山羊抗人類κ-HRP(SouterhnBiotech商品目錄號2060-05)。

【0645】圖14A及14B。代表感應圖譜及表顯示不同的抗-HER3抗體殖株之間競爭與HER3結合之分析結果。

【0646】圖15。圖表顯示依ELISA來判定之抗-HER3抗體殖株10D1抑制HER3與HER2之間的交互作用之分析結果。

【0647】圖16A及16B。表及直方圖顯示不同的癌細胞株之EGFR蛋白家族成員及其等之配體的基因及蛋白表現。

【0648】圖17。影像顯示以磷-西方墨點法進行之抗-HER3抗體殖株10D1治療對於N87及FaDu細胞內HER3-媒介的訊息傳導效應的分析結果。UN=未治療的；T=以抗-HER3抗體殖株10D1治療的。

【0649】圖18。影像及圖表顯示使用磷蛋白質抗體陣列分析套組進行之抗-HER3抗體殖株10D1治療對於FaDu細胞內HER3-媒介的訊息傳導效應的分析結果。未治療的=未治療的FaDu細胞；治療的=以抗-HER3抗體殖株10D1治療的FaDu細胞。

【0650】圖19A及19B。圖表顯示依CCK8分析來判定，所示的細胞株在抗-HER3抗體殖株10D1存在下予以孵育後，相對於未治療的對照

條件(100%)之細胞匯合百分比。(19A)顯示N87細胞獲得的結果，以及(19B)顯示FaDu細胞獲得的結果。

【0651】圖20。圖表顯示N87細胞株衍生的小鼠胃癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共10次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0652】圖21。圖表顯示N87細胞株衍生的小鼠胃癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。每周一次IP投予抗-HER3抗體殖株4-35-B2，每劑量11 mg/kg總共4次劑量。對照治療組接受等量的同型對照抗體(同型)。

【0653】圖22。圖表顯示SNU16細胞株衍生的小鼠胃癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共9次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0654】圖23。圖表顯示FaDu細胞株衍生的小鼠頭頸部鱗狀細胞癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。每周一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共4次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)或相同劑量的同型對照抗體(同型)。

【0655】圖24。圖表顯示FaDu細胞株衍生的小鼠頭頸部鱗狀細胞癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共8次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0656】圖25。圖表顯示OvCAR8細胞株衍生的小鼠卵巢癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共9次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0657】圖26。圖表顯示HCC-95細胞株衍生的小鼠鱗狀肺細胞癌

模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共4次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0658】圖27。圖表顯示A549細胞株衍生的小鼠肺腺癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共10次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0659】圖28。圖表顯示A549細胞株衍生的小鼠肺腺癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株4-35-B2，每劑量500 μg總共4次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0660】圖29。圖表顯示ACHN細胞株衍生的小鼠腎細胞癌模式之腫瘤體積隨著時間的分析結果。兩週一次IP投予抗-HER3抗體殖株10D1，每劑量500 μg總共7次劑量。對照治療組接受等體積的PBS(媒介物)。

【0661】圖30。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體殖株10D1_c89染色的細胞。直方圖顯示HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0662】圖31。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體殖株10D1_c90染色的細胞。直方圖顯示HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0663】圖32。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體殖株10D1_c91染色的細胞。直方圖顯示HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0664】圖33A及33B。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1變異體殖株與人類HER3的結合作用之ELISA分析結果。(33A)顯示抗-HER3抗

體殖株10D1(稱為10D1P)、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78、10D1_11B(稱為v11b78L)、10D1_c85、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c93、LJM716及hIgG(陰性對照)的結合作用。(33B)顯示如33A一樣的資料，但是只有殖株10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91及LJM716。

【0665】圖34A及34B。圖表顯示以粒徑篩析層析法進行之重組表現的抗HER3抗體10D1變異體殖株的分析結果。(34A)顯示抗HER3抗體殖株10D1_c93、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78、10D1_11B(稱為C78 v11b)、10D1_c85、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91及10D1_c93的結果。(34B)顯示如33A一樣的資料，但是殖株只有10D1_c89、10D1_c90及10D1_c91。

【0666】圖35A至35C。圖表顯示以微差掃描螢光分析法進行之抗-HER3抗體10D1變異體殖株的穩定性分析的結果。(35A)顯示抗-HER3抗體殖株LJM716(亦稱為依根妥單抗)、10D1(稱為10D1(親代))、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77及10D1_c78。(35B)顯示10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_11B(稱為c78_V11B)、10D1_c85及10D1_c85o1的結果。(35C)顯示10D1_c90、10D1_c91及10D1_c93的結果。

【0667】圖36A至36M。代表感應圖譜顯示抗HER3抗體10D1變異體殖株與人類HER3的親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。(36A)顯示殖株10D1_c89的結果、(36B)顯示殖株10D1_c90的結果、(36C)顯示殖株10D1_c91的結果、(36D)顯示殖株10D1_c11B的結果、(36E)顯示殖株10D1_c85o2的結果、(36F)顯示殖株10D1_c87的結果、(36G)顯示殖株10D1_c93的結果、(36H)顯示殖株10D1_c76的結果、

(36I)顯示殖株10D1_c77的結果、(36J)顯示殖株10D1_c78的結果、(36K)顯示殖株10D1_c75的結果、(36L)顯示殖株10D1_c85的結果以及(36M)顯示殖株10D1_c85o1的結果。

【0668】圖37。表總結抗-HER3抗體10D1變異體殖株有關安全性及可發展性的性質。

【0669】圖38A及38B。CH2區域內包含GASDALIE及LCKC取代的Fc-修飾的抗-HER3抗體殖株10D1之生物層干涉術(38A)及熱穩定性(38B)分析。(38A)BLI顯示一代表感應圖譜，其表現出Fc-修飾的抗-HER3抗體殖株10D1與Fc γ RIIIa的結合親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。

【0670】圖39A及39B。代表感應圖譜顯示(39A)非-Fc-修飾的抗-HER3抗體殖株10D1及(39B)CH2區域內包含GASD取代的Fc-修飾的抗-HER3抗體殖株10D1之結合親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。

【0671】圖40。圖表顯示以微差掃描螢光分析法進行之抗HER3抗體殖株10D1 GASD變異體的穩定性分析的結果。

【0672】圖41A及41B。表顯示抗HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB(GASDALIE-LCKC變異體)之小鼠及人類Fc受體的結合親和力，與靜默變異體N297Q、同功型變異體及可購得的抗體比較。ND = K_D因結合親和力低而未確定。

【0673】圖42A及42B。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3抗體染色的細胞。直方圖顯示(42A)抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及(42B)抗-HER3抗體殖株10D1及LJM-716染色的HEK293細胞(沒有表現HER3)或HEK293 HER3過度表現細胞(HEK293 HER3 O/E)之染色。

【0674】圖43。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA與人類EGFR(HER1)及人類HER2的結合作用之ELISA分析結果。顯示EC_{50}值。

【0675】圖44。直方圖顯示依流動式細胞測量術所判定的抗-HER3及抗-HER4抗體染色的細胞。直方圖顯示抗HER3抗體殖株10D1F.FcA、抗-HER3抗體LJM-716及MM-121及商業的抗HER4抗體染色的HEK293 HER4過度表現細胞。

【0676】圖45。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA與人類、小鼠、大鼠及食蟹獼猴HER3的結合作用之ELISA分析結果。顯示EC_{50}值。

【0677】圖46A及46B。代表感應圖譜顯示抗-HER3抗體殖株(46A)10D1F.FcA及(46B)10D1F.FcB與人類HER3之結合親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。

【0678】圖47A及47B。圖表顯示以微差掃描螢光分析法進行之抗-HER3抗體殖株(47A)10D1F.FcA及(47B)10D1F.FcB的穩定性分析的結果。

圖48A及48B。圖表顯示以粒徑篩析層析法進行之抗-HER3抗體殖株

【0679】(48A)10D1F.FcA及(48B)10D1F.FcB的純度分析結果。

【0680】圖49A及49B。感應圖譜及表顯示抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及抗-HER3抗體M-05-74及M-08-11之間競爭與HER3之結合的分析結果。

【0681】圖50。圖表及表顯示抗-HER3抗體殖株10D1於小鼠之藥物動力學分析的結果。

【0682】圖51A至51F。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1治療對於小鼠的血液細胞計數(51A)、電解質指數(51B)及肝毒性、腎毒性及胰毒

性指數(51C-51F)的效應。左邊長條代表媒介物對照，右邊長條代表10D1治療。虛線表示查爾斯河(Charles River)參考範圍的終點。肝毒性、腎毒性及胰毒性指數包括丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)、血脲氮(BUN)、肌酸酐(CREA)、鹼性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、鈣(CAL)、總膽紅素(BIL)、總蛋白(TPR)及白蛋白(ALB)。

【0683】圖52。圖表及表顯示依ELISA來判定之抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及抗體MM-121、LJM-716及Roche M05抑制HER2與HER3之間的交互作用之分析結果。

【0684】圖53。圖表及表顯示依ELISA來判定，抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及抗體MM-121及LJM-716抑制EGFR與HER3之間的交互作用之分析結果。

【0685】圖54。圖表及表顯示抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA(10D1F.A)、10D1F.FcB(10D1F.B)、10D1F-hIgG1(N297Q)及抗-HER3抗體LJM-716及塞里班土單抗(MM-121)誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)之能力分析結果。顯示EC_{50}值。

【0686】圖55A至55C。影像顯示以磷-西方墨點法進行之抗-HER3抗體治療對於(55A)N87、(55B)FaDu及(55C)OvCar8細胞內HER3-媒介的訊息傳導效應的分析結果。

【0687】圖56A及56B。圖表及表顯示抗-HER3抗體殖株(56A)10D1F.FcA及(56B)10D1F.FcB於小鼠之藥物動力學分析的結果。參數：最大濃度($C_{最大}$)、$T_{最大}$、AUC(0-336hr)、AUC(0-無限大)、半生期($t_{½}$)、廓清(CL)、穩態分佈體積(V_{ss})。

【0688】圖57A至57D。圖表及表顯示(57A)10 mg/kg、(57B)25 mg/kg、(57C)100 mg/kg及(57D)250 mg/kg的抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB於大鼠之藥物動力學分析的結果。參數：最大

濃度($C_{最大}$)、$T_{最大}$、AUC(0-336hr)、AUC(0-無限大)、半生期($t_{½}$)、廓清(CL)、穩態分佈體積(V_{ss})。

【0689】圖58A至58F。圖表顯示200 ug(~10 mg/kg)、500 ug(~25 mg/kg)、2 mg(~100 mg/kg)或5 mg(~250 mg/kg)之抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA或10D1F.FcB治療對於(58A，58B)紅血球指數、(58C)白血球指數、(58D)肝毒性、(58E)腎及胰指數及(58F)電解質指數的效應。

【0690】圖59A至59D。圖表顯示抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA治療對於使用N87細胞(胃癌)、HCC95細胞(肺癌)、FaDu細胞(頭頸部癌)、SNU-16細胞(胃癌)、A549細胞(肺癌)、OvCAR8細胞(卵巢癌)、ACHN細胞(腎癌)及HT29細胞(結腸直腸癌)之活體外小鼠癌症模式之腫瘤抑制百分比，其係與(59A & 59B)抗-HER3抗體塞里班土單抗及LJM-716及(59C & 59D)EGFR家族療法西妥昔單抗、曲妥珠單抗及帕妥珠單抗作比較。

【0691】圖60。圖表顯示A549細胞株衍生的小鼠肺腺癌模式，在兩週一次用所示濃度的抗體治療歷時六週(n=6，媒介物對照n=8)後之腫瘤體積隨著時間的分析結果。抗體投予係沿著x軸以三角形表示。

【0692】圖61。圖表顯示FaDu細胞株衍生的小鼠頭頸部鱗狀細胞癌模式，在每週一次用所示濃度的抗體治療歷時六週(n=6)後之腫瘤體積隨著時間的分析結果。抗體投予係沿著x軸以三角形表示。

【0693】圖62。圖表顯示OvCAR8細胞株衍生的小鼠卵巢癌模式，在每週一次用所示濃度的抗體治療歷時六週(n=6)後之腫瘤體積隨著時間的分析結果。抗體投予係沿著x軸以三角形表示。

【0694】圖63A至63D。箱形圖顯示活體外磷酸化分析中用10D1F.FcA、LJM-716或塞里班土單抗治療的癌細胞株之基因集富集分析的途徑活化的分析結果。63A顯示從N87細胞獲得的結果，63B顯示

從A549細胞獲得的結果，63C顯示從OvCar8細胞獲得的結果以及63D顯示從FaDu細胞獲得的結果。

【0695】圖64。影像顯示於所示的時間點，以磷-西方墨點法進行之抗-HER3抗體治療對於A549細胞內HER3-媒介的訊息傳導效應的分析結果。

【0696】圖65。圖表顯示依PathHunter帕妥珠單抗生物分析來判定，10D1F.FcA或帕妥珠單抗抑制HER2:HER3交互作用之分析結果。顯示IC50(M)值。

【0697】圖66A至66C。直方圖顯示(66A)BCPAP (66B)BHT101及(66C)SW1736細胞的EGFR、HER2及HER3表現之分析結果。1=未染色的細胞，2=同型對照，3=西妥昔單抗，4=曲妥珠單抗及5=10D1F.FcA。

【0698】圖67A至67C。圖表顯示不同的抗-ErbB抗體抑制活體外$BRAF^{V600E}$突變甲狀腺癌細胞株之增殖的能力分析。67A顯示BHT101細胞獲得的結果，687顯示BCPAP細胞獲得的結果，以及67C顯示SW1736細胞獲得的結果。

【0699】圖68A至68C。圖表顯示10D1F.FcA單獨或與維羅非尼組合抑制活體外$BRAF^{V600E}$突變甲狀腺癌細胞株之增殖的能力分析。68A顯示BHT101細胞獲得的結果，68B顯示SW1736細胞獲得的結果，以及68C顯示BCPAP細胞獲得的結果。

【0700】圖69A至69C。表顯示投予10 mg/kg、25 mg/kg、100 mg/kg或250 mg/kg的10D1F.FcA或等體積的PBS之後，BALB/c小鼠之代表血液剖析。69A顯示紅血球區劃的分析結果，69B顯示白血球區劃的分析結果，以及69C顯示肝、腎及胰功能關聯值及電解質位準的分析結果。RBC=紅血球，MVC=紅血球平均體積，MCH=平均血球血紅

素，MCHC=平均血球血紅素濃度，WBC=白血球，ALB=白蛋白，ALT=丙胺酸轉胺酶，ALP=鹼性磷酸酶，CREA=肌酸酐，BUN=血脲氮，GLU=升糖素，AMY=澱粉酶，NA=鈉，K=鉀，P=磷及CA=鈣。

【0701】圖70A至70C。表顯示投予250 mg/kg的10D1F.FcA或等體積的PBS之後，於所示的時間點之SD大鼠的代表血液剖析。70A顯示紅血球區劃的分析結果，70B顯示白血球區劃的分析結果，以及70C顯示肝、腎及胰功能關聯值及電解質位準的分析結果。RBC=紅血球，MVC=紅血球平均體積，MCH=平均血球血紅素，MCHC=平均血球血紅素濃度，WBC=白血球，ALB=白蛋白，ALP=鹼性磷酸酶，CREA=肌酸酐，BUN=血脲氮，GLU=升糖素，AMY=澱粉酶，NA=鈉，K=鉀，P=磷及CA=鈣。

【0702】圖71。影像顯示以磷-西方墨點法來判定，10D1F.FcA治療對於活體內於FaDu或OvCar8細胞衍生的腫瘤之細胞內HER3-媒介的訊息傳導效應的分析結果。

【0703】圖72。箱形圖(Box blot)顯示所示的細胞株內化不同的抗-ErbB抗體之分析結果。

【0704】圖73A及73B。直方圖及表顯示依流動式細胞測量術判定，所示的細胞株於不同的時間點內化10D1F.FcA或曲妥珠單抗之分析結果。73B顯示從73A顯示的直方圖所判定的中位數螢光強度及PE-陽性細胞的百分比。

【0705】圖74。圖表顯示N87細胞株衍生的小鼠胃癌模式，在兩週一次用所示濃度的所示抗-ErbB抗體治療歷時六週(n=6)後之腫瘤體積隨著時間的分析結果。抗體投予係沿著x軸以三角形表示。

【0706】圖75A及75B。影像顯示惡性及正常人類的組織使用10D1F.FcA之免疫組織化學染色。75A及75B顯示不同組織的染色。

【0707】圖76。影像顯示A549腫瘤異種移植冷凍切片由10D1F或兔多株抗-HER3抗體之免疫組織化學染色，於所示的放大倍數下。有顯示只有二級對照的染色。

【0708】圖77A及77B。長條圖顯示於IP投予25 mg/kg給小鼠後抗體達到$C_{最大}$之血清濃度下，所示的抗-ErbB抗體抑制所示的癌細胞株之活體外增殖的能力分析結果。77A及77B顯示使用不同的細胞株獲得的結果。

【0709】圖78A至78F。代表感應圖譜顯示於人類NRG1(78A, 78C, 78E)不存在下以及於人類NRG1(78B, 78D, 78F)存在下抗-HER3抗體10D1F.A(78A, 78B)、MM-121(78C, 78D)及LJM-716(78E, 78F)與人類HER3之結合親和力分析的結果。顯示K解離、K締合及K_D。

【0710】圖79。圖表顯示包含*CLU-NRG1*融合之卵巢癌的患者衍生異種移植模式，在兩週一次用25 mg/kg之10D1F或同型配對對照抗體(每治療組n=10)治療後之腫瘤體積隨著時間的分析結果。抗體投予係沿著x軸以三角形表示。

【實施方式】

實施例

【0711】在下列實施例中，本發明人說明靶定HER3分子內感興趣的特定區域之新穎的抗-HER3抗體殖株之產生，以及此等抗原結合分子之生物物理學和功能特徵化以及治療評估。

實施例1：HER3標靶設計及抗-HER3抗體融合瘤生產

【0712】本發明人選擇人類HER3的細胞外區域的二區域(序列辨識編號：9)用於增加HER3-結合單株抗體。

1.1 融合瘤生產

【0713】從InVivos(新加坡)獲得大約6週大的雌性BALB/c小鼠。

動物安置於無特定病原條件下且遵照機構動物護理和使用委員會(IACUC)的指導方針來對待。

【0714】於融合瘤生產方面，用抗原胜肽、重組標靶蛋白或表現標靶蛋白的細胞之專有的混合物來免疫小鼠。

【0715】於收穫脾臟供融合之前，用抗原混合物增強小鼠連續三天或只有一天。於最後增強24 h之後，單離所有的脾細胞且依據製造商的指示(Stemcell Technologies，加拿大)使用ClonaCell-HY融合瘤選殖套組，用PEG而與骨髓瘤細胞株P3X63.Ag8.653(ATCC, USA)融合。

【0716】在37℃的5% CO_2孵化器內以ClonaCell-HY培養基C(Stemcell Technologies，加拿大)培養融合的細胞過夜。隔天，離心融合的細胞且再懸浮於10 ml的ClonaCell-HY培養基C內而後與90 ml含HAT組分的半固體甲基纖維素為基的ClonaCell-HY培養基D(StemCell Technologies，加拿大)溫和地混合，此結合了融合瘤選擇與選殖於一個步驟內。

【0717】融合的細胞繼而於96孔平盤內平盤培養且允許在37℃的5% CO_2孵化器內生長。7-10天後，單離單一融合瘤殖株並藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)及螢光激發細胞分選(FACs)來篩選上清液而選擇生產抗體的融合瘤。

1.2 抗體可變異區域擴增及定序

【0718】使用製造商的程序、用TRIzol試劑(Life Technologies, Inc., USA)從融合瘤細胞萃取總RNA。依據製造商的指示、使用SMARTer RACE 5'/3'套組(Clontech™, USA)來合成雙股cDNA。簡言之，依據製造商的指示、利用5'-RACE CDS引子(套組提供)、使用1 μg總RNA來產生全長cDNA，且繼而使5'轉接子(SMARTer II A引子)併入各cDNA之內。cDNA合成反應含有：5X第一股緩衝液、DTT(20 mM)、

dNTP混合物(10 mM)、核糖核酸酶抑制劑(40 U/μl)及SMARTScribe反轉錄酶(100 U/μl)。

【0719】利用SeqAmp DNA聚合酶(Clontech™, USA)來擴增race-ready cDNAs。擴增反應含有SeqAmp DNA聚合酶、2X Seq AMP緩衝液、與轉接子序列互補之5’ SMARTer Race套組提供的5'通用引子，以及與個別的重鏈或輕鏈恆定區域引子黏著的3'引子。根據先前由Krebber等人之J. Immunol. Methods 1997；201：35-55, Wang等人之Journal of Immunological Methods 2000, 233；167–177或Tiller等人之Journal of Immunological Methods 2009；350:183-193所報導的引子混合物來設計5’恆定區域。使用下列熱程序：預變性循環於94℃歷時1分鐘；94℃，30秒，55℃，30秒及72℃，45秒的35個循環；最終的延長於72℃歷時3分鐘。

【0720】生成的VH及VL PCR產物，大約550 bp，係使用CloneJET PCR選殖套組(Thermo Scientific, USA)予以選殖至pJET1.2/鈍端載體之內且用來轉形高度勝任的大腸桿菌DH5α。使用Miniprep套組(Qiagene，德國)從生成的轉形體來製備質體DNA且定序。藉由AITbiotech來進行DNA定序。使用國際IMGT(ImMunoGeneTics)資訊系統來分析此等定序資料(LeFranc等人，Nucleic Acids Res. (2015) 43 (Database issue):D413-22)以特徵化個別的CDRs及框架序列。藉由SignalP來辨識VH及VL之5’端的訊息胜肽(v 4.1；Nielsen, in Kihara, D (ed)：Protein Function Prediction (Methods in Molecular Biology vol. 1611) 59-73, Springer 2017)。

【0721】選擇四種單株抗-HER3抗體殖株用於進一步開發：10D1、10A6、4-35 B2及4-35-B4。

【0722】藉由移植互補決定區(CDRs)至包含人類抗體框架區域的

VH及VL之內以電腦模擬設計10D1之人化版本，且藉由酵母菌展示法來進一步最佳化抗原結合作用。

【0723】於酵母菌展示方面，人化序列係藉由聚合酶連鎖反應(PCR)而轉換成單鏈片段可變異(scFv)格式且用作為模板以透過隨機突變誘發來產生突變庫。突變PCR庫繼而與線性化pCTcon2載體一起電穿孔至酵母菌來產生酵母菌庫。用人類HER3抗原來染色該庫並分選頂尖的結合者。於4-5輪分選之後，定序個別的酵母菌殖株以辨識獨特的抗體序列。

抗體殖株	VH/VL 序列	
10A6	VH=序列辨識編號：157	
	VL=序列辨識編號：164	
10D1	VH=序列辨識編號：24	
	VL=序列辨識編號：74	
10D1_c75	VH=序列辨識編號：25	
	VL=序列辨識編號：75	
10D1_c76	VH=序列辨識編號：26	
	VL=序列辨識編號：76	
10D1_c77	VH=序列辨識編號：27	
	VL=序列辨識編號：77	
10D1_c78v1	VH=序列辨識編號：28	
	VL=序列辨識編號：78	
10D1_c78v2	VH=序列辨識編號：29	
	VL=序列辨識編號：78	
10D1_11B	VH=序列辨識編號：30	
	VL=序列辨識編號：78	
10D1_c85v1	VH=序列辨識編號：31	
	VL=序列辨識編號：79	
10D1_c85v2	VH=序列辨識編號：32	
	VL=序列辨識編號：79	
10D1_c85o1	VH=序列辨識編號：33	
	VL=序列辨識編號：80	
10D1_c85o2	VH=序列辨識編號：34	

	VL=序列辨識編號：81	
10D1_c87	VH=序列辨識編號：35	
	VL=序列辨識編號：82	
10D1_c89	VH=序列辨識編號：36	
	VL=序列辨識編號：83	
10D1_c90	VH=序列辨識編號：37	
	VL=序列辨識編號：84	
10D1_c91	VH=序列辨識編號：38	
	VL=序列辨識編號：85	
10D1_c92	VH=序列辨識編號：39	
	VL=序列辨識編號：86	
10D1_c93	VH=序列辨識編號：40	
	VL=序列辨識編號：87	
4-35-B2	VH=序列辨識編號：127	
	VL=序列辨識編號：135	
4-35-B4	VH=序列辨識編號：143	
	VL=序列辨識編號：150	

實施例2：抗體生產及純化

2.1 選殖VH及VL至表現載體內

【0724】編碼抗-HER3抗體殖株之重及輕鏈可變異區域的DNA序列予以亞選殖至pmAbDZ_IgG1_CH及pmAbDZ_IgG1_CL(InvivoGen, USA)真核表現載體內用於建構人類-小鼠嵌合抗體。

【0725】任擇地，編碼抗-HER3抗體殖株之重及輕鏈可變異區域的DNA序列予以亞選殖至pFUSE-CHIg-hG1及pFUSE2ss-CLIg-hk(InvivoGen, USA)真核表現載體內用於建構人類-小鼠嵌合抗體。相對於人類IgG1恆定區域(IGHG1；UniProt:P01857-1, v1；序列辨識編號：176)，pFUSE-CHIg-hG1編碼的人類IgG1恆定區域於CH3區域包含取代D356E、L358M(根據EU編號所編號的位置)。pFUSE2ss-CLIg-hk編碼人類IgG1輕鏈κ恆定區域(IGCK；UniProt：P01834-1, v2)。

【0726】可變異區域連同訊息胜肽係遵循製造商的程序、使用SeqAmp酵素(Clontech™, USA)從選殖載體予以擴增。使用具有與VH或VL內合適區域重疊的15-20bp加上5’端之6 bp作為限制位的順向及反向引子。用製造商推薦的限制酵素來消化DNA插入子及載體以確保不會導入框移且使用T4連接酶酵素(Thermo Scientific, USA)與其個別質體連接。連接使用莫耳比率3:1之DNA插入子及載體。

2.2 於哺乳動物細胞表現抗體

【0727】遵循製造商的指示、使用1) Expi293暫時表現系統套組(Life Technologies, USA)或2) HEK293-6E暫時表現系統(CNRC-NRC，加拿大)來表現抗體。

1) Expi293暫時表現系統：

細胞株維持：

【0728】從Life Technologies, Inc(USA)獲得HEK293F細胞(Expi293F)。用搖動平台、在37℃、8% CO_2及80%增濕的孵化器內、以增補50 IU/ml青黴素及50 μg/ml鏈黴素(Gibco, USA)之無血清、無蛋白、化學性界定培養基(Expi293表現培養基, Thermo Fisher, USA)來培養細胞。

轉染：

【0729】依據其製造商的程序、使用ExpiFectamine 293試劑套組(Gibco, USA)以表現質體來轉染Expi293F細胞。簡言之，維持中的細胞藉由旋轉降下培養物以替換培養基而移去抗生素，於轉染前1天將細胞丸粒再懸浮於沒有抗生素的新鮮培養基內。於轉染當天，每次轉染播種2.5 x 10^6/ml活細胞於搖動器燒瓶內。於室溫下25分鐘形成DNA-ExpiFectamine複合物於血清減少的培養基內，Opti-MEM(Gibco, USA)內，然後添加給細胞。轉染後16-18 h添加增強劑給轉染的細胞。

於轉染後第4天將等量的培養基加滿轉染子以防止細胞聚集。於第7天藉由4000 x g離心15分鐘收穫轉染子，且過濾通過0.22 μm無菌濾器單元。

2) HEK293-6E暫時表現系統

細胞株維持：

【0730】從National Research Council Canada獲得HEK293-6E細胞。用搖動平台、在37℃、5% CO_2及80%增濕的孵化器內以增補0.1%泊洛沙姆(Kolliphor)-P188及4 mM L-麩醯胺酸(Gibco, USA)及25 μg/ml G-418之無血清、無蛋白、化學性界定Freestyle F17培養基(Invitrogen, USA)來培養細胞。

轉染：

【0731】依據其製造商的程序、使用PEIproTM (Polyplus, USA)以表現質體來轉染HEK293-6E細胞。簡言之，維持中的細胞藉由離心以替換培養基而移去抗生素，於轉染前1天以沒有抗生素的新鮮培養基使細胞丸粒再懸浮。於轉染當天，每次轉染播種1.5-2 x 10^6個細胞/ml的活細胞於搖動器燒瓶內。混合DNA與PEIproTM成比率1:1且於RT歷時5分鐘以允許複合物於F17培養基內形成，然後添加給細胞。於轉染24-48 h後提供0.5% (w/v)胰化蛋白N1給轉染子。於第6-7天藉由4000 x g離心15分鐘收穫轉染子且上清液過濾通過0.22 μm無菌濾器單元。

【0732】用編碼下列多肽組合的載體轉染細胞：

抗原結合分子	多肽	抗體
[1]	10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：216) + 10D1 VL-Cκ (序列辨識編號：217)	抗-HER3 植株 10D1 IgG1
[2]	10A6 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：222) + 10A6 VL-Cκ (序列辨識編號：223)	抗-HER3 植株 10A6 IgG1

[3]	4-35-B2 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：218) + 4-35-B2 VL-Cκ (序列辨識編號：219)	抗-HER3 植株 4-35-B2 IgG1
[4]	4-35-B4 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：220) + 4-35-B4 VL-Cκ (序列辨識編號：221)	抗-HER3 植株 4-35-B4 IgG1
[5]	10D1_c75 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：187) + 10D1_c75 VL-Cκ (序列辨識編號：188)	抗-HER3 植株 10D1_c75 IgG1
[6]	10D1_c76 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：189) + 10D1_c76 VL-Cκ (序列辨識編號：190)	抗-HER3 植株 10D1_c76 IgG1
[7]	10D1_c77 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：191) + 10D1_c77 VL-Cκ (序列辨識編號：192)	抗-HER3 植株 10D1_c77 IgG1
[8]	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：193) + 10D1_c78v1 VL-Cκ (序列辨識編號：195)	抗-HER3 植株 10D1_c78v1 IgG1
[9]	10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：194) + 10D1_c78v2 VL-Cκ (序列辨識編號：195)	抗-HER3 植株 10D1_c78v2 IgG1
[10]	10D1_11B VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：196) + 10D1_11B VL-Cκ (序列辨識編號：195)	抗-HER3 植株 10D1_11B IgG1
[11]	10D1_c85v1 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：197) + 10D1_c85v1 VL-Cκ (序列辨識編號：199)	抗-HER3 植株 10D1_c85v1 IgG1
[12]	10D1_c85v2 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：198) + 10D1_c85v2 VL-Cκ (序列辨識編號：199)	抗-HER3 植株 10D1_c85v2 IgG1
[13]	10D1_c85o1 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：200) + 10D1_c85o1 VL-Cκ (序列辨識編號：201)	抗-HER3 植株 10D1_c85o1 IgG1
[14]	10D1_c85o2 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：202) + 10D1_c85o2 VL-Cκ (序列辨識編號：203)	抗-HER3 植株 10D1_c85o2 IgG1
[15]	10D1_c87 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：204) + 10D1_c87 VL-Cκ (序列辨識編號：205)	抗-HER3 植株 10D1_c87 IgG1
[16]	10D1_c89 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：206) + 10D1_c89 VL-Cκ (序列辨識編號：207)	抗-HER3 植株 10D1_c89 IgG1

[17]	10D1_c90 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：208) + 10D1_c90 VL-Cκ (序列辨識編號：209)	抗-HER3 植株 10D1_c90 IgG1
[18]	10D1_c91 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：210) + 10D1_c91 VL-Cκ (序列辨識編號：211)	抗-HER3 植株 10D1_c91 IgG1
[19]	10D1_c92 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：212) + 10D1_c92 VL-Cκ (序列辨識編號：213)	抗-HER3 植株 10D1_c92 IgG1
[20]	10D1_c93 VH-CH1-CH2-CH3 (序列辨識編號：214) + 10D1_c93 VL-Cκ (序列辨識編號：215)	抗-HER3 植株 10D1_c93 IgG1

2.3 抗體純化

親和力純化、緩衝液交換及儲存：

【0733】轉染細胞分泌至培養上清液的抗體係使用液相層析法系統AKTA Start(GE Healthcare, UK)予以純化。具體地說，以結合速率5 ml/min裝載上清液至HiTrap蛋白G管柱(GE Healthcare, UK)上，接著用10倍管柱體積的清洗緩衝液(20 mM 磷酸鈉，pH 7.0)來清洗管柱。結合的mAbs係用溶析緩衝液(0.1 M甘胺酸，pH 2.7)來溶析並將溶析液分量至含適量的中和緩衝液(1 M Tris, pH 9)之收集管。含純化的mAb之經中和的溶析緩衝液係使用30K MWCO蛋白濃縮器(Thermo Fisher, USA)或3.5K MWCO透析夾(Thermo Fisher, USA)交換至PBS內。單株抗體係藉由通過0.22 μm濾器予以無菌化、等分且快速冷凍於-80℃供儲存。

2.4 抗體純度分析

【0734】粒徑篩析層析法(SEC)：

藉由粒徑篩析層析法(SEC)分析抗體純度，其係使用Superdex 200 10/30 GL管柱(GE Healthcare, UK)配於PBS電泳緩衝液，於AKTA Explorer液相層析術系統(GE Healthcare, UK)上進行。配於pH 7.2的

500 µl PBS之150 µg的抗體係於室溫下以0.75 ml/min的流速注入至管柱。依據蛋白的分子量使其等溶析。

【0735】抗-HER3抗體殖株10D1(實施例2.2之[1])的結果顯示於圖12內。

【0736】不同的10D1變異體殖株獲得的結果顯示於圖34內。

十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳(SDS-PAGE)：

【0737】抗體純度亦依據標準方法、藉由還原及非還原條件之SDS-PAGE來分析。簡言之，使用Mini-Protean電泳系統(Bio-Rad, USA)、利用4%-20% TGX蛋白凝膠(Bio-Rad, USA)來分離蛋白。在非還原條件方面，藉由混合蛋白樣本與2x Laemmli樣本緩衝液(Bio-Rad, USA)予以變性且於95℃煮沸5-10分鐘然後裝載至凝膠。在還原條件方面，使用含5%的β-巰乙醇(βME)或40 mM DTT(二硫蘇糖醇)的2x樣本緩衝液。電泳係以SDS電泳緩衝液(25 mM Tris，192 mM甘胺酸，1% SDS，pH 8.3)，150V恒電壓進行1 h。

西方墨點法：

【0738】蛋白樣本(30 µg)係如以上所述藉由SDS-PAGE予以分級且移至硝化纖維素膜。繼而將膜封阻並用抗體於4℃進行免疫墨點過夜。以PBS-吐溫清洗三次之後接著用辣根過氧化物酶(HRP)-複合的二級抗體於室溫下孵育膜1 h。經由化學發光劑Pierce ECL基質西方墨點偵測系統(Thermo Scientific, USA)及自動放射攝影術底片(Kodak XAR底片)曝光來使結果顯現。

【0739】偵測使用的初級抗體為山羊抗人類IgG-HRP(GenScript商品目錄號A00166)及山羊抗人類κ-HRP(SouterhnBiotech商品目錄號2060-05)。

【0740】抗-HER3抗體殖株10D1(實施例2.2之[1])的結果顯示於

圖13內。高濃度的10D1為容易表現、純化及加工的。

實施例3：生物物理學的特徵化

3.1 藉由流動式細胞測量術分析細胞表面抗原-結合

【0741】野生型HEK293細胞(沒有表現高位準的HER3)及轉染編碼人類HER3的載體之HEK293細胞(即HEK 293 HER O/E細胞)係用20 μg/ml的抗-HER3抗體或同型對照抗體於4℃孵育1.5小時。分析中含括抗-HER3抗體殖株LJM716(例如於Garner等人，Cancer Res (2013) 73：6024-6035內所述)作為陽性對照。

【0742】用FACS緩衝液(PBS加上5mM EDTA及0.5% BSA)清洗細胞三次並再懸浮於2-8℃之FITC-複合的抗-FC抗體(Invitrogen, USA)歷時40分鐘。再次清洗細胞並再懸浮在200 μL FACS流動緩衝液(PBS加上5mM EDTA)中用於使用MACSQuant 10(Miltenyi Biotec，德國)之流式細胞測量術分析。於取得後，使用Flowlogic軟體來分析所有的原始資料。使用前與側散射的散布圖剖析來圈選細胞，判定天然及過度表現細胞族群之陽性細胞百分比。

【0743】結果顯示於圖1至4及30至32內。抗-HER3抗體顯示係以高專一性與人類HER3結合。10D1及LJM716顯示係以相似的程度與人類表現HER3的細胞結合。

3.2 判定抗體專一性及交叉反應性之ELISAs

【0744】使用ELISAs來判定抗體之結合專一性。分析抗體與人類HER3多肽之結合，以及個別的小鼠、大鼠及猴子的HER3同源物之結合(Sino Biological Inc.，中國)。亦分析抗體其等與人類EGFR及人類HER2(Sino Biological Inc.，中國)結合的能力。

【0745】根據標準程序來進行ELISAs。簡言之，用配於磷酸鹽緩衝型鹽水(PBS)之0.1 μg/ml的標靶多肽於4℃塗覆96孔平盤(Nunc，丹

麥)歷時16 h。於室溫下以配於Tris緩衝型鹽水(TBS)之1 % BSA封阻1 h之後，連續稀釋最高濃度為10 μg/ml的抗-HER3抗體，以及添加至平盤。於室溫下孵育1 h後，用含0.05%吐溫20之TBS(TBS-T)清洗平盤三次然後用HRP-複合的抗-His抗體(Life Technologies, Inc., USA)於室溫下孵育1 h。於清洗之後，平盤用比色偵測基質3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(Turbo-TMB；Pierce, USA)顯色10分鐘。用2M H_2SO_4來停止反應，以及測量450 nM的OD。

【0746】ELISA結果顯示於圖5至7及圖33內。

【0747】發現抗-HER3抗體殖株10D1不會與人類HER2或人類EGFR結合，即使是高濃度的抗體(圖5A)。亦發現抗-HER3抗體殖株10D1展現出與小鼠HER3、大鼠HER3及食蟹獼猴HER3實質的交叉反應性(圖5B)。

【0748】發現抗-HER3抗體殖株4-35-B2會與人類HER2及人類EGFR結合(圖6A)。抗-HER3抗體殖株4-35-B2亦展現出與小鼠HER3、大鼠HER3及食蟹獼猴HER3實質的交叉反應性(圖6B)。

【0749】發現抗-HER3抗體殖株4-35-B4會與人類HER2及人類EGFR結合(圖7A)。抗-HER3抗體殖株4-35-B4亦展現出與小鼠HER3、大鼠HER3及食蟹獼猴HER3實質的交叉反應性(圖7B)。

【0750】10D1變異體全體都證實會與人類HER3結合(圖33A及33B)。

3.3 使用Octet QK384系統之整體親和力研究

【0751】分析呈IgG1格式的抗-HER3抗體殖株與人類HER3之結合親和力。

【0752】生物層干涉術(BLI)實驗係使用Octet QK384系統(ForteBio)來執行。抗-人類IgG Capture (AHC) Octet感應器尖端(Pall

ForteBio, USA)用於抗-HER3抗體(25 nM)。所有的測量均於25℃執行伴隨1000 rpm攪拌。藉由裝載不同濃度的His-標記的人類HER3抗原120 s，接著藉由將生物感應器移至含分析緩衝液的孔內120 s的解離時間來執行抗原結合之動力學測量。感應圖譜參照緩衝效應然後使用Octet QK384使用者軟體(Pall ForteBio, USA)予以擬合。動力學反應係使用一位址結合模式予以整體擬合以獲得締合($K_{締合}$)、解離($K_{解離}$)速率常數及平衡解離常數(K_D)。本分析只含括能與軟體可靠擬合的曲線(R^2>0.90)。

【0753】圖8顯示殖株10D1分析的代表感應圖譜。發現殖株10D1係以K_D=9.58 nM的親和力與人類HER3結合。

【0754】人化/最佳化10D1變異體係以非常高的親和力與人類HER3結合。圖36A至36M顯示代表感應圖譜。

【0755】10D1殖株變異體判定的親和力顯示如下：

抗體殖株	親和力(K_D)
10D1_c89	72.6 pM
10D1_c90	< 1 pM
10D1_c91	176 pM
10D1_11B	0.41 nM
10D1_c85o	17.3 nM
10D1_c87	< 1 pM
10D1_c93	< 1 pM
10D1_c76	< 1 pM
10D1_c77	1.93 nM
10D1_c78	< 1 pM
10D1_c75	< 1 pM
10D1_c85	7.58 nM
10D1_c85o1	18.2 nM

【0756】發現殖株4-35-B2係以K_D=80.9 nM的親和力與人類HER3結合(圖9)，以及發現殖株4-35-B4係以K_D=50.3 nM的親和力與

人類HER3結合(圖10)。

3.4 以微差掃描螢光分析法進行之熱穩定性分析

【0757】簡言之，0.2 mg/mL之三複本抗體反應混合物及SYPRO Orange染料(ThermoFisher)係製備於25 μL的PBS內，移至MicroAmp光學96孔反應平盤(ThermoFisher)的孔內，並用MicroAmp光學黏著膜(ThermoFisher)予以密封。熔化曲線係以7500快速即時PCR系統(Applied Biosystems)進行，其選擇TAMRA作為報告者及ROX作為被動參考。熱剖析包括25℃之起始步驟2分鐘及99℃之最終步驟2分鐘，加上1.2%之升降溫速率。繪製原始資料之第一導數為溫度之函數的圖以獲得導數熔化曲線。從導數曲線的峰提取抗體的熔化溫度(Tm)。

【0758】圖11顯示抗體殖株10D1之熱穩定性微差掃描螢光分析法獲得的原始資料之第一導數。分析三個不同的抗體樣本。判定Tm為70.3℃。

【0759】亦執行10D1變異體殖株及LJM716之分析。圖35A至35C顯示原始資料之第一導數及判定的Tms。

3.5 抗-HER3抗體10D1表位之分析

【0760】分析抗-HER3抗體10D1以判定其是否會與抗-HER3抗體MM-121及/或LJM-716競爭與HER3結合。MM-121的表位已經測繪於HER3的域I；其封阻NRG配體結合位址。LJM-716的表位已經測繪至分佈在域II及IV的構形表位，且其以非活性構形封阻HER3。

【0761】生物層干涉術(BLI)實驗係使用Octet QK384系統(ForteBio)來執行。使用抗-五-HIS(HIS1K)塗覆的生物感應器尖端(ForteBio, USA)來捕獲His-標記的人類HER3(75 nM；300 s)。藉由飽和抗體來偵測結合(400 nm；600 s)，接著解離步驟(120s)，接著偵測與

競爭抗體之結合(300 nM；300 s)，接著解離步驟(120s)。MM-121抗體之可變異區域予以選殖至具有人類IgG2及IgKappa Fc主幹之PDZ載體內。LJM-716抗體之可變異區域予以選殖至具有人類IgG1及IgKappa Fc主幹之PDZ載體內。

【0762】分析結果顯示於圖14A及14B內。發現抗-HER3抗體不會與MM-121及/或LJM-716競爭與HER3結合。

【0763】發現10D1結合的HER3表位比起MM-121及/或LJM-716是相異且拓撲上遙遠的。

【0764】10D1之表位係使用重疊的15單元(mer)胺基酸予以測繪以涵蓋整個HER3細胞外域。各個獨特的15單元係藉由複合至384孔平盤之一獨特的孔內的C及N-端之GS鏈接子來伸長，以及用0.1、1、10及100 ug/ml的10D1抗體於4℃孵育平盤16小時。清洗平盤然後用POD複合的山羊抗人類IgG於20℃孵育1小時。最終添加POD基質溶液至孔歷時20分鐘，然後使用LI-COR Odyssey成像系統測量425nm之化學發光來評估結合，以及使用PepSlide分析器套裝軟體來執行定量及分析。以二複本進行實驗。

【0765】發現10D1表位不是直接座落於位在域II的HER3二聚合臂之β-髮夾結構，而是在與β-髮夾之二聚合界面N-端。

【0766】經判定10D1及10D1-衍生的殖株與HER3結合的位址係對應於人類HER3的胺基酸序列之位置218至235(如例如序列辨識編號：1中所示)；HER3的此區域之胺基酸序列係顯示於序列辨識編號：229內。此區域內，辨識出二個一致結合位址模體，以及顯示於序列辨識編號：230及231內。

【0767】結合此HER3位置係作為阻礙HER家族異質二聚合以及由此引起的下游訊息傳導途徑(見實施例4)。結合為配體(NRG)獨立的。

10D1結合位址於開放式及封閉式HER3構形二者均為溶劑可接觸的，於HER3及其他HER家族成員之間不是保留的，以及於人類、小鼠、大鼠及猴HER3異種同源物之間不是100%保留的。

實施例4：功能特徵化

4.1 HER2與HER3二聚合之抑制

【0768】分析抗-HER3抗體其等抑制HER3與HER2之異質二聚合的能力。

【0769】簡言之，用配於PBS之0.1 μg/ml的His-標記的HER2蛋白於4℃塗覆96孔平盤(Nunc，丹麥)歷時16 h。於室溫下以配於PBS之1 % BSA封阻1 h之後，於不同濃度的抗-HER3抗體殖株10D1存在下添加重組生物素化人類HER3蛋白，以及室溫下孵育平盤1 h。隨後清洗平盤三次，然後用HRP-複合的二級抗體於室溫下孵育1 h。於清洗之後，平盤用比色偵測基質3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(Turbo-TMB；Pierce, USA)顯色10分鐘。用2M H_2SO_4來停止反應，以及測量450 nM的OD。

【0770】結果顯示於圖15內。發現抗-HER3抗體殖株10D1係以劑量依賴的方式抑制HER2與HER3之間的交互作用。

【0771】於另外的實驗中，分析HER2:HER3二聚合之抑制。

【0772】於另外的實驗中，使用PathHunter帕妥珠單抗生物分析套組(DiscoverX)、依據製造商的指示來評估HER2:HER3二聚合之抑制。

【0773】簡言之，用1 ml預熱的CP5培養基來解凍過度表現HER2及HER3的U2OS細胞且每孔播種5,000個細胞並在37℃於5% CO_2氛圍下培養4小時。繼而用從25 μg/ml開始，8點連續稀釋的10D1F.FcA或帕妥珠單抗來治療細胞。

【0774】於4小時孵育之後，添加30 ng/ml的調蛋白-β2至各孔且進一步孵育細胞16小時。添加10 μL的PathHunter生物分析偵測試劑1

至孔，以及於黑暗中在室溫下孵育15分鐘。接著添加40 μL PathHunter生物分析偵測試劑2，以及於黑暗中在室溫下孵育60分鐘。繼而使用Synergy4 Biotek以延遲1秒而讀取平盤。

【0775】結果顯示於圖65內。發現10D1F.FcA抑制HER2:HER3二聚合的效率比帕妥珠單抗更好，由帕妥珠單抗較低的IC50反映出來。

4.2 辨識供用於分析的癌細胞株

【0776】本發明人特徵化癌細胞株之EGFR蛋白家族成員表現以辨識適合研究HER3抑制的細胞。

【0777】圖16A顯示根據癌細胞株百科全書(CCLE Barretina等人，Nature (2012) 483：603-607及The Cancer Cell Line Encyclopedia Consortium & The Genomics of Drug Sensitivity in Cancer Consortium, Nature (2015) 528：84-87)之N87、SNU16、HT29、FaDu、A549、HCC95、OvCAR8及AHCN細胞的EGFR家族成員及配體的mRNA表現資料。圖16A亦顯示以FlowLogic來判定之EGFR、HER2及HER3的蛋白表現資料。

【0778】實驗使用的細胞株係購自ATCC且依建議予以培養。簡言之，細胞株維持於所示的細胞培養基，增補10% FBS及1% Pen/Strep。在37℃、5% CO_2孵化器內培養細胞。培養的細胞以合適的播種密度平盤培養於96孔平盤內：HT29、HCC95、FADU及OvCar8細胞以2000個細胞/孔播種，NCl-N87細胞以5000個細胞/孔播種，SNU-16、ACHN及細胞以1500個細胞/孔播種，及A549細胞以1200個細胞/孔播種。

【0779】圖16B顯示依流動式細胞測量術來判定之EGFR、HER2及HER3的表面表現。簡言之，以含0.5% BSA及2mM EDTA的染色緩衝液加上初級抗體(20 μg/ml)於4℃染色500,000個細胞1.5 h。使用的二級抗體為10 μg/ml之抗-人類Alexafluor488於4℃歷時20分鐘。

4.3 HER3-媒介的訊息傳導之抑制

【0780】分析抗-HER3抗體10D1其抑制活體外HER3-媒介的訊息傳導之能力。

【0781】簡言之，在37℃、5% CO_2下於具有10%血清的6孔平盤的孔內播種N87及FaDu細胞。於16小時之後，於1% FBS細胞培養基內培養過夜來使細胞飢餓(以降低血清內的生長因子所引發的訊息傳導)。第二天細胞用50 μg/ml抗-HER3抗體10D1治療4小時，接著用NRG(100 ng/ml)刺激15分鐘。蛋白繼而予以萃取、使用標準布拉德福蛋白質分析來定量、藉由SDS-PAGE予以分級，且移至硝化纖維素膜。繼而將膜封阻並於4℃用下列抗體進行免疫墨點過夜：抗-pHER3、抗-pAKT、泛抗-HER3、泛抗-AKT及抗-β-肌動蛋白。經由Bio-Rad Clarity Western ECL基質使墨點顯現，且使用光密度(densiometric)分析來定量電泳帶；資料正規化為β肌動蛋白對照。

【0782】結果顯示於圖17內。發現抗-HER3抗體10D1抑制HER3之磷酸化及下游的訊息傳導。

【0783】於另外的實驗中，本發明人研究受抗-HER3抗體媒介的HER3抑制所影響的細胞內訊息傳導途徑。

【0784】在37℃、5% CO_2下於具有10%血清的6孔平盤的孔內播種FaDu細胞。16小時之後，於1% FBS細胞培養基內培養過夜來使細胞飢餓。第二天細胞用50 μg/ml抗-HER3抗體10D1治療4小時，接著用NRG(100 ng/ml)刺激15分鐘。蛋白繼而予以萃取、使用標準布拉德福蛋白質分析來定量，且於4℃用預封阻的磷蛋白質抗體陣列膜(Ray Biotech)孵育過夜。繼而以清洗緩衝液清洗膜且用偵測抗體混合物於室溫下孵育2小時，接著清洗及用HRP-複合的抗-IgG孵育。於2小時之後，清洗膜且使用套組偵測緩衝液來探測。用Syngene Gbox成像系統捕捉

影像，測量各墨點/磷蛋白質的密度且藉由與缺少抗體、以相同方式治療的細胞測得的密度比較來計算抑制百分比。

【0785】結果顯示於圖18內。發現抗-HER3抗體10D1抑制PI3K/AKT/mTOR及MAPK的訊息傳導。

【0786】本發明人於另外的實驗中研究用抗-HER3抗體10D1治療對於表現HER3的細胞增殖的效應。

【0787】簡言之，N87及FaDu細胞用從100 μg/ml開始加上9點的半對數稀釋之連續稀釋濃度的抗-HER3抗體10D1予以治療。細胞增殖係於5天期間後依據製造商的指示、使用CCK-8增殖分析(Dojindo, Japan)來測定。簡言之，每孔添加1x CCK-8溶液接著於37℃孵育2 h。繼而測定450 nm的OD。

【0788】圖19A及19B顯示相對於未治療的對照細胞之細胞匯合百分比(資料點為三次重複的平均)。

【0789】抗-HER3抗體10D1展現出劑量依賴的抑制N87及FaDu細胞之細胞增殖。

實施例5：活體內分析

5.1 藥物動力學分析

【0790】大約6-8週大的雌性NCr裸鼠係安置於無特定病原條件下且遵照機構動物護理和使用委員會(IACUC)的指導方針來對待。

【0791】投予500 μg抗-HER3抗體且於投予後基線(- 2小時)、0.5小時、6小時、24小時、96小時、168小時及336小時藉由心臟穿刺從3隻小鼠取得血液。藉由ELISA來定量血清內的抗體。

【0792】結果顯示於圖50內。發現抗-HER3抗體殖株10D1於NCr裸鼠的半生期為16.3天。

5.2 安全性免疫毒性

【0793】使用IMGT DomainGapAlign(Ehrenmann等人，Nucleic Acids Res., 38, D301-307 (2010))及IEDB去免疫(Dhanda等人，Immunology. (2018) 153(1):118-132)工具來電腦模擬分析抗-HER3抗體殖株10D1之安全性及免疫原性。

【0794】抗-HER3抗體殖株10D1具有的可能免疫性胜肽數目很少而足以被認為是安全的，並且沒有可能造成可能的可發展性問題之任何其他的性質。

【0795】圖37的表提供10D1變異體殖株有關安全性及可發展性的性質概述。

【0796】監測實施例5.3中所述的實驗中用抗-HER3抗體治療的小鼠之重量變化及大體屍體解剖。此等小鼠與只有媒介物治療的小鼠相比沒有偵測到差異。

【0797】以腹膜內注射單一劑量1000 μg抗-HER3 10D1抗體或等體積的PBS至6-8週大的雌性BALB/c小鼠(20-25 g)的實驗來研究血液毒性。於注射後96小時獲得血液樣本且分析由流動式細胞測量術進行之不同類型白血球的數目以及NA^+、K^+及Cl^-之電解質指數。

【0798】圖51A及51B顯示不同細胞類型的數目且發現電解質指數落在查爾斯河參考範圍之內(3隻小鼠)且與PBS治療組(3隻小鼠)沒有顯著差異。左邊長條代表媒介物，右邊長條代表10D1治療，虛線表示查爾斯河參考範圍的終點。不同組之間偵測到的臨床症狀、大體屍體解剖或重量沒有差異。

【0799】分析小鼠於注射後96小時之肝毒性、腎毒性及胰毒性關聯值。發現單一劑量1000 μg抗-HER3抗體投予後偵測到的丙胺酸轉胺酶(ALT)、天門冬胺酸轉胺酶(AST)、血脲氮(BUN)、肌酸酐(CREA)、鹼性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、鈣(CAL)、總膽紅素(BIL)、總蛋白

(TPR)及白蛋白(ALB)位準落在查爾斯河參考範圍之內且與PBS治療組中此等標誌的位準沒有顯著差異。此等顯示於圖51C至51F內。左邊長條代表媒介物，右邊長條代表10D1治療，虛線表示查爾斯河參考範圍的終點。10D1治療對於腎、肝或胰指數沒有效應且因而不影響正常的腎、肝或胰功能。

5.3 活體內治療癌症之功效分析

【0800】大約6-8週大的雌性NCr裸鼠係購自InVivos(新加坡)。動物安置於無特定病原條件下且遵照機構動物護理和使用委員會(IACUC)的指導方針來對待。

【0801】使用的細胞株包括N87細胞(胃癌)、FaDu細胞(頭頸部癌)、OvCAR8細胞(卵巢癌)、SNU16細胞(胃癌)、HT29細胞(結腸直腸癌)、A549細胞(肺癌)、HCC95細胞(肺癌)及AHCN細胞(腎癌)。

【0802】一週使用數位卡尺測量3次並用式[L x W2/2]來計算腫瘤體積。一旦對照組腫瘤長度測得>1.5 cm時認為已經達到研究終點。

5.3.1 N87模式

【0803】研究N87細胞株衍生的小鼠胃癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖20內。藉由皮下注射1 x 10^6個N87細胞至右側來建立該模式(每治療組n=6隻小鼠)。

【0804】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共10次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0805】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~76%。

【0806】圖21顯示類似實驗所獲得的結果，其中每周一次以劑量11 mg/kg(總共4次劑量)IP投予抗-HER3抗體殖株4-35-B4。同樣發現抗-

HER3抗體殖株4-35-B4於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~60%。

5.3.2 SNU16模式

【0807】研究SNU16細胞株衍生的小鼠胃癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖22內。藉由皮下注射1 x 10^6個SNU16細胞至右側來建立該模式(每治療組n=6隻小鼠)。

【0808】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共9次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0809】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~68%。

5.3.3 FaDu模式

【0810】研究FaDu細胞株衍生的小鼠頭頸部鱗狀細胞癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖23內。藉由皮下注射1 x 10^6個FaDu細胞至雌性NPG小鼠右側(NOD scid γ表現型；每治療組n=6隻小鼠)來建立該模式。

【0811】每周一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共4次劑量)。對照治療組接受等體積的PBS或相同劑量的同型對照抗體。

【0812】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~85%。

【0813】研究FaDu細胞株衍生的小鼠頭頸部鱗狀細胞癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖24內。藉由皮下注射1 x 10^6個FaDu細胞至雌性NCr裸鼠右側(每治療組n=6隻小鼠)來建立該模式。

【0814】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共8次劑量)；對

照治療組接受等體積的PBS。

【0815】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~86%。

5.3.4 OvCAR8模式

【0816】研究OvCAR8細胞株衍生的小鼠卵巢癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖25內。藉由皮下注射1 x 10^6個OvCAR8細胞至雌性NCr裸鼠右側(每治療組n=6隻小鼠)來建立該模式。

【0817】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共9次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0818】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~74%。

5.3.5 HCC-95模式

【0819】研究HCC-95細胞株衍生的小鼠鱗狀細胞肺癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖26內。藉由皮下注射1 x 10^6個HCC-95細胞至雌性NCr裸鼠右側(每治療組n=6隻小鼠)來建立該模式。

【0820】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共4次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0821】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~90%。

5.3.6 A549模式

【0822】研究A549細胞株衍生的小鼠肺腺癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖27內。藉由皮下注射1 x 10^6個A549細胞至雌性NCr裸鼠右側(每治療組n=6隻小

鼠)來建立該模式。

【0823】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共10次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0824】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~91%。

【0825】圖28顯示相似實驗所獲得的結果，該實驗研究抗HER3抗體殖株4-35-B2於A549細胞株衍生的模式之抗癌效應，該模式係藉由注射1 x 10^6個A549細胞至雌性NPG小鼠右側(NOD scid γ表現型)來建立。以每劑量500 μg每周一次IP投予抗-HER3抗體殖株4-35-B2(總共4次劑量)。對照治療組接受等體積的PBS(每治療組6隻小鼠)。

【0826】同樣發現抗-HER3抗體殖株4-35-B2於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~63%。

5.3.6 ACHN模式

【0827】研究ACHN細胞株衍生的小鼠腎細胞癌模式之抗-HER3抗體10D1(實施例2.2的[1])的抗癌效應實驗所獲得的結果顯示於圖29內。藉由皮下注射1 x10^6個ACHN細胞至雌性NCr裸鼠右側(每治療組n=6隻小鼠)來建立該模式。

【0828】兩週一次IP投予10D1，每劑量500 μg(總共7次劑量)；對照治療組接受等體積的PBS。

【0829】發現抗-HER3抗體殖株10D1於此模式為非常有力的，且能抑制腫瘤生長達~61%。

5.4 胃癌之治療

首先於人類

【0830】患有HER2+晚期胃癌、接受曲妥珠單抗已經失敗或無法接受曲妥珠單抗的患者係以依據安全性調整「最小期望生物效應位準」

(MABEL)方法所算出的劑量、藉由靜脈內注射選自於下列的抗-HER3抗體來治療：10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92及10D1_c93。投予後監測患者28天。

【0831】繼而依據常見不良事件評價標準(CTCAE)來評估患者，以判定治療之安全及可耐受性，且判定分子之藥物動力學。

【0832】發現以抗-HER3抗體治療是安全且可耐受的。

劑量遞增—單方療法

【0833】12-48位患有HER2+晚期胃癌、接受曲妥珠單抗已經失敗或無法接受曲妥珠單抗的患者之治療係藉由靜脈內注射選自於下列的抗-HER3抗體：10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、10D1_c87、10D1_c89、10D1_c90、10D1_c91、10D1_c92及10D1_c93(例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91；例如10D1_c89)，依據3+3模式型遞增加上超劑量對照(EWOC)劑量遞增。

【0834】繼而依據常見不良事件評價標準(CTCAE)來評估患者以判定治療之安全及可耐受性，以及評估分子之藥物動力學與治療之功效。亦判定最大耐受劑量(MTD)及最大投予劑量(MAD)。

劑量遞增—組合療法

【0835】9-18位患有HER2+晚期胃癌、已經失敗或曲妥珠單抗的患者之治療係藉由靜脈內注射選自於下列的抗-HER3抗體：10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2、

10D1_c87 、 10D1_c89 、 10D1_c90 、 10D1_c91 、 10D1_c92 及 10D1_c93(例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91；例如10D1_c89)組合曲妥珠單抗，依據3+3模式型遞增加上抗-PD-L1抗體(3 mg/kg)。

【0836】繼而依據常見不良事件評價標準(CTCAE)來評估患者以判定治療之安全及可耐受性，以及評估分子之藥物動力學與治療之功效。

劑量擴張

【0837】患有HER2+晚期胃癌、最近曲妥珠單抗已沒有作用且其之腫瘤於遺傳學及組織學上已表徵良好的患者，係用選自於下列的抗-HER3抗體：10D1、10D1_c75、10D1_c76、10D1_c77、10D1_c78v1、10D1_c78v2、10D1_11B、10D1_c85v1、10D1_c85v2、10D1_c85o1、10D1_c85o2 、 10D1_c87 、 10D1_c89 、 10D1_c90 、 10D1_c91 、 10D1_c92、10D1_c93(例如10D1_c89、10D1_c90或10D1_c91；例如10D1_c89)組合以曲妥珠單抗、順鉑及5-FU或卡培他濱來治療。

【0838】發現抗-HER3抗體是安全且可耐受的、能降低癌細胞的數目/比例、降低腫瘤細胞標識表現、增加無惡化存活期及增加整體存活期。

實施例6：親和力成熟及人化殖株

【0839】親代小鼠抗體10D1P之可變異區域的人化係藉由CDR移植來完成。供移植之人類框架序列係藉由將親代胺基酸序列對人類V域資料庫進行序列比對(blasting)來辨識出且選出與親代序列同一性最高的基因。一旦移植小鼠CDRs至所選的人類框架，使框架正準位置的殘基回復突變成親代小鼠序列以保留抗原結合。設計了總共9種10D1P之人化變異體。

【0840】對人類HER3之親和力係使用酵母菌展示進行二輪親和力

成熟。在第一輪，透過隨機突變誘發來建構9種設計的變異體之混合庫且使用生物素化抗原來進行流動式細胞測量術之篩選。在第二輪，使用第一輪單離之一重鏈及一輕鏈殖株作為模板來產生及篩選第二庫。單離總共10種人化及親和力成熟的殖株。

【0841】使用電腦模擬預測工具來評估所設計及單離的人化10D1P變異體之可變異區域可能的可靠性(免疫原性、醣化位址、暴露的反應性殘基、聚集可能性)。使用IEDB去免疫工具使序列去免疫。根據最佳化的變異體之可發展性特徵以及活體外生理化學及功能性質從中選出10D1F最終序列。

【0842】殖株10D1F包含序列辨識編號：36之VH及序列辨識編號：83之VL。10D1F展現出與人類重鏈89.9%的同源性及與人類輕鏈85.3%的同源性。

【0843】包含10D1F可變異區域及人類IgG1恆定區域，以及包含序列辨識編號：206及207的多肽之抗原結合分子，稱為10D1F.FcA(於此有時亦稱為「10D1F.A」或「抗-HER3殖株10D1_c89 IgG1」－參見例如實施例2.2之[16])。

實施例7：Fc工程處理

【0844】10D1及10D1變異體經工程處理以包含CH2及/或CH3區域之突變以增加抗體的效能，例如最佳化Fc效應子功能、提升抗體依賴性細胞的細胞毒性(ADCC)及/或抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)，以及改良半生期。

【0845】修飾殖株10D1及10D1F.FcA之Fc區域以含括修飾‘GASDALIE’(G236A、S239D、A330L、I332E)及‘LCKC’(L242C、K334C)於CH2區域。發現GASDALIE取代會增加Fc γ RIIa(GA)及Fc γ RIIIa(SDALIE)受體的親和力且提升ADCP及NK-媒

介的ADCC(參見實施例8.8)，同時減少對C1q(AL)之親和力且減少CDC。發現LCKC取代藉由創造新的分子內雙硫鍵而增加Fc區域之熱穩定性。

【0846】序列辨識編號：225顯示包含GASDALIE及LCKC突變之10D1F.FcA重鏈的多肽修飾版本。包含序列辨識編號：225及207的多肽之抗原結合分子稱為10D1F.FcB(於此有時亦稱為“10D1F.B”)。

【0847】製備CH2區域包含GASDALIE及LCKC取代之修飾版本10D1且藉由生物層干涉術來分析其與Fc受體Fc γ RIIIa的結合能力。序列辨識編號：227顯示包含對應於G236A、S239D、A330L、I332E及L242C、K334C之取代GASDALIE及LCKC的10D1 VH-CH1-CH2-CH3之序列。

【0848】簡言之，使用抗-五-HIS(HIS1K)塗覆的生物感應器尖端(Pall ForteBio, USA)來捕獲His-標記的Fc γ RIIIa(V158) (270 nM)歷時120 s。所有的測量均於25℃執行伴隨1000 rpm攪拌。藉由孵育不同濃度的抗-HER3抗體(500 nM至15.6 nM)60 s，接著將生物感應器移至含分析緩衝液(pH 7.2)的孔內120 s的解離時間來執行抗原結合之締合動力學測量。感應圖譜參照緩衝效應然後使用Octet QK384使用者軟體(Pall ForteBio, USA)予以擬合。動力學反應係使用一位址結合模式予以整體擬合以獲得締合($K_{締合}$)、解離($K_{解離}$)速率常數及平衡解離常數(K_D)。本分析只含括能與軟體可靠擬合的曲線(R^2>0.90)。

【0849】變異體的熱穩定性係如實施例3.4中所述、藉由微差掃描螢光分析法予以分析。

【0850】圖38A及38B分別顯示包含GASDALIE及LCKC Fc取代之10D1的BLI分析及熱穩定性分析。與熱穩定性維持在60℃之上、Fc無經工程處理的10D1(參見圖39A)相比，Fc經工程處理的10D1變異體顯

示與Fc γ RIIIa的結合顯著改良(親和力增加~9倍)。

【0851】亦製備CH2區域包含GASD取代之10D1建構物；序列辨識編號：228顯示包含對應於G236A和S239D之取代的10D1 VH-CH1-CH2-CH3序列。

【0852】抗-HER3抗體殖株10D1(實施例2.2之[1])及其GASD變異體之親和力係藉由生物層干涉術來分析對於Fc γ RIIIa的結合親和力。BLI係如以上所述予以執行。

【0853】圖39A及39B顯示代表感應圖譜、$K_{締合}$、$K_{解離}$及K_D值。如預期，與10D1(39A)相比之下，10D1 GASD變異體(39B)對於Fc γ RIIIa展現出大幅度增加的親和力。

【0854】10D1 GASD變異體的熱穩定性係如實施例3.4中所述、藉由微差掃描螢光分析法予以分析。結果顯示於圖40內。

另外的10D1F Fc變異體

【0855】創造CH2區域包含N297Q取代的另一抗體變異體。序列辨識編號：226顯示包含N297Q取代的10D1F VH-CH1-CH2-CH3代表序列。此「靜默形式」防止Fc區域之N-鍵接醣化及Fc與Fc γ 受體的結合以及使用作為陰性對照。

【0856】圖41A及41B顯示10D1F hIgG1 Fc變異體10D1F.FcA及10D1F.FcB與人類及小鼠Fc受體的結合親和力，如以上所述所判定。發現與未修飾的10D1F.FcA或可購得的抗體相比較，10D1F.FcB與人類及小鼠Fc γ 及FcRn受體的結合顯示出顯著改良。ND = K_D因結合親和力低而未確定。

實施例8：人化及修飾的殖株之特徵化

8.1 藉由流動式細胞測量術分析細胞表面抗原-結合

【0857】野生型(WT)HEK293細胞(沒有表現高位準的HER3)及轉

染編碼人類HER3的載體之HEK293細胞(即HEK293 HER O/E細胞)係用10 μg/ml人化的抗-HER3抗體10D1F.FcA(10D1F)、抗-HER3抗體10D1(10D1P)或同型對照抗體於4℃孵育1.5小時。分析中含括抗-HER3抗體殖株LJM716(例如於Garner等人，Cancer Res (2013) 73：6024－6035，及實施例3.5內所述)作為陽性對照。

【0858】用緩衝液(PBS加上2mM EDTA及0.5% BSA)清洗細胞並再懸浮在4℃之10 μg/ml的FITC複合的抗-FC抗體(Invitrogen, USA)歷時20分鐘。再次清洗細胞並再懸浮在200 μL FACS流動緩衝液(PBS加上5mM EDTA)中用於使用MACSQuant 10(Miltenyi Biotec，德國)之流式細胞測量術分析。分析中含括未染色的WT及轉染的HEK293細胞作為陰性對照。於取得後，使用Flowlogic軟體來分析所有的原始資料。使用前與側散射的散布圖剖析來圈選細胞，判定天然及過度表現細胞族群之陽性細胞百分比。

【0859】結果顯示於圖42A及42B內。抗-HER3抗體10D1F.FcA顯示出以高專一性與人類HER3結合(42A)。10D1F.FcA、10D1P及LJM716顯示出以相似的程度與人類表現HER3的細胞結合(42B)。

8.2 判定抗體專一性及交叉反應性之ELISAs

【0860】使用ELISAs來確認10D1F.FcA抗體之結合專一性。分析抗體與人類HER3多肽以及人類HER1 (EGFR)及人類HER2(Sino Biological Inc.，中國)之結合能力。含括人類IgG同型及不相干抗原作為陰性對照。

【0861】根據標準程序來進行ELISAs。用配於磷酸鹽緩衝型鹽水(PBS)之0.1 μg/ml的標靶多肽於4℃塗覆平盤歷時16 h。於室溫下以配於Tris緩衝型鹽水(TBS)之1 % BSA封阻1 h之後，連續稀釋最高濃度為10 μg/ml的抗-HER3抗體，以及添加至平盤。於室溫下孵育1 h後，用

含0.05%吐溫20之TBS(TBS-T)清洗平盤三次然後用HRP-複合的抗-His抗體(Life Technologies, Inc., USA)於室溫下孵育1 h。於清洗之後，平盤用比色偵測基質3,3',5,5'-四甲基聯苯胺(Turbo-TMB；Pierce, USA)顯色10分鐘。用2M H_2SO_4來停止反應，以及測量450 nM的OD。

【0862】結果顯示於圖43內。發現抗-HER3抗體10D1F.FcA不會與人類HER2或人類HER1(EGFR)結合，即使是高濃度的抗體。

【0863】使用流動式細胞測量術來分析10D1F.FcA與HER4結合的能力。野生型(WT)HEK293細胞(沒有表現高位準的HER4)及轉染編碼人類HER4的載體之HEK293細胞(即HEK293 HER O/E細胞)係用10 μg/ml的抗-HER3抗體10D1F.FcA(10D1F)或同型對照抗體(陰性對照)於4℃孵育1.5小時。分析中含括抗-HER3抗體殖株LJM716(例如於Garner等人，Cancer Res (2013) 73：6024－6035內所述)及MM-121(塞里班土單抗)，如實施例3.5中所述，作為陽性對照。亦含括商業的抗-HER4抗體(Novus, Cat：FAB11311P)。分析中含括未染色的HEK293細胞作為陰性對照。

【0864】各抗體以10 μg/ml、在4℃孵育HEK293細胞1小時。流式細胞測量術係如以上所述來執行。細胞於4℃下與FITC-複合的抗-FC抗體(Invitrogen, USA)接觸歷時30分鐘。

【0865】結果顯示於圖44內。發現抗-HER3抗體10D1F.FcA不會與細胞表面表現的HER4結合。

【0866】此外，分析抗體10D1F.FcA與來自小鼠、大鼠及猴的HER3多肽同源物(Sino Biological Inc.，中國)之結合能力。小鼠(M. musculus)、溝鼠(R. norvegicus)及食蟹獼猴(M. cynomolgus)HER3同源物分別與人類HER3共享91.1、91.0及98.9%的序列同一性以及HER3訊息傳導途徑於四種物種之間是保留的。

【0867】如上所述來執行ELISAs。

【0868】結果顯示於圖45內。發現10D1F.FcA抗體以高親和力與HER3食蟹獼猴(cyno)、小鼠、大鼠及人類異種同源物結合，因而於物種之間展現出實質的交叉反應性。

8.3 使用Octet QK384系統之整體親和力研究

【0869】分析抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB與人類HER3之結合親和力。

【0870】生物層干涉術(BLI)實驗係使用Octet QK384系統(ForteBio)來執行。抗體(25 nM)塗覆於抗-人類IgG Capture (AHC) Octet感應器尖端(Pall ForteBio, USA)。於基線(60 s)、裝載(120 s)、基線2(60 s)、締合(120 s)、解離(FcA 120 s, FcB 600 s)及再生(15 s)的步驟中使用滴定的HIS-標記的人類HER3來偵測結合。抗原濃度顯示於圖46A及46B之表內。感應圖譜係如實施例3.3中所述予以分析。獲得締合($K_{締合}$)、解離($K_{解離}$)速率常數及平衡解離常數(K_D)之數值。

【0871】圖46A及46B顯示殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB分析之代表感應圖譜。10D1F.FcA以K_D=72.6 pM之高親和力與人類HER3結合(46A)。10D1F.FcB以K_D=22.2 pM之高親和力與人類HER3結合(46B)。

8.4 以微差掃描螢光分析法進行之熱穩定性分析

【0872】抗體10D1F.FcA及10D1F.FcB的微差掃描螢光分析法係如實施例3.4中所述予以執行。

【0873】圖47A顯示抗體殖株10D1F.FcA之熱穩定性微差掃描螢光分析法所獲得的原始資料之第一導數。分析三個不同的抗體樣本且判定Tm為70.0℃。

【0874】圖47B顯示抗體殖株10D1F.FcB之熱穩定性微差掃描螢

光分析法所獲得的原始資料之第一導數。分析三個不同的抗體樣本且判定Tm為62.7℃。

8.5 抗體純度分析

【0875】藉由粒徑篩析層析法(SEC)進行抗體10D1F.FcA及10D1F.FcB之純度分析。於室溫下分別以0.75 ml/min或0.5 min/ml的流速、將配於500 µl PBS pH 7.2之150 µg的10D1F.FcA或配於500 µl PBS pH 7.45之150 µg的10D1F.FcB注入於PBS電泳緩衝液內的Superdex 200 10/30 GL管柱，且紀錄順流的A280。

【0876】結果顯示於圖48A(10D1F.FcA)及48B(10D1F.FcB)內。

8.6 抗-HER3抗體10D1F.FcA表位之分析

【0877】分析抗-HER3抗體10D1F.FcA以判定其是否會與抗-HER3抗體M-05-74或M-08-11(Roche)競爭與HER3結合。M-05-74及M-08-11二者之表位均測繪至座落於域II的HER3二聚合臂之β-髮夾結構。M-08-11不會與HER4結合而M-05-74辨識HER4二聚合臂。M-05-74及M-08-11與HER3之結合為配體(NRG)獨立的。

【0878】BLI實驗係如實施例3.5所述來執行且加上一個修改：使用400 nM的競爭抗體。M-05-74及M-08-11抗體之可變異區域選殖至具有人類IgG1及IgKappa Fc主幹之PDZ載體內。

【0879】分析結果顯示於圖49A及49B內。發現抗-HER3 10D1F.FcA抗體不會與M-05-74或M-08-11競爭與HER3結合。發現10D1F.FcA結合的HER3表位與M-05-74及M-08-11相比是相異且拓撲上遙遠的。10D1F.FcA與HER3結合為配體(NRG)獨立的。

結論：

【0880】‧10D1F.FcA與人類HER3之結合可以配體獨立方式達成。

•10D1F.FcA結合表位與M-05-74及M-08-11的結合表位是相異且拓撲上遙遠的。

8.7 HER2-HER3與EGFR-HER3二聚合之抑制

【0881】分析抗-HER3抗體10D1F.FcA其抑制HER3與HER2之異質二聚合的能力。

【0882】根據標準程序來進行平盤-為基的ELISA二聚合分析。用1 μg/ml的HER2-Fc蛋白塗覆平盤。於封阻及清洗之後，用不同濃度的候選抗體10D1F.FcA、MM-121、LJM716、帕妥珠單抗、Roche M05、Roche M08或同型對照及固定的HER3 His 2 μg/ml及NRG 0.1 μg/ml孵育平盤1小時。繼而清洗平盤及用二級抗-HIS-HRP抗體孵育1小時。清洗平盤，用TMB處理10分鐘且使用2M H_2SO_4停止溶液來停止反應。讀取450 nm之吸光度。

【0883】結果顯示於圖52內。發現抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA係以劑量依賴的方式直接抑制HER2與HER3之間的交互作用。

【0884】於另一分析中，使用PathHunter®帕妥珠單抗生物分析套組(DiscoverX, San Francisco, USA)來偵測二聚合之抑制。用1 ml預熱的CP5培養基來解凍過度表現HER2及HER3的U20S細胞且每孔播種5K細胞於37℃、5% CO_2歷時4小時。細胞係用從25 μg/ml開始加上8點連續稀釋濃度的10D1F.FcA、塞里班土單抗或帕妥珠單抗予以治療。於4小時孵育之後，添加30 ng/ml的調蛋白-β2至各孔且進一步孵育平盤16小時。孵育後，添加10 μL的PathHunter生物分析偵測試劑1且於黑暗中在室溫下孵育15分鐘，接著添加40 μL PathHunter生物分析偵測試劑2，其繼而於黑暗中在室溫下孵育60分鐘。使用Synergy4 Biotek以延遲1秒讀取平盤。

【0885】發現10D1F.FcA對於HER2-HER3異質二聚合的抑制之

EC_{50}值為3.715e-11。於相同的分析中，發現塞里班土單抗/MM-121之比較EC_{50}值為6.788e-10且發現帕妥珠單抗之比較EC_{50}值為2.481e-10。

【0886】分析抗-HER3抗體10D1F.FcA其抑制EGFR與HER3之異質二聚合的能力。

【0887】根據標準程序來執行平盤-為基的ELISA二聚合分析。用1 μg/ml的人類EGFR-His塗覆平盤。於封阻及清洗之後，用不同濃度的候選抗體10D1F.FcA、MM-121、LJM716、帕妥珠單抗或同型對照及固定的HER3-生物素4 μg/ml及NRG 0.1 μg/ml孵育平盤1小時。平盤繼而清洗及用二級抗-抗生物素蛋白HRP抗體孵育1小時。清洗平盤，用TMB處理10分鐘且使用2M H_2SO_4停止溶液來停止反應。讀取450 nm之吸光度。

【0888】結果顯示於圖53內。發現抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA係以劑量依賴的方式直接抑制EGFR與HER3之間的交互作用。

8.8 誘發ADCC能力之分析

【0889】分析抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB其等誘發抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)之能力。

【0890】標靶細胞(HEK293過度表現HER3)以20,000個細胞/孔的密度平盤培養於U底96孔平盤內。細胞係用連續稀釋(50,000 ng/ml-0.18 ng/ml)的下列之一者予以治療：10D1F.FcA、10D1F.FcB、10D1F.FcA_N297Q (靜默形式)、LJM-716、塞里班土單抗(MM-121)或沒有得到治療，以及於37℃及5% CO_2孵育歷時30分鐘。以60,000個細胞/孔的密度添加效應子細胞(人類自然殺手細胞株No-GFP-CD16.NK-92；176V)至含標靶細胞的平盤。

【0891】含括下列對照：標靶細胞最大LDH釋出(只有標靶細胞)、

自發性釋出(沒有抗體之標靶細胞和效應子細胞)、背景(只有培養基)。使平盤旋轉降下且於37℃及5% CO_2孵育歷時21小時。

【0892】LDH釋出分析(Pierce LDH細胞毒性分析套組):於分析之前,添加10 µl的溶解緩衝液(10X)給標靶細胞最大LDH釋出對照且於37℃及5% CO_2孵育歷時20分鐘。於孵育之後,使平盤旋轉降下以及將50 µL的上清液移至透明平底的96孔平盤。添加50 µl含基質的LDH分析混合物至上清液以開始反應且於37℃孵育歷時30分鐘。添加50 µl的停止溶液來停止反應以及用BioTek Synergy HT微量盤讀數器來紀錄490 nm及680 nm之吸光度。

【0893】關於資料分析,測試樣本的吸光度係對背景及標靶細胞及效應子細胞之自發性釋出予以校正。相對於標靶細胞最大LDH釋出對照來計算測試樣本的細胞毒性百分比以及繪製為抗體濃度的函數。

【0894】結果顯示於圖54內。發現抗-HER3抗體10D1F.FcB係以劑量依賴的方式誘發對抗HER3過度表現細胞有力的ADCC活性。

8.9 HER3-媒介的訊息傳導之抑制

【0895】分析抗-HER3抗體10D1F.FcA其抑制癌細胞株活體外之HER3-媒介的訊息傳導之能力。

【0896】在37℃及5% CO_2下於具有10%血清的6孔平盤的孔內播種N87、FaDu或OvCAR8細胞過夜。細胞係以0.2% FBS培養基飢餓16小時,且繼而用相應於細胞株IC50之不同的抗體治療0.5小時。測試的抗體為:10D1F.FcA (10D1)、塞里班土單抗(SBT)、依萊均圖單抗(Elegemtumab) (LJM)、帕妥珠單抗(PTM)、西妥昔單抗(CTX)及曲妥珠單抗(TZ)。

【0897】收穫前,先用100 ng/ml的NRG1刺激細胞。從細胞株萃取的蛋白係使用標準布拉德福蛋白質分析來定量。蛋白樣本(50 µg)係藉

由SDS-PAGE予以分級且移至硝化纖維素膜。繼而將膜封阻並用所示的抗體進行免疫墨點。經由Bio-Rad Clarity Western ECL基質來使結果顯現。使用光密度分析來定量墨點且資料正規化為β肌動蛋白。

【0898】結果顯示於圖55A至55C內。發現抗-HER3抗體10D1F.FcA抑制N87(55A)、FaDu(55B)、OvCar8(55C)及A549(55D)細胞株內HER3磷酸化及下游的訊息傳導。

【0899】關於使用N87細胞、A549細胞、OvCar8細胞及FaDu細胞的實驗，於抗體治療16小時後萃取總RNA予以分析以根據藉由基因集富集分析之關鍵訊息傳導途徑蛋白質的表現位準來判定途徑活化。

【0900】分析結果顯示於圖63A至63D內。10D1F.FcA為最有效的下游訊息傳導抑制劑。

【0901】於另外使用A549細胞的實驗中，如上所述來執行活體外磷酸化分析，除了是用不同的抗體來治療細胞0.5小時或4小時之外。結果顯示於圖64內。

8.10與以「開放式」及「封閉式」構形提供之HER3結合的分析

【0902】於另外的實驗中，抗-HER3抗體係經分析以判定與人類HER3之結合親和力，其係於一人類HER3之情況下：人類NRG1複合物(亦即以結合配體之「開放式」構形提供之HER3)，且相較於不存在NRG1複合物下與人類HER3之結合親和力(即為以未結合之「封閉式」構形提供的HER3)。

【0903】抗-HER3抗體與人類HER3之結合係以BLI評估。簡言之，抗-人類IgG Capture (AHC)感應器(ForteBio)係裝載有抗-HER3 IgG抗體(25 nM)。於存在或不存在NRG1下執行動力學測量。NRG1與HER3以1:1莫耳比使用，其中係於室溫下歷時2小時以充許複合物形成。His-標記之人類HER3或HER3-NRG1複合物係於不同濃度下裝載於一塗覆

有抗體之AHC感應器上歷時120秒，並接著進行120秒的解離時間。所有的測量均於25℃執行伴隨1000 rpm攪拌。感應圖譜參照緩衝效應然後使用Octet QK384-軟體(ForteBio)進行分析。動力學反應係使用一位址結合模式經整理擬合，以獲得締合($K_{締合}$)、解離($K_{解離}$)速率常數及平衡解離常數(K_D)之值。

【0904】於實驗中分析下列抗-HER3抗體：10D1F.A (實施例2.2之[16])、MM-121以及LJM-716。

【0905】結果顯示於圖78A至78F內。發現10D1F.A於存在或不存在NRG1下均以亞皮莫耳親和力與人類HER3結合(圖78A及78B)。MM-121於存在或不存在NRG1下均以奈米莫耳與人類HER3結合(圖78C及78D)。LJM-716於不存在NRG1下以亞皮莫耳親和力與人類HER3結合(圖78E)。但於存在NRG1下與HER3的結合急劇縮減(圖78F)。

8.11 結論

【0906】綜以觀之，該等結果辨識出10D1F係一與HER3表位結合的抗-HER3抗體，這為其提供下列特性之獨特組合：(i)其競爭性抑制HER3與EGFR或HER2之異質二聚合(參見實施例8.7及圖52及53)，以及(ii)於存在或不存在NRG1下均相似地與HER3結合良好(圖78A及78B)。

實施例9：人化及修飾的殖株之活體外及活體內分析

9.1 藥物動力學分析

小鼠

【0907】大約6-8週大的雌性NCr裸鼠係安置於無特定病原條件下且遵照機構動物護理和使用委員會(IACUC)的指導方針來對待。

【0908】投予500 μg抗-HER3抗體10D1F.FcA或10D1F.FcB且於投予後基線(- 2小時)、6小時、24小時、96小時、168小時及336小時藉

由心臟穿刺從4隻小鼠取得血液。藉由ELISA來定量血清內的抗體。

【0909】藥物動力學分析的參數係衍生自非隔間模型：最大濃度($C_{最大}$)、AUC(0-336hr)、AUC(0-無限大)、半生期($t_{½}$)、廓清(CL)、穩態分佈體積(V_{ss})。

【0910】結果顯示於圖56A及56B內。發現抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA於NCr裸鼠的半生期為253小時(56A)且發現抗-HER3抗體殖株10D1F.FcB於NCr裸鼠的半生期為273小時(56B)。

大鼠

【0911】分析10D1F變異體以判定平均重量320 g的雌性史－道二氏大鼠之單一劑量藥物動力學剖析。

【0912】經由尾靜脈慢速i.v.注射來投予單一劑量4 mg(~10 mg/kg)、10 mg(~25 mg/kg)、40 mg(~100 mg/kg)或100 mg(~250 mg/kg)的抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB。投予媒介物做為陰性對照。於投予後基線(- 24小時)、6小時、24小時、96小時、168小時及336小時時每治療從2隻大鼠取血。藉由ELISA來定量血清內的抗體。

【0913】藥物動力學分析的參數係衍生自非隔間模型：最大濃度($C_{最大}$)、AUC(0-336hr)、AUC(0-無限大)、半生期($t_{½}$)、廓清(CL)、穩態分佈體積(V_d)。

【0914】結果顯示於圖57A(10 mg/kg)、57B(25 mg/kg)、57C(100 mg/kg)及57D(250 mg/kg)內。

9.2 安全性免疫毒性

【0915】分析10D1F.FcA及10D1F.FcB之毒物學效應。

小鼠

【0916】6-8週大的雌性BALB/c小鼠(20-25 g)以腹膜內注射下列劑量之一的單一劑量10D1F.FcA及10D1F.FcB：200 ug(~10 mg/kg)、

500 ug(~25 mg/kg)、2 mg(~100 mg/kg)或5 mg(~250 mg/kg)或等體積的PBS。各治療注射3隻小鼠，4隻小鼠注射PBS對照。於注射後96小時獲得血液樣本且分析RBC指數(總RBC計數、血容比、血紅素、血小板計數、紅血球平均體積、平均血球血紅素、平均血球血紅素濃度)及WBC指數(總WBC計數、淋巴細胞計數、嗜中性球計數、單核球計數)。使用HM5血液分析器來進行分析。

【0917】結果顯示於圖58A、58B(RBC指數)及58C(WBC指數)內。抗-HER3抗體10D1F.FcA及10D1F.FcB對於RBC指數沒有效應，但是發現較高劑量(10D1F.FcA 250 mg/kg、10D1F.FcB 100 mg/kg、10D1F.FcB 250 mg/kg)對於WBC指數有效應。

【0918】亦分析注射後96小時之肝毒性、腎毒性及胰毒性。10D1F.FcA及10D1F.FcB對於丙胺酸轉胺酶、鹼性磷酸酶、白蛋白、總蛋白(肝指數；圖58D)、肌酸酐、血脲氮、葡萄糖或澱粉酶位準(腎及胰指數；圖58E)沒有效應。10D1F.FcA及10D1F.FcB對於鈉、鉀、鈣或磷酸鹽都沒有效應(圖58F)。

【0919】用10D1F.FcA或10D1F.FcB治療的小鼠在96小時後於重量、行為、皮膚狀況、口腔檢查、糞便及尿液檢查或眼睛檢查都沒有顯示出異常。用較高劑量：10D1F.FcA 250 mg/kg、10D1F.FcB 100 mg/kg、10D1F.FcB 250 mg/kg治療的小鼠觀察到約正常尺寸1.5倍擴大的脾臟(脾增大)。

【0920】BALB/c小鼠進行進一步研究以評估重複劑量500 μg(~25 mg/kg)10D1F.FcA或10D1F.FcB之毒物學效應。每週一次投予抗體總共四週。第一次投予後28天取血。觀察到任一抗體對於RBC、肝、腎、胰或電解質指數都沒有效應，沒有臨床異常的跡象且大體屍體解剖沒有偵測到差異。觀察到用10D1F.FcA或10D1F.FcB治療的小鼠之總

WBC計數、淋巴細胞計數及嗜中性球計數減少但是這不被認為是有毒的。

【0921】於另一研究中，以單一劑量10D1F.FcA或等體積的PBS(媒介物對照)投予BALB/c小鼠，且於96小時(媒介物)或336小時(10D1F.FcA)後分析。代表性結果顯示於圖69A至69C內。

大鼠

【0922】6-8週大的雌性史－道二氏大鼠(400-450 g)以腹膜內注射下列劑量之一的單一劑量10D1F.FcA或10D1F.FcB抗體：4 mg(~10 mg/kg)、10 mg(~25 mg/kg)、40 mg(~100 mg/kg)、100 mg(~ 250 mg/kg)。於-24小時、6小時、24小時、96小時、168小時及336小時取血。至多到注射後366小時對於RBC指數沒有效應、對於WBC指數沒有毒性效應，且對於肝、腎、胰或電解質指數都沒有效應。沒有臨床異常的跡象且大體屍體解剖沒有偵測到差異。

【0923】從大鼠投予250 mg/kg 10D1F.FcA獲得的代表結果顯示於圖至70A至70C內。

【0924】齧齒動物毒物學模式中沒有毒性訊號表示10D1及變異體優越的臨床安全性。

9.3 活體外治療癌症之功效分析

【0925】分析抗-HER3抗體10D1F.FcA於一些腫瘤模式活體外抑制腫瘤生長的能力：N87細胞(胃癌)、HCC95細胞(肺癌)、FaDu細胞(頭頸部癌)、SNU-16細胞(胃癌)、A549細胞(肺癌)、OvCAR8細胞(卵巢癌)、ACHN細胞(腎癌)及HT29細胞(結腸直腸癌)。10D1F.FcA之功效係與其他抗-HER3抗體塞里班土單抗(MM-121)及LJM-716，以及其他EGFR家族療法西妥昔單抗、曲妥珠單抗及帕妥珠單抗作比較。

【0926】用從1500 μg/ml開始加上9點稀釋的連續稀釋濃度的治療

抗體來治療細胞。於治療後3-5天使用CCK-8細胞增殖分析來測定細胞生存力。所示的細胞抑制百分比係相對於只用緩衝液(PBS)治療的細胞。資料點表示三次重複的平均。

【0927】結果顯示於圖59A至59D內。與其他HER3抗體(59A & 59B)及EGFR家族療法(59C & 59D)相比，抗-HER3抗體10D1F.FcA於多個腫瘤模式中展現出優異的活體外腫瘤抑制。

【0928】圖77A及77B顯示於IP投予25 mg/kg相關抗體給小鼠其等達到$C_{最大}$濃度，不同的抗-ErbB抗體抑制不同的癌細胞株之*活體外*增殖的能力。10D1F.FcA展現出抑制種類繁多不同的癌細胞類型生長優秀的能力。

9.4 活體內治療癌症之功效分析

【0929】評估抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB其等於活體內癌模式中對於腫瘤生長的效應。

9.4.1 A549模式

【0930】皮下插入腫瘤細胞至雌性NCr裸鼠右側。兩週一次投予抗體(25 mg/kg 10D1F.FcA、10D1F.FcB、西妥昔單抗、LJM-716或MM-121；每種治療n=6)或媒介物(n=8)歷時六週。

【0931】結果顯示於圖60內。抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB二者於肺癌A549模式中均展現出強大的功效。發現10D1F.FcB為特別有力的且使腫瘤退化。

9.4.2 FaDu模式

【0932】皮下插入腫瘤細胞及基質膠至雌性NCr裸鼠右側。一週一次投予抗體(10及25 mg/kg 10D1F.FcA及10D1F.FcB，或25 mg/kg西妥昔單抗、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、LJM-716或MM-121；每種治療n=6)或媒介物(n=6)歷時六週。

【0933】結果顯示於圖61內。發現抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA及10D1F.FcB二者於頭頸部癌FaDu模式中均會有效的預防腫瘤生長。

9.4.3 OvCar8模式

【0934】皮下插入腫瘤細胞及基質膠至雌性NCr裸鼠右側。一週一次投予抗體(10及25 mg/kg 10D1F.FcA，或25 mg/kg西妥昔單抗、LJM-716或MM-121；n=6)或媒介物(n=6)歷時六週。

【0935】結果顯示於圖62內。發現高劑量的抗-HER3抗體殖株10D1F.FcA會有效的降低腫瘤體積。

9.4.4 N87模式

【0936】皮下插入腫瘤細胞及基質膠至雌性NCr裸鼠右側。兩週一次投予抗體(25 mg/kg 10D1F.FcA，或50 mg/kg曲妥珠單抗、LJM-716或MM-121；每種治療n=6)或媒介物(n=6)歷時六週。

【0937】結果顯示於圖74內。發現抗-HER3抗體10D1F.FcA及於胃癌N87模式中會有效的預防腫瘤生長。

實施例10：BRAFV600E突變甲狀腺癌細胞株之增殖抑制分析

【0938】研究下列細胞株：

細胞株	癌症種類	突變
SW1736	未分化甲狀腺癌	BRAF V600E
BHT101	未分化甲狀腺癌	BRAF V600E
BCPAP	乳突性甲狀腺癌	BRAF V600E 及 p53 突變

【0939】藉由流動式細胞測量術來研究細胞之EGFR家族成員的表面表現。簡言之，以20 μg/ml的10D1F.FcA、西妥昔單抗或曲妥珠單抗於4℃孵育300,000個細胞歷時1小時。使用10 μg/ml之Alexafluor 488-複合的抗-人類抗體作為二級抗體(於4℃下40分鐘)。

【0940】結果顯示於圖66A至66C內。SW1736、BHT101及BCPAP細胞顯示出有表現EGFR、HER2及HER3。

【0941】本發明人研究不同的HER3-結合抗體抑制帶有V600E BRAF突變之不同的甲狀腺癌細胞株於活體外增殖的能力。

【0942】簡言之，以1.5 x 10^5個細胞/孔的密度播種不同細胞株的細胞，以及隔天用從1000 μg/ml開始加上10點連續稀釋的10D1F.FcA、塞里班土單抗、LJM-716、帕妥珠單抗或同型對照抗體予以治療。於3天後，使用CCK-8細胞增殖分析來測定增殖。增殖之抑制百分比係相對於用等體積的PBS而非抗體來治療的細胞所計算出。

【0943】結果顯示於圖67A至67C內。發現10D1F.FcA於抑制帶有BRAF V600E突變之細胞株增殖方面比所分析的任何其他抗-HER3抗體更為有效。

【0944】於另外的實驗中，研究10D1F.FcA及維羅非尼之組合抑制帶有V600E BRAF突變之不同的甲狀腺癌細胞株活體外增殖的能力。

【0945】以1.5 x 10^5個細胞/孔的密度播種細胞，以及隔天於200 nM維羅非尼存在或不存在下，用從1000 μg/ml開始加上10點連續稀釋的10D1F.FcA或同型對照抗體予以治療。於3天後，使用CCK-8細胞增殖分析來測定增殖。增殖之抑制百分比係相對於用等體積的PBS而非抗體來治療的細胞所計算出。

【0946】結果顯示於圖68A至68C內。發現10D1F.FcA會提升維羅非尼抑制易受維羅非尼影響的SW1736及BHT101細胞增殖的能力。亦發現10D1F.FcA是抗維羅非尼的BCPAP細胞強大的增殖抑制劑。

實施例11：活體內抑制HER3-媒介的訊息傳導之分析

【0947】本發明人研究10D1F.FcA抑制活體內HER3-媒介的訊息傳導之能力。

【0948】皮下導入1 x10^6個FaDu或OvCar8細胞至NCr裸鼠內，來建立異位的異種移植腫瘤。

【0949】一旦腫瘤體積已經達到超過100mm^3時，以兩週一次腹膜內注射劑量25 mg/kg之10D1F.FcA或等體積的媒介物(對照)來治療小鼠。於4週之後，收穫腫瘤。從腫瘤製備蛋白萃取物且經由布拉德福分析來定量，50 μg樣本係藉由SDS-PAGE予以分級，且使用抗體藉由西方墨點法來分析俾以判定HER3及AKT之活體內磷酸化，如實施例4.3中所述。

【0950】結果顯示於圖71內。發現10D1F.FcA會抑制活體內腫瘤細胞的HER3及AKT之磷酸化。

實施例12：抗-HER3抗體之內化分析

【0951】本發明人研究表現HER3的細胞之抗-HER3抗體之內化。

【0952】簡言之，經工程處理表現HER3的100,000個HEK293細胞、HCC95、N87或OVCAR8細胞予以播種於96孔組織培養平盤的孔內且在37℃於5% CO_2下培養過夜。繼而用120 nM的10D1F.FcA、LJM-716、塞里班土單抗或曲妥珠單抗，及360 nM的pHrodo iFL Green試劑來治療細胞，且在37℃於5%CO_2下孵育。各孔的4個不同的視野中培養的細胞每30分鐘成像歷時24小時。在24小時定量各視野的FITC道中最大訊號強度。

【0953】結果顯示於圖72內。OvCar8細胞觀察到LJM-716及塞里班土單抗適度至中等的內化，而N87細胞觀察到曲妥珠單抗適度的內化。

【0954】HCC95、N87或OVCAR8細胞未觀察到10D1F.FcA顯著的內化。

【0955】如預期，過度表現HER3的HEK293細胞觀察到

10D1F.FcA、LJM-716及塞里班土單抗顯著的內化。

【0956】於另外的實驗中，藉由流動式細胞測量術來研究抗體內化。

【0957】N87細胞以50,000個細胞/孔的密度播種於96孔組織培養平盤的孔內，且允許黏著過夜(37℃，5% CO_2)。混合10D1F.FcA或曲妥珠單抗及標記試劑，且添加經標記的複合物給細胞。於0分鐘、10分鐘、30分鐘、1小時、2小時及4.5小時時間點收穫樣本，其係藉由抽吸細胞培養基，用PBS清洗且用消化酶(accutase)處理。中和消化酶活性，以及使細胞再懸浮在FACs緩衝液中且藉由流式細胞測量術分析。

【0958】結果顯示於圖73A及73B內。細胞展現出10D1F.FcA最小的內化。相比之下，觀察到抗-HER2抗體曲妥珠單抗實質的內化。

實施例13：HER3-結合抗體於免疫組織化學之用途

【0959】評估呈mIgG2a格式之抗-HER3抗體10D1F其要使用於免疫組織化學用於偵測人類HER3蛋白的能力。

【0960】使用Bond試劑(Leica Biosystems)來執行切片加工。獲得市售的冷凍組織切片陣列。載玻片於乾燥器內乾燥10 min然後接受下列處理，伴隨於步驟之間水清洗及/或TBS-T沖洗：(i)藉由室溫下以100%丙酮處理10 min以進行固定；(ii)藉由室溫下用3% (v/v) H_2O_2處理15 min以進行內生的過氧化酶封阻；(iii)藉由室溫下用10%山羊血清處理30 min以進行封阻，(iv)於4℃用1:250稀釋的10D1F-mIgG2a之6.2 mg/ml溶液孵育過夜，(v)於室溫下用HRP-聚合物複合的山羊抗小鼠抗體孵育30 min，以及(vi)於室溫下用Bond Mixed DAB Refine顯影5 min，接著用去離子水沖洗及1x Bond Wash來停止反應。

【0961】繼而使載玻片再水合、以合成封固劑封固且以高解析度掃描。

【0962】結果顯示於圖75A及75B內。10D1F優先染色惡性人類組織切片，與正常組織的交叉反應性很低。

【0963】於另外的實驗中，於冷PBS內收穫A549異種移植腫瘤，包埋於OCT冷凍包埋液內、於乾冰內冷凍且儲存於-80℃。使用低溫恆溫器來獲得10 μm切片。

【0964】載玻片於乾燥器內乾燥10分鐘然後接受下列處理，伴隨於步驟之間水清洗及/或TBS-T沖洗：(i)藉由室溫下以100%丙酮處理10分鐘以進行固定；(ii)藉由室溫下用3% (v/v) H_2O_2處理15分鐘以進行內生的過氧化酶封阻；(iii)藉由室溫下用10%山羊血清處理30分鐘以進行封阻，(iv)於4℃用1:50稀釋的10D1F.FcA之8.8 mg/ml溶液，或用1:200稀釋的Sino Biological兔抗-HER3(商品目錄號10201-T24)孵育過夜，(v)於室溫下用Invitrogen F(ab')2-山羊抗-人類IgG (H+L) HRP (A24470) (1:500)，或HRP-聚合物複合的山羊抗兔抗體孵育30分鐘，以及(vi)於室溫下用Bond Mixed DAB Refine顯影5 min，接著用去離子水沖洗及1x Bond Wash來停止反應。

【0965】切片繼而用蘇木素複染、再水合、以合成封固劑封固且以高解析度掃描。

【0966】結果顯示於圖76內。10D1F.FcA展現出A549腫瘤異種移植冷凍切片之特定膜及細胞質染色。

實施例14：HER3-結合抗體於包含*CLU-NRG1*融合之卵巢癌的患者衍生異種移植模式的療效

【0967】本發明人等研究了10D1F於包含*CLU-NRG1*融合之卵巢癌的患者衍生異種移植模式的療效。

【0968】大約5-7週大的雌性BALB/c裸鼠係安置於無特定病原條件下且遵照機構動物護理和使用委員會(IACUC)的指導方針來對待。

【0969】藉由於小鼠右側皮下接種四個稱為OV6308(Crown Bioscience Inc.)之患者衍生異種移植的小丸，建立包含*CLU-NRG1*融合之卵巢癌的模型。OV6308是衍生自51歲女性患者之卵巢高度分化漿液狀腺癌，並包含*CLU-NRG1*基因融合。

【0970】一週使用數位卡尺測量3次並用式[L x W2/2]來計算腫瘤體積。一旦對照組腫瘤長度測得>1.5 cm時便認為已經達到研究終點。

【0971】兩週一次以腹膜內注射投予小鼠(i) 25 mg/kg之10D1F.FcA(即實施例2.2之[16])、或(ii) 25 mg/kg之hIgG1同型對照抗體(各治療組n = 10)。

【0972】結果顯示於圖79內。發現以10D1F.FcA治療極為有力，相對於同型對照治療組，其抑制腫瘤生長達111%。

序列表

<110> 新加坡商蜂鳥生物科技控股私人有限公司(HUMMINGBIRD BIOSCIENCE HOLDINGS PTE. LTD.)

<120> 使用HER3抗原結合分子的癌症之治療及預防

<140> TW 109131184
<141> 2020-09-10

<150> GB 1913079.8
<151> 2019-09-11

<160> 240

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 1342
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1               5                  10                  15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
            20                  25                  30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
        35                  40                  45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
    50                  55                  60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65                  70                  75                  80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
                85                  90                  95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
            100                 105                 110
```

```
Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
        115                 120                 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
    130                 135                 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
145                 150                 155                 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
                165                 170                 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
            180                 185                 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
        195                 200                 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
    210                 215                 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
225                 230                 235                 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
                245                 250                 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
            260                 265                 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
        275                 280                 285

Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
    290                 295                 300
```

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
305 310 315 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser
325 330 335

Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val
340 345 350

Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu
355 360 365

Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu
370 375 380

Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln
385 390 395 400

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr
405 410 415

Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
420 425 430

Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
435 440 445

Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
450 455 460

His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu
465 470 475 480

Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu
485 490 495

Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro
500 505 510

Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val
515 520 525

Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala
530 535 540

His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu
545 550 555 560

Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys
565 570 575

Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
580 585 590

Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn
595 600 605

Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
610 615 620

Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
625 630 635 640

His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
645 650 655

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
785 790 795 800

Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
805 810 815

Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
820 825 830

Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
835 840 845

Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
850 855 860

Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
865 870 875 880

Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
885 890 895

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
900 905 910

Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu
915 920 925

Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met
930 935 940

Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu
945 950 955 960

Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu
965 970 975

Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro
980 985 990

His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu
995 1000 1005

Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala
1010 1015 1020

Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu
1025 1030 1035

Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly
1040 1045 1050

Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu
1055 1060 1065

Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser
1070 1075 1080

Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu
1085 1090 1095

Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser
1100 1105 1110

Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly
1115 1120 1125

Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val
1130 1135 1140

Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
1145 1150 1155

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg
1160 1165 1170

Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr
1175 1180 1185

Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
1190 1195 1200

Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu
1205 1210 1215

Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala
1220 1225 1230

Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile
1235 1240 1245

Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met
1250 1255 1260

Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala
1265 1270 1275

Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg
1280 1285 1290

Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala
1295 1300 1305

Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe
1310 1315 1320

Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn
1325 1330 1335

Ala Gln Arg Thr
1340

<210> 2
<211> 183
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp

100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Gly Gln Phe Pro
130 135 140

Met Val Pro Ser Gly Leu Thr Pro Gln Pro Ala Gln Asp Trp Tyr Leu
145 150 155 160

Leu Asp Asp Asp Pro Arg Leu Leu Thr Leu Ser Ala Ser Ser Lys Val
165 170 175

Pro Val Thr Leu Ala Ala Val
180

<210> 3
<211> 331
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
1 5 10 15

Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
20 25 30

Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
35 40 45

Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
50 55 60

Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
65 70 75 80

Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
85 90 95

Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
100 105 110

Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
115 120 125

His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
130 135 140

Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr
145 150 155 160

Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val
165 170 175

Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly
180 185 190

Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr
195 200 205

Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn
210 215 220

Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp
225 230 235 240

Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val
245 250 255

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
260 265 270

Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala
275 280 285

```
Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala
    290                 295                 300

Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys
305                 310                 315                 320

Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Phe
                325                 330
```

<210> 4
<211> 1283
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

```
Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser
1               5                   10                  15

Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met
            20                  25                  30

Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly
        35                  40                  45

Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr
    50                  55                  60

Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu
                85                  90                  95

Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp
            100                 105                 110

Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His
```

115 120 125

Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln
130 135 140

Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe
145 150 155 160

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys
165 170 175

Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp
180 185 190

Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys
195 200 205

Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly
210 215 220

Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr
225 230 235 240

Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn
245 250 255

Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys
260 265 270

Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn
275 280 285

Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe
290 295 300

Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu
305 310 315 320

Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly
325 330 335

Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val
340 345 350

Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly
355 360 365

Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe
370 375 380

Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn
385 390 395 400

Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg
405 410 415

Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg
420 425 430

Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly
435 440 445

Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr
450 455 460

Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu
465 470 475 480

Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu
485 490 495

Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp
500 505 510

Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser

515 520 525

Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr
530 535 540

Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln
545 550 555 560

Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val
565 570 575

Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly
580 585 590

Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg
595 600 605

Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg
610 615 620

Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val
625 630 635 640

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu
645 650 655

Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu
660 665 670

Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys
675 680 685

Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile
690 695 700

Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro
705 710 715 720

Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu
725 730 735

Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu
740 745 750

Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu
755 760 765

His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys
770 775 780

Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu
785 790 795 800

Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile
805 810 815

Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln
820 825 830

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe
835 840 845

Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu
850 855 860

Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp
865 870 875 880

Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg
885 890 895

Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp
900 905 910

Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala

915 920 925

Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val
930 935 940

Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu
945 950 955 960

Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val
965 970 975

Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser
980 985 990

Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln
995 1000 1005

Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val
1010 1015 1020

Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser
1025 1030 1035

Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val
1040 1045 1050

Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg
1055 1060 1065

Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro
1070 1075 1080

Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn
1085 1090 1095

Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser
1100 1105 1110

Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly
1115 1120 1125

Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg
1130 1135 1140

Arg Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu
1145 1150 1155

Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser
1160 1165 1170

Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro
1175 1180 1185

Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr
1190 1195 1200

Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala
1205 1210 1215

Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met
1220 1225 1230

Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr
1235 1240 1245

Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala
1250 1255 1260

Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala
1265 1270 1275

Asn Ala Gln Arg Thr
1280

<210> 5

<211> 699
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

```
Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu
1               5                  10                  15

Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg
            20                  25                  30

Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp
        35                  40                  45

Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr
    50                  55                  60

Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val
65                  70                  75                  80

His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val
                85                  90                  95

Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala
            100                 105                 110

Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile
        115                 120                 125

Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr
    130                 135                 140

Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg
145                 150                 155                 160

Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala
                165                 170                 175
```

```
Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu
            180                 185                 190

Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala
        195                 200                 205

Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu
    210                 215                 220

Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile
225                 230                 235                 240

His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val
                245                 250                 255

Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu
            260                 265                 270

Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala
        275                 280                 285

Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys
    290                 295                 300

Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn
305                 310                 315                 320

Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys
                325                 330                 335

Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu
            340                 345                 350

Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu
        355                 360                 365

Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu
    370                 375                 380
```

Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly
385 390 395 400

Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln
405 410 415

Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser
420 425 430

Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys
435 440 445

Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu
450 455 460

Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser
465 470 475 480

Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu
485 490 495

Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp
500 505 510

Val Asn Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser
515 520 525

Ser Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly
530 535 540

Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg
545 550 555 560

Arg Arg His Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu
565 570 575

Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu
580 585 590

Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr
595 600 605

Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg
610 615 620

Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro
625 630 635 640

Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly
645 650 655

His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser
660 665 670

Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser
675 680 685

Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
690 695

<210> 6
<211> 1323
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

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

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

```
Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
    50                  55                  60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65                  70                  75                  80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
                85                  90                  95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
            100                 105                 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
        115                 120                 125

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
    130                 135                 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
                165                 170                 175

Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
            180                 185                 190

Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
        195                 200                 205

His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
    210                 215                 220

Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225                 230                 235                 240

Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
```

245 250 255

Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
260 265 270

His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
275 280 285

Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
290 295 300

Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305 310 315 320

Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
325 330 335

Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
340 345 350

Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
355 360 365

Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
370 375 380

Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385 390 395 400

Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
405 410 415

Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
420 425 430

Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
435 440 445

```
Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
    450                 455                 460

Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465                 470                 475                 480

Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
                485                 490                 495

Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
            500                 505                 510

His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
        515                 520                 525

Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
    530                 535                 540

Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545                 550                 555                 560

Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
                565                 570                 575

Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
            580                 585                 590

Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
        595                 600                 605

Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr
    610                 615                 620

Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu
625                 630                 635                 640

Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg
```

645 650 655

Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp
660 665 670

Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr
675 680 685

Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val
690 695 700

His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val
705 710 715 720

Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala
725 730 735

Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile
740 745 750

Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr
755 760 765

Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg
770 775 780

Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala
785 790 795 800

Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu
805 810 815

Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala
820 825 830

Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu
835 840 845

Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile
850 855 860

His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val
865 870 875 880

Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu
885 890 895

Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala
900 905 910

Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys
915 920 925

Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn
930 935 940

Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys
945 950 955 960

Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu
965 970 975

Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu
980 985 990

Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu
995 1000 1005

Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg
1010 1015 1020

Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met
1025 1030 1035

Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser

1040 1045 1050

Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met
1055 1060 1065

Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr
1070 1075 1080

Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser Met Cys Arg Ser
1085 1090 1095

Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly Asp Ser Ala Tyr
1100 1105 1110

His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr Pro Leu Ser
1115 1120 1125

Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val Met Pro
1130 1135 1140

Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr Leu
1145 1150 1155

Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp
1160 1165 1170

Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser
1175 1180 1185

Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr
1190 1195 1200

Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser
1205 1210 1215

Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala
1220 1225 1230

Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg
1235 1240 1245

Asp Gly Gly Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys
1250 1255 1260

Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly
1265 1270 1275

Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr
1280 1285 1290

Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp
1295 1300 1305

Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
1310 1315 1320

<210> 7
<211> 164
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
100 105 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Gly Gln Phe Pro Met Val Pro
115 120 125

Ser Gly Leu Thr Pro Gln Pro Ala Gln Asp Trp Tyr Leu Leu Asp Asp
130 135 140

Asp Pro Arg Leu Leu Thr Leu Ser Ala Ser Ser Lys Val Pro Val Thr
145 150 155 160

Leu Ala Ala Val

<210> 8
<211> 312
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

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

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu

65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
100 105 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
115 120 125

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
130 135 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145 150 155 160

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
165 170 175

Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
180 185 190

Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
195 200 205

His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
210 215 220

Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225 230 235 240

Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
245 250 255

Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
260 265 270

His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
275 280 285

Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
290 295 300

Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Phe
305 310

<210> 9
<211> 624
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

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

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
100 105 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
115 120 125

```
Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
    130                 135                 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145                 150                 155                 160

Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
                165                 170                 175

Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
            180                 185                 190

Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
        195                 200                 205

His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
    210                 215                 220

Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225                 230                 235                 240

Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
                245                 250                 255

Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
            260                 265                 270

His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
        275                 280                 285

Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
    290                 295                 300

Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320
```

```
Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
                325                 330                 335

Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
            340                 345                 350

Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
        355                 360                 365

Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
    370                 375                 380

Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385                 390                 395                 400

Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
                405                 410                 415

Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
            420                 425                 430

Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
        435                 440                 445

Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
    450                 455                 460

Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465                 470                 475                 480

Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
                485                 490                 495

Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
            500                 505                 510

His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
        515                 520                 525
```

```
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
    530                 535                 540

Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545                 550                 555                 560

Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
                565                 570                 575

Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
            580                 585                 590

Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
        595                 600                 605

Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr
    610                 615                 620
```

<210> 10
<211> 21
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

```
Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu
1               5                   10                  15

Gly Gly Thr Phe Leu
            20
```

<210> 11
<211> 678
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

```
Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr
1               5                   10                  15
```

```
Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala
            20                  25                  30

Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu
        35                  40                  45

Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp
    50                  55                  60

Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile
65                  70                  75                  80

Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met
                85                  90                  95

Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly
            100                 105                 110

Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu
        115                 120                 125

Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro
    130                 135                 140

Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr
145                 150                 155                 160

Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val
                165                 170                 175

Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala
            180                 185                 190

Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys
        195                 200                 205
```

Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr
210 215 220

Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu
225 230 235 240

Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val
245 250 255

Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys
260 265 270

Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu
275 280 285

Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met
290 295 300

Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro
305 310 315 320

Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu
325 330 335

Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu
340 345 350

Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser
355 360 365

Leu Pro Val Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu
370 375 380

Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu
385 390 395 400

Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg
405 410 415

Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser
420 425 430

Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val
435 440 445

Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly
450 455 460

Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val Thr
465 470 475 480

Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly Tyr Val
485 490 495

Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu Gly Thr
500 505 510

Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu Glu Asp
515 520 525

Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His Ser Pro
530 535 540

Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr
545 550 555 560

Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser
565 570 575

Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro
580 585 590

Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly Gly Pro
595 600 605

Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly
610 615 620

Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His
625 630 635 640

Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp
645 650 655

Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys
660 665 670

Ala Asn Ala Gln Arg Thr
675

<210> 12
<211> 44
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr
1 5 10 15

Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala
20 25 30

Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu
35 40

<210> 13
<211> 258
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His
1 5 10 15

```
Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys
            20                  25                  30

Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val
        35                  40                  45

Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val
    50                  55                  60

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

Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly
                85                  90                  95

Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys
            100                 105                 110

Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala
        115                 120                 125

Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp
    130                 135                 140

Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr
145                 150                 155                 160

Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His
                165                 170                 175

Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr
            180                 185                 190

Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg
        195                 200                 205

Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln
    210                 215                 220
```

Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp
225 230 235 240

Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu
245 250 255

Phe Thr

<210> 14
<211> 376
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser
1 5 10 15

Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys
20 25 30

Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp
35 40 45

Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala
50 55 60

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

Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu
85 90 95

Gly Glu Ser Cys Gln Glu Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys
100 105 110

Pro Arg Pro Val Ser Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser

115 120 125

Glu Ser Ser Glu Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu
130 135 140

Lys Val Ser Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro
145 150 155 160

Arg Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro
165 170 175

Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly
180 185 190

Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser Arg Glu
195 200 205

Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly Thr Glu Glu
210 215 220

Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Arg Arg Arg His
225 230 235 240

Ser Pro Pro His Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu Glu Glu Leu Gly Tyr
245 250 255

Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser Ala Ser Leu Gly Ser Thr
260 265 270

Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro Ile Met Pro Thr Ala Gly Thr
275 280 285

Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr Met Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly
290 295 300

Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu
305 310 315 320

Gln Gly Tyr Glu Glu Met Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala
325 330 335

Pro His Val His Tyr Ala Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala
340 345 350

Thr Asp Ser Ala Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe
355 360 365

Pro Lys Ala Asn Ala Gln Arg Thr
370 375

<210> 15
<211> 164
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

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

Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
20 25 30

Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
35 40 45

Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
50 55 60

Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65 70 75 80

Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
85 90 95

Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
100 105 110

Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
115 120 125

Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
130 135 140

Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145 150 155 160

Gly Arg Ser Cys

<210> 16
<211> 146
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser
1 5 10 15

Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn
20 25 30

Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys
35 40 45

Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg
50 55 60

His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu
65 70 75 80

Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys
85 90 95

Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val

100 105 110

Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu
115 120 125

Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys
130 135 140

Pro Lys
145

<210> 17
<211> 166
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser
1 5 10 15

Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu
20 25 30

Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro
35 40 45

Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile
50 55 60

Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe
65 70 75 80

Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn
85 90 95

Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu
100 105 110

Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser
115 120 125

Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val
130 135 140

Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro
145 150 155 160

Arg Arg Asp Cys Val Ala
165

<210> 18
<211> 148
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly
1 5 10 15

Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly
20 25 30

Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe
35 40 45

Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met
50 55 60

Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln
65 70 75 80

Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His
85 90 95

Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln
100 105 110

Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly
115 120 125

Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys
130 135 140

Thr His Leu Thr
145

<210> 19
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro
1 5 10 15

His

<210> 20
<211> 1283
<212> PRT
<213> 恆河獼猴

<400> 20

Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser
1 5 10 15

Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met
20 25 30

Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly
35 40 45

Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr
50 55 60

```
Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu
                85                  90                  95

Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp Lys Asp Ile Val Arg Asp Gln Asp
            100                 105                 110

Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Leu Cys His
        115                 120                 125

Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp Gly Pro Gly Pro Glu Asp Cys Gln
    130                 135                 140

Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe
145                 150                 155                 160

Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys
                165                 170                 175

Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp
            180                 185                 190

Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys
        195                 200                 205

Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly
    210                 215                 220

Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr
225                 230                 235                 240

Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn
                245                 250                 255

Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys
```

260 265 270

Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn
275 280 285

Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe
290 295 300

Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu
305 310 315 320

Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly
325 330 335

Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro Pro His Met Tyr Asn Phe Ser Val
340 345 350

Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly
355 360 365

Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe
370 375 380

Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn
385 390 395 400

Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg
405 410 415

Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg
420 425 430

Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly
435 440 445

Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr
450 455 460

Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu
465 470 475 480

Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu
485 490 495

Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp
500 505 510

Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser
515 520 525

Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr
530 535 540

Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln
545 550 555 560

Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val
565 570 575

Leu Ile Gly Lys Thr His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly
580 585 590

Leu Val Val Ile Phe Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg
595 600 605

Gly Arg Arg Ile Gln Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg
610 615 620

Gly Glu Ser Ile Glu Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val
625 630 635 640

Leu Ala Arg Ile Phe Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu
645 650 655

Gly Ser Gly Val Phe Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu

660 665 670

Gly Glu Ser Ile Lys Ile Pro Val Cys Ile Lys Ile Ile Glu Asp Lys
675 680 685

Ser Gly Arg Gln Ser Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile
690 695 700

Gly Ser Leu Asp His Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro
705 710 715 720

Gly Ser Ser Leu Gln Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu
725 730 735

Leu Asp His Val Arg Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu
740 745 750

Leu Asn Trp Gly Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu
755 760 765

His Gly Met Val His Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys
770 775 780

Ser Pro Ser Gln Val Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu
785 790 795 800

Pro Pro Asp Asp Lys Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile
805 810 815

Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln
820 825 830

Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe
835 840 845

Gly Ala Glu Pro Tyr Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu
850 855 860

```
Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp
865                 870                 875                 880

Val Tyr Met Val Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg
                885                 890                 895

Pro Thr Phe Lys Glu Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp
            900                 905                 910

Pro Pro Arg Tyr Leu Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala
        915                 920                 925

Pro Gly Pro Glu Pro His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val
    930                 935                 940

Glu Leu Glu Pro Glu Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu
945                 950                 955                 960

Asp Asn Leu Ala Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val
                965                 970                 975

Gly Thr Leu Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser
            980                 985                 990

Ser Gly Tyr Met Pro Met Asn Gln  Gly Asn Leu Gly Glu  Ala Phe Gln
        995                 1000                1005

Glu Ser  Ala Val Ser Gly Ser  Ser Glu Trp Cys Pro  Arg Pro Val
    1010                1015                1020

Ser Leu  His Pro Met Pro Arg  Gly Cys Leu Ala Ser  Glu Ser Ser
    1025                1030                1035

Glu Gly  His Val Thr Gly Ser  Glu Ala Glu Leu Gln  Glu Lys Val
    1040                1045                1050

Ser Thr  Cys Arg Ser Arg Ser  Arg Ser Arg Ser Pro  Arg Pro Arg
```

1055 1060 1065

Gly Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro
1070 1075 1080

Val Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn
1085 1090 1095

Gly Tyr Val Met Pro Asp Thr His Leu Lys Gly Thr Pro Ser Ser
1100 1105 1110

Arg Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val Gly Leu Ser Ser Val Leu Gly
1115 1120 1125

Thr Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Tyr Met Asn Arg
1130 1135 1140

Arg Arg Arg His Ser Pro Pro Arg Pro Pro Arg Pro Ser Ser Leu
1145 1150 1155

Glu Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met Asp Val Gly Ser Asp Leu Ser
1160 1165 1170

Ala Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser Cys Pro Leu His Pro Val Pro
1175 1180 1185

Val Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr Pro Asp Glu Asp Tyr Glu Tyr
1190 1195 1200

Met Asn Arg Gln Arg Gly Gly Ser Gly Pro Gly Gly Asp Tyr Ala
1205 1210 1215

Ala Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser Glu Gln Gly Tyr Glu Glu Met
1220 1225 1230

Arg Ala Phe Gln Gly Pro Gly His Gln Ala Pro His Val His Tyr
1235 1240 1245

Ala His Leu Lys Thr Leu Arg Ser Leu Glu Ala Thr Asp Ser Ala
1250 1255 1260

Phe Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His Ser Arg Leu Phe Pro Lys Ala
1265 1270 1275

Asn Ala Gln Arg Thr
1280

<210> 21
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗-HER3抗體殖株10A6辨識之表位

<400> 21

Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn Pro His
1 5 10

<210> 22
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗-HER3抗體殖株4-35-B2及4-35-B4辨識之表位

<400> 22

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe
1 5 10

<210> 23
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗-HER3抗體殖株4-35-B2、4-35-B4及10A6辨識之表位之複合序列

<400> 23

Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu
1 5 10 15

Glu Pro Asn Pro His
20

<210> 24
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1重鏈可變異區域

<400> 24

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 25
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75重鏈可變異區域

<400> 25

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76重鏈可變異區域

<400> 26

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 27
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77重鏈可變異區域

<400> 27

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 28
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1重鏈可變異區域

<400> 28

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v2重鏈可變異區域

<400> 29

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_11B重鏈可變異區域

<400> 30

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 31
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1重鏈可變異區域

<400> 31

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

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

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

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v2重鏈可變異區域

<400> 32

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 33
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o1重鏈可變異區域

<400> 33

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o2重鏈可變異區域

<400> 34

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87重鏈可變異區域

<400> 35

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89重鏈可變異區域

<400> 36

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 37
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90重鏈可變異區域

<400> 37

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91重鏈可變異區域

<400> 38

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c92重鏈可變異區域

<400> 39

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

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c93重鏈可變異區域

<400> 40

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1,10D1_c75,0D1_c76,0D1_c77,10D1_c78v1,10D1_c78v2,10D1_11B,10D1_c85v1,10D1_c85v2,10D1_c85o1,0D1_c85o2,10D1_c87, 10D1_c89, 0D1_c90,10D1_c92, 10D1_c93重鏈CDR1

<400> 41

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 42
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91重鏈CDR1

<220>
<221> 其他特徵

<222> (3)..(3)
<223> X = S或Y

<400> 42

Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致重鏈CDR1

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> X = S或Y

<400> 43

Gly Tyr Xaa Ile Thr Ser Gly Tyr Ser
1 5

<210> 44
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1,10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1,10D1_c78v2,
10D1_11B, 10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93重鏈CDR2

<400> 44

Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c85v1,10D1_c85v2,10D1_c85o1,10D1_c85o2,
10D1_c89,10D1_c90,10D1_c91重鏈CDR2

<400> 45

Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致重鏈CDR2

<220>
<221> 其他特徵
<222> (2)..(2)
<223> X = H或R

<400> 46

Ile Xaa Tyr Ser Gly Gly Thr
1 5

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1,10D1_c75,10D1_c76,10D1_c77,10D1_c78v1,10D1_c78v2,10D1_11B,10
D1_c85v1,10D1_c85v2,10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93重鏈CDR3

<400> 47

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 48
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c89, 10D1_c90,10D1_c91重鏈CDR3

<400> 48

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 49
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o1重鏈CDR3

<400> 49

Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 50
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o2重鏈CDR3

<400> 50

Ala Arg Gly Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 51
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致重鏈CDR3

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> X = M, E或G

<220>
<221> 其他特徵
<222> (8)..(8)
<223> X = R或W

<400> 51

Ala Arg Xaa Thr Thr Ala Pro Xaa Tyr Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 52
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2,10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2,10D1_c87, 10D1_c92, 10D1_c93 重鏈FR1

<400> 52

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Thr
20 25

<210> 53
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 110D1_c89, 10D1_c91重鏈FR1

<400> 53

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 54

<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90重鏈FR1

<400> 54

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

Thr Leu Phe Leu Thr Cys Thr Val Ser
20 25

<210> 55
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1重鏈FR1

<400> 55

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr
20 25

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c85v1, 10D1_c87,
10D1_c92, 10D1_c93重鏈FR2

<400> 56

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

Ser

<210> 57
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v2, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2重鏈FR2

<400> 57

Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1重鏈FR2

<400> 58

Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 59
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91重鏈FR2

<400> 59

Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 60
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_11B重鏈FR2

<400> 60

Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 61
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75, 10D1_c92重鏈FR3

<400> 61

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 62
<211> 38

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2重鏈FR3

<400> 62

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 63
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_11B重鏈FR3

<400> 63

Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 64
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1,10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2重鏈FR3

<400> 64

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 65
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87, 10D1_c93重鏈FR3

<400> 65

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Arg Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 66
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89重鏈FR3

<400> 66

Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr
1 5 10 15

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 67
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90重鏈FR3

<400> 67

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 68
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91重鏈FR3

<400> 68

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

Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 69
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1重鏈FR3

<400> 69

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

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
35

<210> 70
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75,10D1_c76,10D1_c77,10D1_c78v1,10D1_c78v2,10D1_11B,10D1_c85v1,10D1_c85v2,10D1_c85o1,10D1_c85o2,10D1_c87,10D1_c92, 10D1_c93重鏈FR4

<400> 70

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89, 10D1_c90重鏈FR4

<400> 71

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 72
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91重鏈FR4

<400> 72

Trp Gly Gln Gly Thr Ala Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 73
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1, 4-35-B4, 10A6重鏈FR4

<400> 73

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈可變異區域

<400> 74

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75輕鏈可變異區域

<400> 75

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

Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe 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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76輕鏈可變異區域

<400> 76

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 77
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77輕鏈可變異區域

<400> 77

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Pro Asn
20 25 30

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

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

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

<210> 78
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B輕鏈可變異區域

<400> 78

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 79
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1, 10D1_c85v2輕鏈可變異區域

<400> 79

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o1輕鏈可變異區域

<400> 80

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 81
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o2輕鏈可變異區域

<400> 81

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 82
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87輕鏈可變異區域

<400> 82

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 83
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89輕鏈可變異區域

<400> 83

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr 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 Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90輕鏈可變異區域

<400> 84

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

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 85
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91輕鏈可變異區域

<400> 85

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr 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 Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c92輕鏈可變異區域

<400> 86

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

Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe 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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 87
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c93輕鏈可變異區域

<400> 87

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

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

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1,10D1_c75,10D1_c78v1,10D1_c78v2,10D1_11B,10D1_c85v1,10D1_c85v2,10D1_c85o1,10D1_c85o2,10D1_c87,10D1_c89,10D1_c90,10D1_c91,10D1_c92,10D1_c93輕鏈CDR1

<400> 88

Gln Ile Val Gly Ser Asn
1 5

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76輕鏈CDR1

<400> 89

Gln Ile Val Gly Tyr Asn
1 5

<210> 90
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c77輕鏈CDR1

<400> 90

Gln Ile Val Gly Pro Asn
1 5

<210> 91
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致輕鏈CDR1

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> X = S, Y或P

<400> 91

Gln Ile Val Gly Xaa Asn
1 5

<210> 92
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1,10D1_c75,10D1_c76,10D1_c77,10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90,10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93 light chain CDR2

<400> 92

Ser Ala Ser
1

<210> 93
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c85v1,10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2輕鏈CDR2

<400> 93

Ser Ala Arg
1

<210> 94
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致輕鏈CDR2

<220>
<221> 其他特徵
<222> (3)..(3)
<223> X = S或R

<400> 94

Ser Ala Xaa
1

<210> 95
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1, 10D1_c75, 10D1_c76, 0D1_c78v1, 10D1_c78v2, 0D1_11B,
10D1_c85v1,10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 0D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89,
10D1_c91, 10D1_c93輕鏈CDR3

<400> 95

Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu Thr
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c77輕鏈CDR3

<400> 96

Gln Gln Tyr Ser Thr His Pro Leu Thr
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90輕鏈CDR3

<400> 97

Gln Gln Tyr Thr Thr His Pro Leu Thr
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c92輕鏈CDR3

<400> 98

Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu Thr
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1衍生一致輕鏈CDR3

<220>
<221> 其他特徵
<222> (4)..(4)
<223> X = S, T或F

<220>
<221> 其他特徵
<222> (5)..(5)
<223> X = S或T

<400> 99

Gln Gln Tyr Xaa Xaa His Pro Leu Thr
1 5

<210> 100
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75,10D1_c92輕鏈FR1

<400> 100

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

Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 101
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76輕鏈FR1

<400> 101

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 102
<211> 26
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77輕鏈FR1

<400> 102

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 103
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1, 10D1_c78v2,10D1_11B,10D1_c85v1, 10D1_c85v2,
10D1_c85o1,10D1_c85o2,10D1_c87,10D1_c93輕鏈FR1

<400> 103

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 104
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89, 10D1_c91輕鏈FR1

<400> 104

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 105
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90輕鏈FR1

<400> 105

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

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 106
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈FR1

<400> 106

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 107
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75輕鏈FR2

<400> 107

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

Tyr

<210> 108
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c93 light chain FR2

<400> 108

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

Tyr

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

<220>
<223> 10D1_c87輕鏈FR2

<400> 109

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

Tyr

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10D1_c89, 10D1_c90輕鏈FR2

<400> 110

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

Tyr

<210> 111
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91輕鏈FR2

<400> 111

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

Tyr

<210> 112
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c92輕鏈FR2

<400> 112

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

Tyr

<210> 113
<211> 17

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈FR2

<400> 113

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

Tyr

<210> 114
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75, 10D1_c92輕鏈FR3

<400> 114

Tyr Leu Tyr Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Glu Tyr Phe Cys
35

<210> 115
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76輕鏈FR3

<400> 115

Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Glu Tyr Phe Cys
35

<210> 116
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77輕鏈FR3

<400> 116

Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Glu Tyr Phe Cys
35

<210> 117
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B輕鏈FR3

<400> 117

Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Arg Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 118
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2輕鏈FR3

<400> 118

Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 119
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87, 10D1_c93輕鏈FR3

<400> 119

Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 120
<211> 36

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89輕鏈FR3

<400> 120

Tyr Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 121
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90輕鏈FR3

<400> 121

Tyr Leu Tyr Ser Ser Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 122
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c91輕鏈FR3

<400> 122

Tyr Gly Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 123
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈FR3

<400> 123

Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Asn Val Gln Ser Glu Asp Leu Ala
20 25 30

Glu Tyr Phe Cys
35

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B,
10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87,
10D1_c90, 10D1_c92, 10D1_c93輕鏈FR4

<400> 124

Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89, 10D1_c91輕鏈FR4

<400> 125

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈FR4

<400> 126

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
1 5 10

<210> 127
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈可變異區域

<400> 127

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

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

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

Gly His Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈CDR1

<400> 128

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr Asn
1 5

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈CDR2

<400> 129

Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr
1 5

<210> 130
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈CDR3

<400> 130

Val Ser Leu Arg Trp Gly Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 131
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈FR1

<400> 131

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
20 25

<210> 132
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈FR2

<400> 132

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

His

<210> 133
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈FR3

<400> 133

Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys
1 5 10 15

Ser Ser Ser Thr Ala Phe Met His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp
20 25 30

Ser Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 134
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈FR4

<400> 134

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 135
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈可變異區域

<400> 135

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 136
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈CDR1

<400> 136

Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 137
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈CDR2

<400> 137

Leu Thr Ser
1

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈CDR3

<400> 138

Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
1 5

<210> 139
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈FR1

<400> 139

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser
20 25

<210> 140
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈FR2

<400> 140

Met Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 141
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈FR3

<400> 141

Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2, 4-35-B4, 10A6輕鏈FR4

<400> 142

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 143
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈可變異區域

<400> 143

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

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

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

Gly Lys Ile Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Asp Pro Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala
65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Gly Leu His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
100 105 110

Ser

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈CDR1

<400> 144

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
1 5

<210> 145
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 4-35-B4重鏈CDR2

<400> 145

Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈CDR3

<400> 146

Ala Arg Gly Leu His
1 5

<210> 147
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈FR1

<400> 147

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Ala Ser
20 25

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈FR2

<400> 148

Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Asp Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10 15

Lys

<210> 149
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈FR3

<400> 149

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

Ser Ser Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Ser Ser Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Val Tyr Phe Cys
35

<210> 150
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈可變異區域

<400> 150

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 151
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈CDR1

<400> 151

Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr
1 5 10

<210> 152
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈CDR2

<400> 152

Leu Ala Ser
1

<210> 153
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈CDR3

<400> 153

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Thr
1 5

<210> 154
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈FR1

<400> 154

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser
20 25

<210> 155
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈FR2

<400> 155

Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 156
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈FR3

<400> 156

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

Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala
20 25 30

Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 157
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈可變異區域

<400> 157

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Met Gly Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 158
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈CDR1

<400> 158

Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly Tyr Phe
1 5

<210> 159
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈CDR2

<400> 159

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn
1 5

<210> 160
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈CDR3

<400> 160

Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 161
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈FR1

<400> 161

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr
20 25

<210> 162
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈FR2

<400> 162

Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10 15

Phe

<210> 163
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈FR3

<400> 163

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

Ser Lys Asn Gln Phe Phe Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp
20 25 30

Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 164
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈可變異區域

<400> 164

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Trp Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 165
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈CDR1

<400> 165

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Asn Gln Lys Asn Tyr
1 5 10

<210> 166
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈CDR2

<400> 166

Trp Ala Ser
1

<210> 167
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈CDR3

<400> 167

Gln Gln Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 168
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 10A6輕鏈FR1

<400> 168

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser
20 25

<210> 169
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈FR2

<400> 169

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
1 5 10 15

Tyr

<210> 170
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6輕鏈FR3

<400> 170

Thr Trp Lys Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala
20 25 30

Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 171
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 171

```
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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
```

```
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 172
<211> 98
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH1 IgG1 (P01857-1之位置1-98, v1)

<400> 172

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

Lys Val

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 鉸鏈IgG1 (P01857-1之位置99-110, v1)

<400> 173

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

<210> 174
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH2 IgG1 (P01857-1之位置111-223, v1)

<400> 174

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

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

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

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

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

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

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

Lys

<210> 175
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH3 IgG1 (P01857-1之位置224-330, v1)

<400> 175

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

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

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 Lys
100 105

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> CH3 (D356E, L358M；根據EU編號系統所編號的位置)

<400> 176

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

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

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 Lys
100 105

<210> 177
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> Ckappa CL (IGCK; UniProt: P01834-1, v2)

<400> 177

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
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 178
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6重鏈SignalP

<400> 178

Met Lys Val Leu Ser Leu Leu Tyr Leu Leu Thr Ala Ile Pro Gly Ile
1 5 10 15

Leu Ser

<210> 179
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1重鏈SignalP

<400> 179

Met Arg Val Leu Ile Leu Leu Cys Leu Phe Thr Ala Phe Pro Gly Ile
1 5 10 15

Leu Ser

<210> 180
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1輕鏈SignalP

<400> 180

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Phe Val Tyr Met Leu Leu Trp Leu Ser
1 5 10 15

Gly Val Asp Gly
20

<210> 181
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2重鏈SignalP

<400> 181

Met Glu Trp Ser Trp Ile Phe Leu Phe Leu Leu Ser Gly Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser

<210> 182
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2輕鏈SignalP

<400> 182

Met Asp Phe Gln Val Gln Ile Phe Ser Phe Leu Leu Met Ser Ala Ser
1 5 10 15

Val Met Met Ser Arg Gly
20

<210> 183
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4重鏈SignalP

<400> 183

Met Lys Cys Ser Trp Val Ile Phe Phe Leu Met Ala Val Val Thr Gly
1 5 10 15

Val Asn Ser

<210> 184
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4輕鏈SignalP

<400> 184

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly
20

<210> 185
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93重鏈 SignalP

<400> 185

Met Glu Leu Gly Leu Arg Trp Val Phe Leu Ile Ala Thr Leu Ala Gly
1 5 10 15

Ala Arg Cys

<210> 186
<211> 22

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75, 10D1_c76, 10D1_c77, 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B, 10D1_c85v1, 10D1_c85v2, 10D1_c85o1, 10D1_c85o2, 10D1_c87, 10D1_c89, 10D1_c90, 10D1_c91, 10D1_c92, 10D1_c93輕鏈 SignalP

<400> 186

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys
20

<210> 187
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 187

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
    450
```

<210> 188
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c75 VL-Ckappa

<400> 188

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

Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe 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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 189
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 189

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 190
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c76 VL-Ckappa

<400> 190

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Tyr Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala
    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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 191
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 191

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 192
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c77 VL-Ckappa

<400> 192

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Pro Asn
20 25 30

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

```
Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp 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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Thr His Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro 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
```

<210> 193
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 193

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
```

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 194
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v2 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 194

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

```
Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
```

275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 195
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c78v1, 10D1_c78v2, 10D1_11B VL-Ckappa

<400> 195

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr Ser Asp Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 196
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_11B VH-CH1-CH2-CH3

<400> 196

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 197
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 197

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

1 5 10 15

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

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

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
```

405 410 415

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

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

Gly Lys
450

<210> 198
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v2 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 198

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 199
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85v1, 10D1_c85v2 VL-Ckappa

<400> 199

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 200
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o1 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 200

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 201
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o1 VL-Ckappa

<400> 201

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 202

<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o2 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 202

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Gly Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95

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

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

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

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

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
```

165 170 175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 203
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c85o2 VL-Ckappa

<400> 203

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Arg Tyr Gln Tyr Ser Gly Val Pro Phe 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 Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 204
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 204

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
```

195 200 205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 205
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c87 VL-Ckappa

<400> 205

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 206
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

```
Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
```

225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 207
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c89 VL-Ckappa

<400> 207

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr 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 Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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

<210> 208
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 208

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

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

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

```
Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
```

260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 209
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c90 VL-Ckappa

<400> 209

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


Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
            20                  25                  30


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


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


Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Met Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65                  70                  75                  80


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


Thr Phe Gly Pro 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

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

<220>
<223> 10D1_c91 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 210

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Tyr Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Ala Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
```

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

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

<220>
<223> 10D1_c91 VL-Ckappa

<400> 211

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Gly Tyr 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 Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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

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

<220>
<223> 10D1_c92 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 212

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Thr Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
```

325 330 335

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

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

<220>
<223> 10D1_c92 VL-Ckappa

<400> 213

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

Asp Leu Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn

20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Leu Tyr Phe 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 Val Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Phe Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 214
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c93 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 214

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

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

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

Ile Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

355 360 365

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 215
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_c93 VL-Ckappa

<400> 215

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

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

50 55 60

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

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Pro 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

<210> 216
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 216

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 217
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1 VL-Ckappa

<400> 217

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ile Val Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Ala
50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser His Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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

<210> 218
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 218

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

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

20 25 30

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

Gly His Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

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

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

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

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

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

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

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

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

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu

420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 219
<211> 213
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B2 VL-Ckappa

<400> 219

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

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

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

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

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

130 135 140

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

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

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 220
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 220

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

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

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

Gly Lys Ile Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Asp Pro Lys
50 55 60

Phe Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala

65 70 75 80

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

Cys Ala Arg Gly Leu His Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
100 105 110

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
165 170 175

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

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
225 230 235 240

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
245 250 255

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
260 265 270

```
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
        275                 280                 285

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
    290                 295                 300

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
305                 310                 315                 320

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
                325                 330                 335

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
            340                 345                 350

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
        355                 360                 365

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
    370                 375                 380

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
385                 390                 395                 400

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
            420                 425                 430

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 221
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 4-35-B4 VL-Ckappa

<400> 221

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20                  25                  30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60

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

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85                  90                  95

Glu Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105                 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
        115                 120                 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

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

180 185 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 222
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6 VH-CH1-CH2-CH3

<400> 222

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Asn Phe Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Met Gly Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Gly Phe Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

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

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

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

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

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

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

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 223
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10A6 VL-Ckappa

<400> 223

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

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Trp Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Phe Thr Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

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

<210> 224

<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1_11B重鏈FR1

<400> 224

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr
20 25

<210> 225
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1F.FcA VH-CH1-CH2-CH3 (GASDALIE; LCKC) (10D1F.FcB)

<400> 225

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

```
Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Val Phe Cys Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

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

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
```

290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 226
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1F.FcA VH-CH1-CH2-CH3 (N297Q)

<400> 226

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Ser Ile Arg Tyr Ser Gly Gly Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Leu Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Trp Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 227
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (GASDALIE; LCKC)

<400> 227

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Val Phe Cys Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
    450
```

<210> 228
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1 VH-CH1-CH2-CH3 (GASD)

<400> 228

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

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Ser Ile His Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Met Thr Thr Ala Pro Arg Tyr Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

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

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

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
```

180 185 190

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

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

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

Pro Asp Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 229
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1-衍生的殖株與HER3結合之位址

<400> 229

Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly
1 5 10 15

Gly Cys

<210> 230
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1結合位址模體1

<400> 230

Pro Asn Pro Asn Gln

1 5

<210> 231
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 10D1結合位址模體2

<400> 231

Asp Glu Cys Ala Gly
1 5

<210> 232
<211> 640
<212> PRT
<213> 智人

<400> 232

Met Ser Glu Arg Lys Glu Gly Arg Gly Lys Gly Lys Gly Lys Lys Lys
1 5 10 15

Glu Arg Gly Ser Gly Lys Lys Pro Glu Ser Ala Ala Gly Ser Gln Ser
20 25 30

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

Ala Gly Ser Lys Leu Val Leu Arg Cys Glu Thr Ser Ser Glu Tyr Ser
50 55 60

Ser Leu Arg Phe Lys Trp Phe Lys Asn Gly Asn Glu Leu Asn Arg Lys
65 70 75 80

Asn Lys Pro Gln Asn Ile Lys Ile Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ser Glu
85 90 95

Leu Arg Ile Asn Lys Ala Ser Leu Ala Asp Ser Gly Glu Tyr Met Cys
100 105 110

Lys Val Ile Ser Lys Leu Gly Asn Asp Ser Ala Ser Ala Asn Ile Thr
115 120 125

Ile Val Glu Ser Asn Glu Ile Ile Thr Gly Met Pro Ala Ser Thr Glu
130 135 140

Gly Ala Tyr Val Ser Ser Glu Ser Pro Ile Arg Ile Ser Val Ser Thr
145 150 155 160

Glu Gly Ala Asn Thr Ser Ser Ser Thr Ser Thr Ser Thr Thr Gly Thr
165 170 175

Ser His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn
180 185 190

Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr
195 200 205

Leu Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr Glu Asn
210 215 220

Val Pro Met Lys Val Gln Asn Gln Glu Lys Ala Glu Glu Leu Tyr Gln
225 230 235 240

Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Ile Ala Leu Leu Val Val
245 250 255

Gly Ile Met Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys Gln Arg Lys
260 265 270

Lys Leu His Asp Arg Leu Arg Gln Ser Leu Arg Ser Glu Arg Asn Asn
275 280 285

Met Met Asn Ile Ala Asn Gly Pro His His Pro Asn Pro Pro Pro Glu
290 295 300

```
Asn Val Gln Leu Val Asn Gln Tyr Val Ser Lys Asn Val Ile Ser Ser
305                 310                 315                 320

Glu His Ile Val Glu Arg Glu Ala Glu Thr Ser Phe Ser Thr Ser His
                325                 330                 335

Tyr Thr Ser Thr Ala His His Ser Thr Thr Val Thr Gln Thr Pro Ser
            340                 345                 350

His Ser Trp Ser Asn Gly His Thr Glu Ser Ile Leu Ser Glu Ser His
        355                 360                 365

Ser Val Ile Val Met Ser Ser Val Glu Asn Ser Arg His Ser Ser Pro
    370                 375                 380

Thr Gly Gly Pro Arg Gly Arg Leu Asn Gly Thr Gly Gly Pro Arg Glu
385                 390                 395                 400

Cys Asn Ser Phe Leu Arg His Ala Arg Glu Thr Pro Asp Ser Tyr Arg
                405                 410                 415

Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr Val Ser Ala Met Thr Thr Pro Ala
            420                 425                 430

Arg Met Ser Pro Val Asp Phe His Thr Pro Ser Ser Pro Lys Ser Pro
        435                 440                 445

Pro Ser Glu Met Ser Pro Pro Val Ser Ser Met Thr Val Ser Met Pro
    450                 455                 460

Ser Met Ala Val Ser Pro Phe Met Glu Glu Glu Arg Pro Leu Leu Leu
465                 470                 475                 480

Val Thr Pro Pro Arg Leu Arg Glu Lys Lys Phe Asp His His Pro Gln
                485                 490                 495

Gln Phe Ser Ser Phe His His Asn Pro Ala His Asp Ser Asn Ser Leu
            500                 505                 510
```

Pro Ala Ser Pro Leu Arg Ile Val Glu Asp Glu Glu Tyr Glu Thr Thr
515 520 525

Gln Glu Tyr Glu Pro Ala Gln Glu Pro Val Lys Lys Leu Ala Asn Ser
530 535 540

Arg Arg Ala Lys Arg Thr Lys Pro Asn Gly His Ile Ala Asn Arg Leu
545 550 555 560

Glu Val Asp Ser Asn Thr Ser Ser Gln Ser Ser Asn Ser Glu Ser Glu
565 570 575

Thr Glu Asp Glu Arg Val Gly Glu Asp Thr Pro Phe Leu Gly Ile Gln
580 585 590

Asn Pro Leu Ala Ala Ser Leu Glu Ala Thr Pro Ala Phe Arg Leu Ala
595 600 605

Asp Ser Arg Thr Asn Pro Ala Gly Arg Phe Ser Thr Gln Glu Glu Ile
610 615 620

Gln Ala Arg Leu Ser Ser Val Ile Ala Asn Gln Asp Pro Ile Ala Val
625 630 635 640

<210> 233
<211> 45
<212> PRT
<213> 智人

<400> 233

His Leu Val Lys Cys Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn Gly
1 5 10 15

Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro Ser Arg Tyr Leu
20 25 30

Cys Lys Cys Gln Pro Gly Phe Thr Gly Ala Arg Cys Thr

35 40 45

<210> 234
<211> 850
<212> PRT
<213> 智人

<400> 234

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

Gly Arg Cys Ser Ser Tyr Ser Asp Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Arg
20 25 30

Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Ser Glu Ser Gly Ser Ser Ser Arg
35 40 45

Ser Ser Ser Asn Asn Ser Ser Ile Ser Arg Pro Ala Ala Pro Pro Glu
50 55 60

Pro Arg Pro Gln Gln Gln Pro Gln Pro Arg Ser Pro Ala Ala Arg Arg
65 70 75 80

Ala Ala Ala Arg Ser Arg Ala Ala Ala Ala Gly Gly Met Arg Arg Asp
85 90 95

Pro Ala Pro Gly Phe Ser Met Leu Leu Phe Gly Val Ser Leu Ala Cys
100 105 110

Tyr Ser Pro Ser Leu Lys Ser Val Gln Asp Gln Ala Tyr Lys Ala Pro
115 120 125

Val Val Val Glu Gly Lys Val Gln Gly Leu Val Pro Ala Gly Gly Ser
130 135 140

Ser Ser Asn Ser Thr Arg Glu Pro Pro Ala Ser Gly Arg Val Ala Leu
145 150 155 160

```
Val Lys Val Leu Asp Lys Trp Pro Leu Arg Ser Gly Gly Leu Gln Arg
                165                 170                 175

Glu Gln Val Ile Ser Val Gly Ser Cys Val Pro Leu Glu Arg Asn Gln
            180                 185                 190

Arg Tyr Ile Phe Phe Leu Glu Pro Thr Glu Gln Pro Leu Val Phe Lys
        195                 200                 205

Thr Ala Phe Ala Pro Leu Asp Thr Asn Gly Lys Asn Leu Lys Lys Glu
    210                 215                 220

Val Gly Lys Ile Leu Cys Thr Asp Cys Ala Thr Arg Pro Lys Leu Lys
225                 230                 235                 240

Lys Met Lys Ser Gln Thr Gly Gln Val Gly Glu Lys Gln Ser Leu Lys
                245                 250                 255

Cys Glu Ala Ala Ala Gly Asn Pro Gln Pro Ser Tyr Arg Trp Phe Lys
            260                 265                 270

Asp Gly Lys Glu Leu Asn Arg Ser Arg Asp Ile Arg Ile Lys Tyr Gly
        275                 280                 285

Asn Gly Arg Lys Asn Ser Arg Leu Gln Phe Asn Lys Val Lys Val Glu
    290                 295                 300

Asp Ala Gly Glu Tyr Val Cys Glu Ala Glu Asn Ile Leu Gly Lys Asp
305                 310                 315                 320

Thr Val Arg Gly Arg Leu Tyr Val Asn Ser Val Ser Thr Thr Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Trp Ser Gly His Ala Arg Lys Cys Asn Glu Thr Ala Lys Ser Tyr
            340                 345                 350

Cys Val Asn Gly Gly Val Cys Tyr Tyr Ile Glu Gly Ile Asn Gln Leu
        355                 360                 365
```

Ser Cys Lys Cys Pro Asn Gly Phe Phe Gly Gln Arg Cys Leu Glu Lys
370 375 380

Leu Pro Leu Arg Leu Tyr Met Pro Asp Pro Lys Gln Lys Ala Glu Glu
385 390 395 400

Leu Tyr Gln Lys Arg Val Leu Thr Ile Thr Gly Ile Cys Val Ala Leu
405 410 415

Leu Val Val Gly Ile Val Cys Val Val Ala Tyr Cys Lys Thr Lys Lys
420 425 430

Gln Arg Lys Gln Met His Asn His Leu Arg Gln Asn Met Cys Pro Ala
435 440 445

His Gln Asn Arg Ser Leu Ala Asn Gly Pro Ser His Pro Arg Leu Asp
450 455 460

Pro Glu Glu Ile Gln Met Ala Asp Tyr Ile Ser Lys Asn Val Pro Ala
465 470 475 480

Thr Asp His Val Ile Arg Arg Glu Thr Glu Thr Thr Phe Ser Gly Ser
485 490 495

His Ser Cys Ser Pro Ser His His Cys Ser Thr Ala Thr Pro Thr Ser
500 505 510

Ser His Arg His Glu Ser His Thr Trp Ser Leu Glu Arg Ser Glu Ser
515 520 525

Leu Thr Ser Asp Ser Gln Ser Gly Ile Met Leu Ser Ser Val Gly Thr
530 535 540

Ser Lys Cys Asn Ser Pro Ala Cys Val Glu Ala Arg Ala Arg Arg Ala
545 550 555 560

Ala Ala Tyr Asn Leu Glu Glu Arg Arg Arg Ala Thr Ala Pro Pro Tyr
565 570 575

His Asp Ser Val Asp Ser Leu Arg Asp Ser Pro His Ser Glu Arg Tyr
580 585 590

Val Ser Ala Leu Thr Thr Pro Ala Arg Leu Ser Pro Val Asp Phe His
595 600 605

Tyr Ser Leu Ala Thr Gln Val Pro Thr Phe Glu Ile Thr Ser Pro Asn
610 615 620

Ser Ala His Ala Val Ser Leu Pro Pro Ala Ala Pro Ile Ser Tyr Arg
625 630 635 640

Leu Ala Glu Gln Gln Pro Leu Leu Arg His Pro Ala Pro Pro Gly Pro
645 650 655

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Asp Met Gln Arg
660 665 670

Ser Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Pro Ala Ala Gly Pro Gly Pro Arg Arg
675 680 685

Gly Thr Cys Ala Leu Gly Gly Ser Leu Gly Ser Leu Pro Ala Ser Pro
690 695 700

Phe Arg Ile Pro Glu Asp Asp Glu Tyr Glu Thr Thr Gln Glu Cys Ala
705 710 715 720

Pro Pro Pro Pro Pro Arg Pro Arg Ala Arg Gly Ala Ser Arg Arg Thr
725 730 735

Ser Ala Gly Pro Arg Arg Trp Arg Arg Ser Arg Leu Asn Gly Leu Ala
740 745 750

Ala Gln Arg Ala Arg Ala Ala Arg Asp Ser Leu Ser Leu Ser Ser Gly
755 760 765

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ala Ser Asp Asp Asp Ala Asp Asp Ala
770 775 780

Asp Gly Ala Leu Ala Ala Glu Ser Thr Pro Phe Leu Gly Leu Arg Gly
785 790 795 800

Ala His Asp Ala Leu Arg Ser Asp Ser Pro Pro Leu Cys Pro Ala Ala
805 810 815

Asp Ser Arg Thr Tyr Tyr Ser Leu Asp Ser His Ser Thr Arg Ala Ser
820 825 830

Ser Arg His Ser Arg Gly Pro Pro Pro Arg Ala Lys Gln Asp Ser Ala
835 840 845

Pro Leu
850

<210> 235
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<400> 235

His Ala Arg Lys Cys Asn Glu Thr Ala Lys Ser Tyr Cys Val Asn Gly
1 5 10 15

Gly Val Cys Tyr Tyr Ile Glu Gly Ile Asn Gln Leu Ser Cys Lys Cys
20 25 30

Pro Asn Gly Phe Phe Gly Gln Arg Cys Leu
35 40

<210> 236
<211> 695
<212> PRT
<213> 智人

<400> 236

```
Met Ser Glu Gly Ala Ala Ala Ala Ser Pro Pro Gly Ala Ala Ser Ala
1               5                  10                  15

Ala Ala Ala Ser Ala Glu Glu Gly Thr Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
            20                  25                  30

Ala Ala Gly Gly Gly Pro Asp Gly Gly Gly Glu Gly Ala Ala Glu Pro
        35                  40                  45

Pro Arg Glu Leu Arg Cys Ser Asp Cys Ile Val Trp Asn Arg Gln Gln
    50                  55                  60

Thr Trp Leu Cys Val Val Pro Leu Phe Ile Gly Phe Ile Gly Leu Gly
65                  70                  75                  80

Leu Ser Leu Met Leu Leu Lys Trp Ile Val Val Gly Ser Val Lys Glu
                85                  90                  95

Tyr Val Pro Thr Asp Leu Val Asp Ser Lys Gly Met Gly Gln Asp Pro
            100                 105                 110

Phe Phe Leu Ser Lys Pro Ser Ser Phe Pro Lys Ala Met Glu Thr Thr
        115                 120                 125

Thr Thr Thr Thr Ser Thr Thr Ser Pro Ala Thr Pro Ser Ala Gly Gly
    130                 135                 140

Ala Ala Ser Ser Arg Thr Pro Asn Arg Ile Ser Thr Arg Leu Thr Thr
145                 150                 155                 160

Ile Thr Arg Ala Pro Thr Arg Phe Pro Gly His Arg Val Pro Ile Arg
                165                 170                 175

Ala Ser Pro Arg Ser Thr Thr Ala Arg Asn Thr Ala Ala Pro Ala Thr
            180                 185                 190
```

Val Pro Ser Thr Thr Ala Pro Phe Phe Ser Ser Ser Thr Leu Gly Ser
195 200 205

Arg Pro Pro Val Pro Gly Thr Pro Ser Thr Gln Ala Met Pro Ser Trp
210 215 220

Pro Thr Ala Ala Tyr Ala Thr Ser Ser Tyr Leu His Asp Ser Thr Pro
225 230 235 240

Ser Trp Thr Leu Ser Pro Phe Gln Asp Ala Ala Ser Ser Ser Ser Ser
245 250 255

Ser Ser Ser Ser Ala Thr Thr Thr Thr Pro Glu Thr Ser Thr Ser Pro
260 265 270

Lys Phe His Thr Thr Thr Tyr Ser Thr Glu Arg Ser Glu His Phe Lys
275 280 285

Pro Cys Arg Asp Lys Asp Leu Ala Tyr Cys Leu Asn Asp Gly Glu Cys
290 295 300

Phe Val Ile Glu Thr Leu Thr Gly Ser His Lys His Cys Arg Cys Lys
305 310 315 320

Glu Gly Tyr Gln Gly Val Arg Cys Asp Gln Phe Leu Pro Lys Thr Asp
325 330 335

Ser Ile Leu Ser Asp Pro Asn His Leu Gly Ile Glu Phe Met Glu Ser
340 345 350

Glu Glu Val Tyr Gln Arg Gln Val Leu Ser Ile Ser Cys Ile Ile Phe
355 360 365

Gly Ile Val Ile Val Gly Met Phe Cys Ala Ala Phe Tyr Phe Lys Ser
370 375 380

Lys Lys Gln Ala Lys Gln Ile Gln Glu Gln Leu Lys Val Pro Gln Asn
385 390 395 400

Gly Lys Ser Tyr Ser Leu Lys Ala Ser Ser Thr Met Ala Lys Ser Glu
405 410 415

Asn Leu Val Lys Ser His Val Gln Leu Gln Asn Tyr Ser Lys Val Glu
420 425 430

Arg His Pro Val Thr Ala Leu Glu Lys Met Met Glu Ser Ser Phe Val
435 440 445

Gly Pro Gln Ser Phe Pro Glu Val Pro Ser Pro Asp Arg Gly Ser Gln
450 455 460

Ser Val Lys His His Arg Ser Leu Ser Ser Cys Cys Ser Pro Gly Gln
465 470 475 480

Arg Ser Gly Met Leu His Arg Asn Ala Phe Arg Arg Thr Pro Pro Ser
485 490 495

Pro Arg Ser Arg Leu Gly Gly Ile Val Gly Pro Ala Tyr Gln Gln Leu
500 505 510

Glu Glu Ser Arg Ile Pro Asp Gln Asp Thr Ile Pro Cys Gln Gly Tyr
515 520 525

Ser Ser Ser Gly Leu Lys Thr Gln Arg Asn Thr Ser Ile Asn Met Gln
530 535 540

Leu Pro Ser Arg Glu Thr Asn Pro Tyr Phe Asn Ser Leu Glu Gln Lys
545 550 555 560

Asp Leu Val Gly Tyr Ser Ser Thr Arg Ala Ser Ser Val Pro Ile Ile
565 570 575

Pro Ser Val Gly Leu Glu Glu Thr Cys Leu Gln Met Pro Gly Ile Ser
580 585 590

Glu Val Lys Ser Ile Lys Trp Cys Lys Asn Ser Tyr Ser Ala Asp Val
595 600 605

Val Asn Val Ser Ile Pro Val Ser Asp Cys Leu Ile Ala Glu Gln Gln
610 615 620

Glu Val Lys Ile Leu Leu Glu Thr Val Gln Glu Gln Ile Arg Ile Leu
625 630 635 640

Thr Asp Ala Arg Arg Ser Glu Asp Tyr Glu Leu Ala Ser Val Glu Thr
645 650 655

Glu Asp Ser Ala Ser Glu Asn Thr Ala Phe Leu Pro Leu Ser Pro Thr
660 665 670

Ala Lys Ser Glu Arg Glu Ala Gln Phe Val Leu Arg Asn Glu Ile Gln
675 680 685

Arg Asp Ser Ala Leu Thr Lys
690 695

<210> 237
<211> 44
<212> PRT
<213> 智人

<400> 237

His Phe Lys Pro Cys Arg Asp Lys Asp Leu Ala Tyr Cys Leu Asn Asp
1 5 10 15

Gly Glu Cys Phe Val Ile Glu Thr Leu Thr Gly Ser His Lys His Cys
20 25 30

Arg Cys Lys Glu Gly Tyr Gln Gly Val Arg Cys Asp
35 40

<210> 238
<211> 115
<212> PRT

<213> 智人

<400> 238

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

Cys Leu Asn Gly Gly Leu Cys Tyr Val Ile Pro Thr Ile Pro Ser Pro
20 25 30

Phe Cys Arg Cys Val Glu Asn Tyr Thr Gly Ala Arg Cys Glu Glu Val
35 40 45

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

Phe Val Ala Leu Ala Val Leu Val Thr Leu Ile Ile Gly Ala Phe Tyr
65 70 75 80

Phe Leu Cys Arg Lys Gly His Phe Gln Arg Ala Ser Ser Val Gln Tyr
85 90 95

Asp Ile Asn Leu Val Glu Thr Ser Ser Thr Ser Ala His His Ser His
100 105 110

Glu Gln His
115

<210> 239
<211> 42
<212> PRT
<213> 智人

<400> 239

His Glu Glu Pro Cys Gly Pro Ser His Lys Ser Phe Cys Leu Asn Gly
1 5 10 15

Gly Leu Cys Tyr Val Ile Pro Thr Ile Pro Ser Pro Phe Cys Arg Cys
20 25 30

Val Glu Asn Tyr Thr Gly Ala Arg Cys Glu
35 40

<210> 240
<211> 43
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> EGF家族一致模體

<220>
<221> 其他特徵
<222> (2)..(8)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> 其他特徵
<222> (10)..(13)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> 其他特徵
<222> (14)..(14)
<223> Xaa爲任何胺基酸或不存在

<220>
<221> 其他特徵
<222> (16)..(25)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> 其他特徵
<222> (26)..(28)
<223> Xaa爲任何胺基酸或不存在

<220>
<221> 其他特徵
<222> (30)..(30)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>
<221> 其他特徵
<222> (32)..(39)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<220>

<221> 其他特徵
<222> (41)..(41)
<223> Xaa可爲任何天然存在之胺基酸

<400> 240

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa
20 25 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Arg Cys
35 40

【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種能與HER3結合之抗原結合分子於製備一藥物之用途，該藥物供用於一治療或預防個體內癌症之方法中，其中該癌症包含具有導致HER3配體之增高表現的NRG1基因融合突變的細胞，且其中該抗原結合分子包含：

(i)一包括有下列CDRs之重鏈可變異(VH)區域：

具有序列辨識編號：41的胺基酸序列之HC-CDR1

具有序列辨識編號：45的胺基酸序列之HC-CDR2

具有序列辨識編號：48的胺基酸序列之HC-CDR3；及

(ii)一包括有下列CDRs之輕鏈可變異(VL)區域：

具有序列辨識編號：88的胺基酸序列之LC-CDR1

具有序列辨識編號：92的胺基酸序列之LC-CDR2

具有序列辨識編號：95的胺基酸序列之LC-CDR3。

【請求項2】　如請求項1之用途，其中該NRG1基因融合係選自於CLU-NRG1、CD74-NRG1、DOC4-NRG1、SLC3A2-NRG1、RBPMS-NRG1、WRN-NRG1、SDC4-NRG1、RAB2IL1-NRG1、VAMP2-NRG1、KIF13B-NRG1、THAP7-NRG1、SMAD4-NRG1、MDK-NRG1、TNC-NRG1、DIP2B-NRG1、MRPL13-NRG1、PARP8-NRG1、ROCK1-NRG1、DPYSL2-NRG1、ATP1B1-NRG1、CDH6-NRG1、APP-NRG1、AKAP13-NRG1、THBS1-NRG1、FOXA1-NRG1、PDE7A- NRG1、RAB3IL1-NRG1、CDK1-NRG1、BMPRIB-NRG1、TNFRSF10B-NRG1及MCPH1-NRG1。

【請求項3】　如請求項1之用途，其中該NRG1基因融合係選自於CLU-NRG1、CD74-NRG1、SLC3A2-NRG1或VAMP2-NRG1。

【請求項4】　如請求項1之用途，其中該癌症衍生自肺臟、乳房、

頭、頸、腎、卵巢、胰臟、前列腺、子宮、膽囊、結腸、直腸、膀胱、軟組織或鼻咽。

【請求項5】　如請求項1之用途，其中該癌症係選自於肺癌、乳癌(breast cancer)、頭頸部癌、腎臟癌、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、子宮內膜癌、膽囊癌、膽管癌、結腸直腸癌、膀胱癌、肉瘤、和神經內分泌腫瘤。

【請求項6】　如請求項1之用途，其中該癌症係選自於非小細胞肺癌、肺腺癌、侵襲性黏液性肺腺癌、肺鱗狀細胞癌、乳腺癌(breast carcinoma)、乳腺侵襲性癌(breast invasive carcinoma)、頭頸部鱗狀細胞癌、腎臟透明細胞癌、卵巢漿液性腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma)、胰臟腺癌、胰臟管腺癌、前列腺腺癌、子宮癌肉瘤、膀胱尿路上皮癌、軟組織肉瘤和鼻咽部之神經內分泌腫瘤。

【請求項7】　如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗原結合分子包含：

一VH區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：36的胺基酸序列有至少70%的序列同一性；及

一VL區域，其包含一胺基酸序列，該胺基酸序列與序列辨識編號：83的胺基酸序列有至少70%的序列同一性。

【請求項8】　如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗原結合分子包含：

包括有下列框架區域(FRs)之VH區域：

具有序列辨識編號：53的胺基酸序列之HC-FR1

具有序列辨識編號：59的胺基酸序列之HC-FR2

具有序列辨識編號：66的胺基酸序列之HC-FR3

具有序列辨識編號：71的胺基酸序列之HC-FR4。

【請求項9】 如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗原結合分子包含：

包括有下列框架區域(FRs)之VL區域：

具有序列辨識編號：104的胺基酸序列之LC-FR1

具有序列辨識編號：110的胺基酸序列之LC-FR2

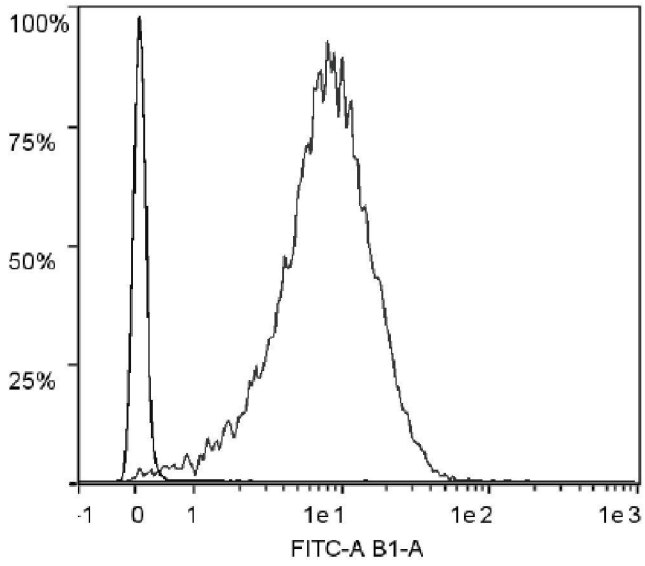
具有序列辨識編號：120的胺基酸序列之LC-FR3

具有序列辨識編號：125的胺基酸序列之LC-FR4。

【請求項10】 如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗原結合分子包含一重鏈，該重鏈包含序列辨識編號：171之胺基酸序列。

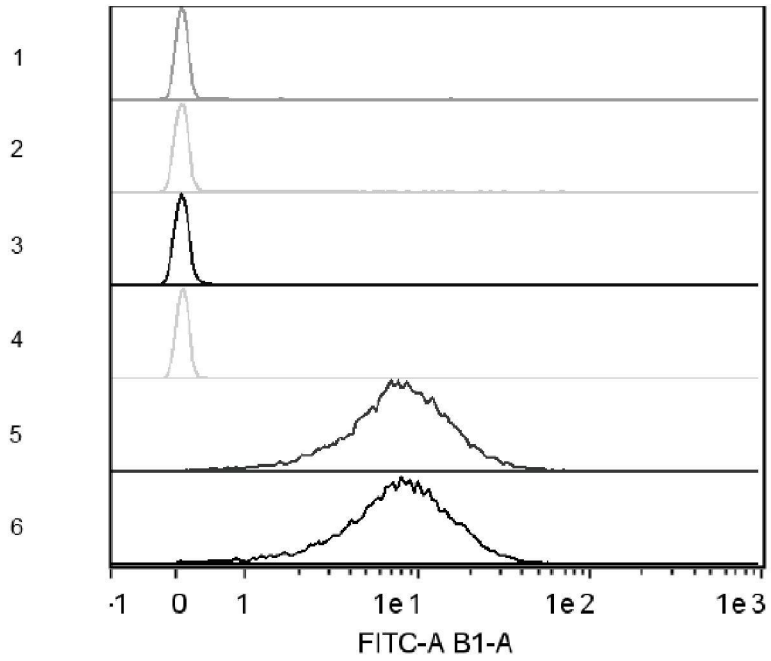
【請求項11】 如請求項1至6中任一項之用途，其中該抗原結合分子包含一輕鏈，該輕鏈包含序列辨識編號：177之胺基酸序列。

【發明圖式】



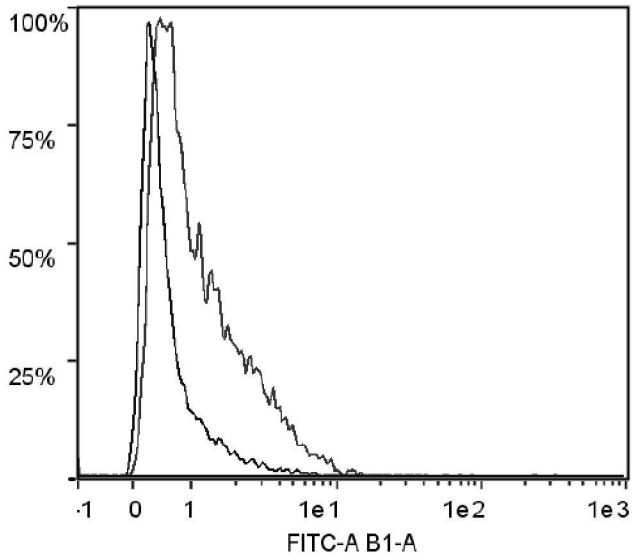
顏色	族群		% 親代
■	HER 3 陽性	[HEK293 O/E H3: 10D1]	98.98
■	HER 3 陽性	[WT HEK293: 10D1]	0.60

【圖1A】



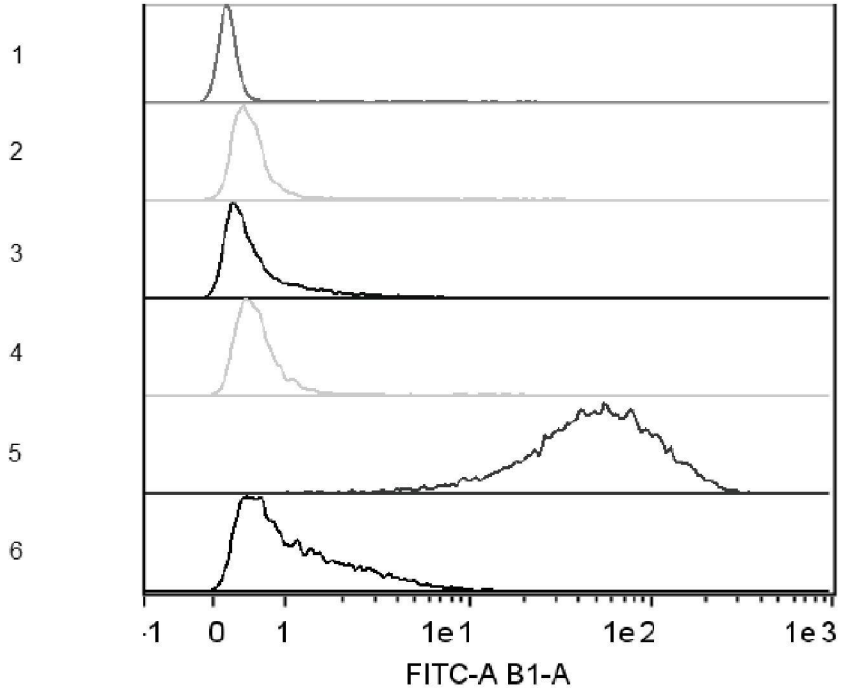
	顏色	族群		% 親代
1	■	HER3 陽性	[WT HEK293: 同型]	0.07
2	■	HER3 陽性	[WT HEK293: LJM716]	1.91
3	■	HER3 陽性	[WT HEK293: 10D1]	0.60
4	■	HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: 同型]	0.12
5	■	HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: LJM716]	99.46
6	■	HER3 陽性	[HEK293 O/E H3: 10D1]	98.98

【圖1B】



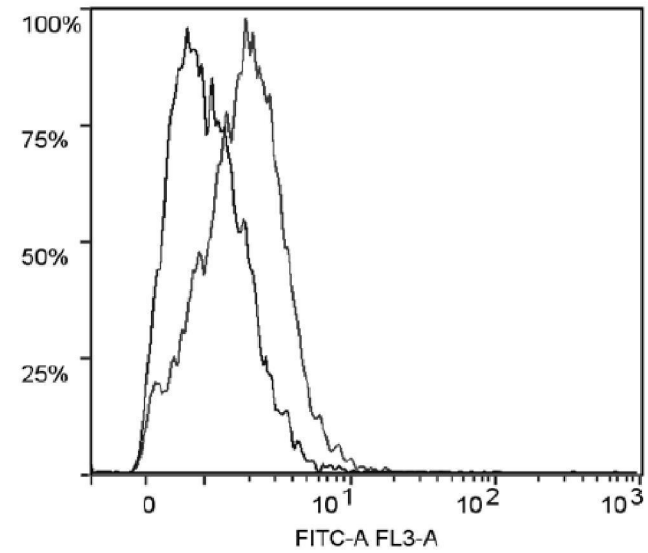
顏色	族群			% 親代
■	HE3	陽性	[HHEK293 O/E HER: 35B2]	43.16
■	HE3	陽性	[WT HEK293: 35B2]	17.31

【圖2A】

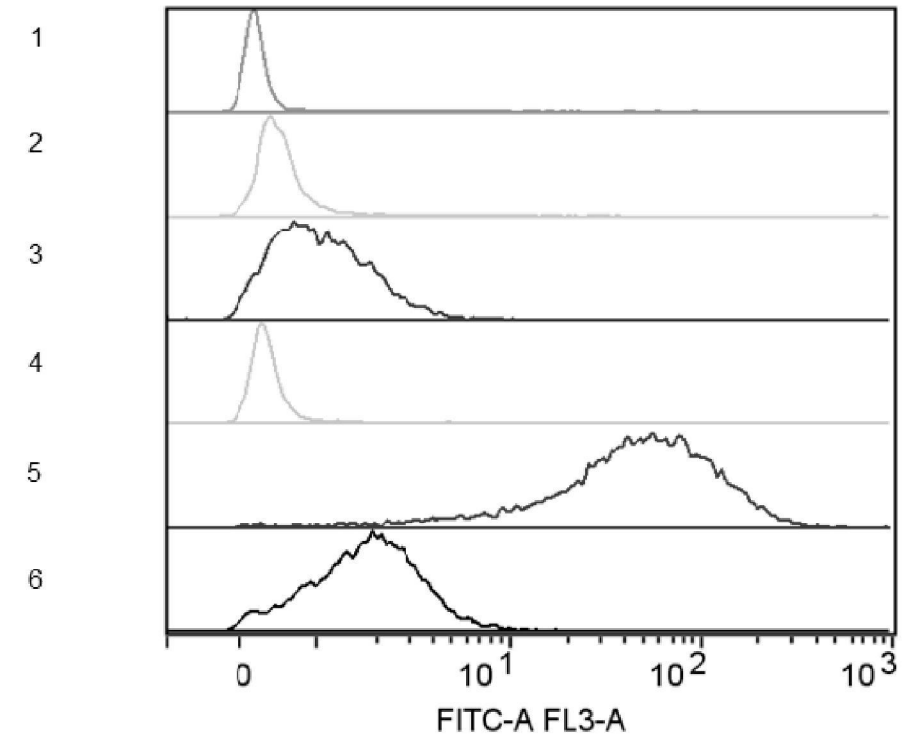


	顏色	族群			% 親代
1	■	HE3	陽性	[WT HEK293: 同型]	1.68
2	■	HE3	陽性	[WT HEK293: LJM716]	8.15
3	■	HE3	陽性	[WT HEK293: 35B2]	17.31
4	■	HE3	陽性	[HEK293 O/E HER: 同型]	13.90
5	■	HE3	陽性	[HEK293 O/E HER: LJM716]	98.65
6	■	HE3	陽性	[HHEK293 O/E HER: 35B2]	43.16

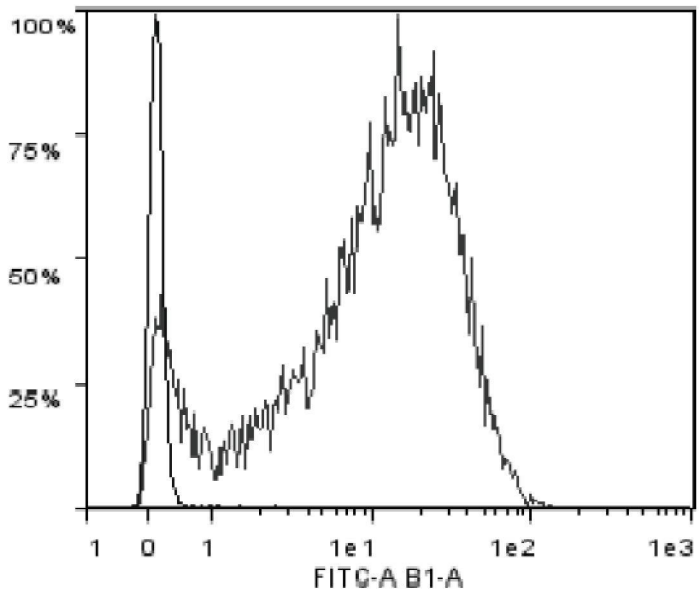
【圖2B】


100%
75%
50%
25%
0
10^1
10^2
10^3
FITC-A FL3-A
顏色 族群
HER3 陽性 [HEK293 O/E HER3:-35B4]
HER3 陽性 [HEK293 WT: 35B4]

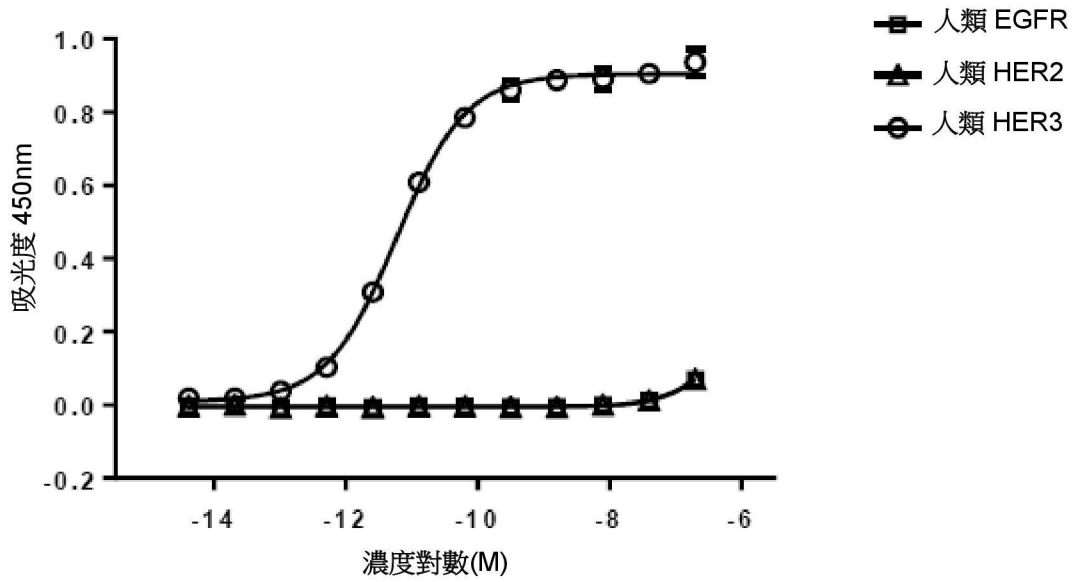
【圖3A】


1
2
3
4
5
6
0
10^1
10^2
10^3
FITC-A FL3-A
顏色 族群
1 HEK293 WT: 同型
2 HEK293 WT: LJM716
3 HEK293 WT: 35B4
4 HEK293 O/E HER3: 同型
5 HEK293 O/E HER3: LJM716
6 HEK293 O/E HER3:-35B4

【圖3B】

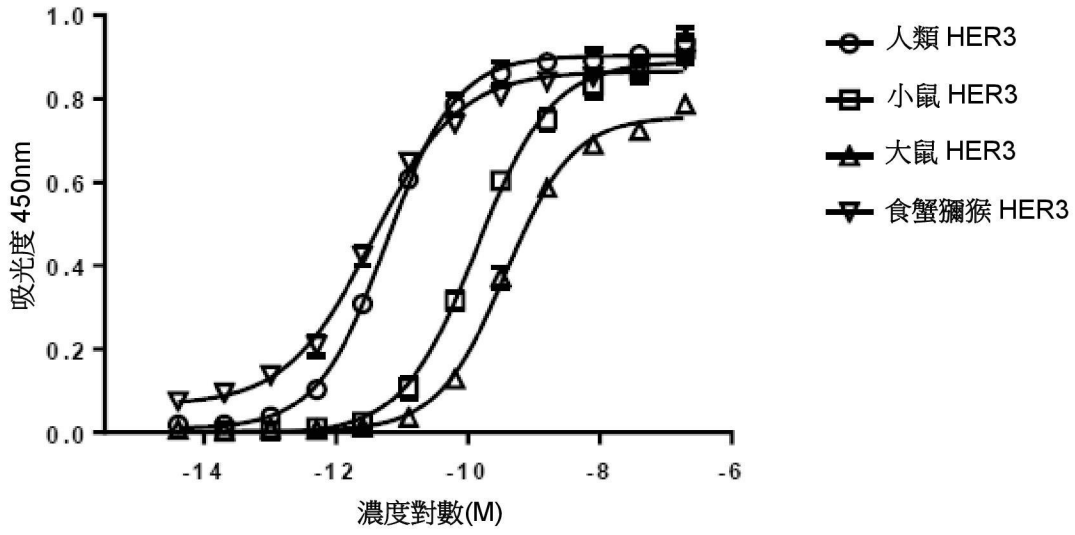


【圖4】



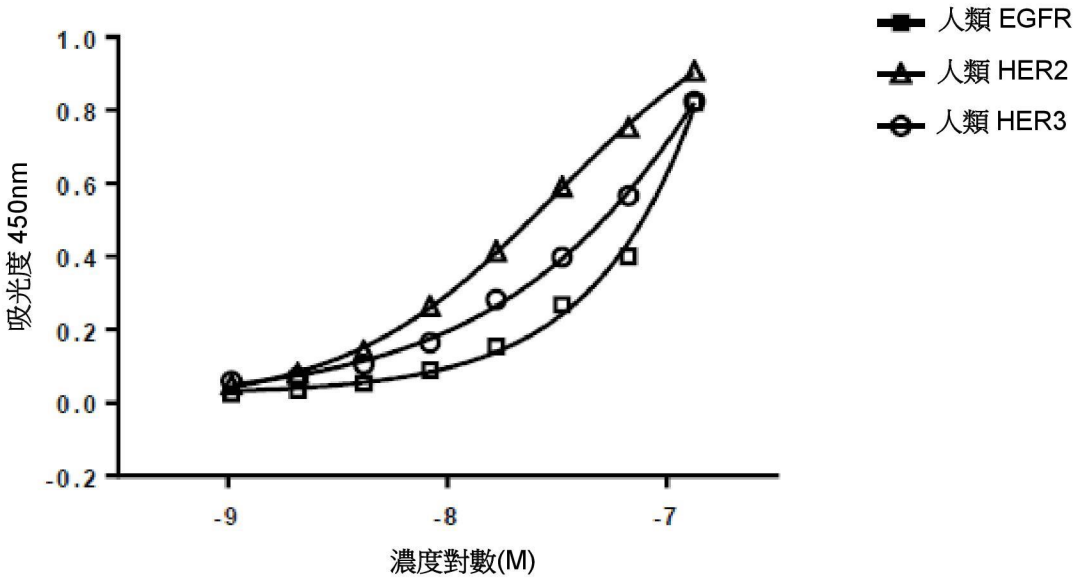
	人類 EGFR	人類 HER2	人類 HER3
EC_{50} (M)	NA	NA	5.88E-12

【圖5A】

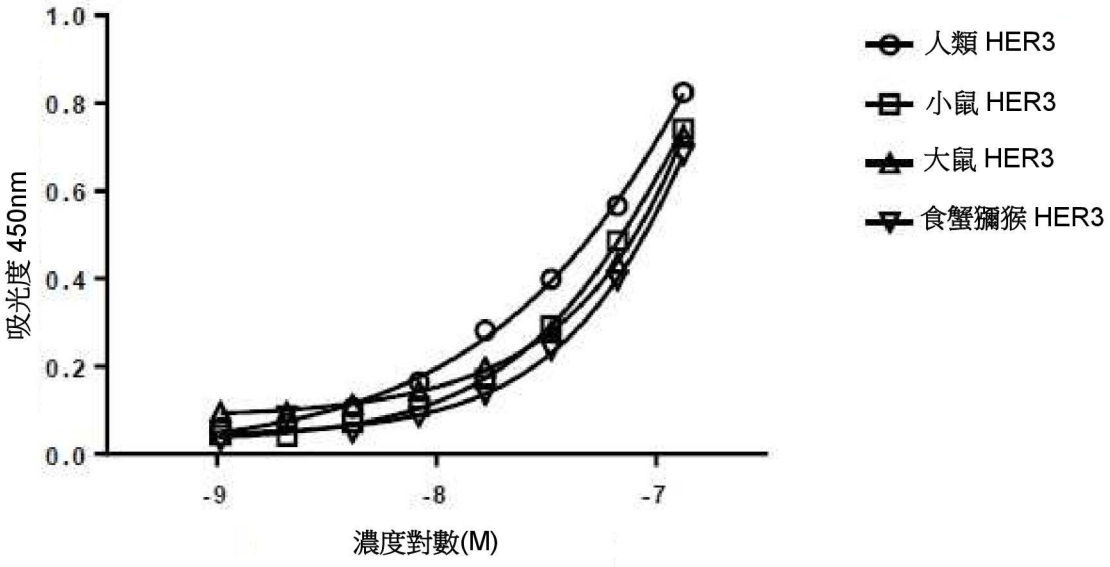


	人類 HER3	小鼠 HER3	大鼠 HER3	食蟹獼猴 HER3
EC_{50} (M)	5.88E-12	1.37E-10	3.72E-10	3.68E-12

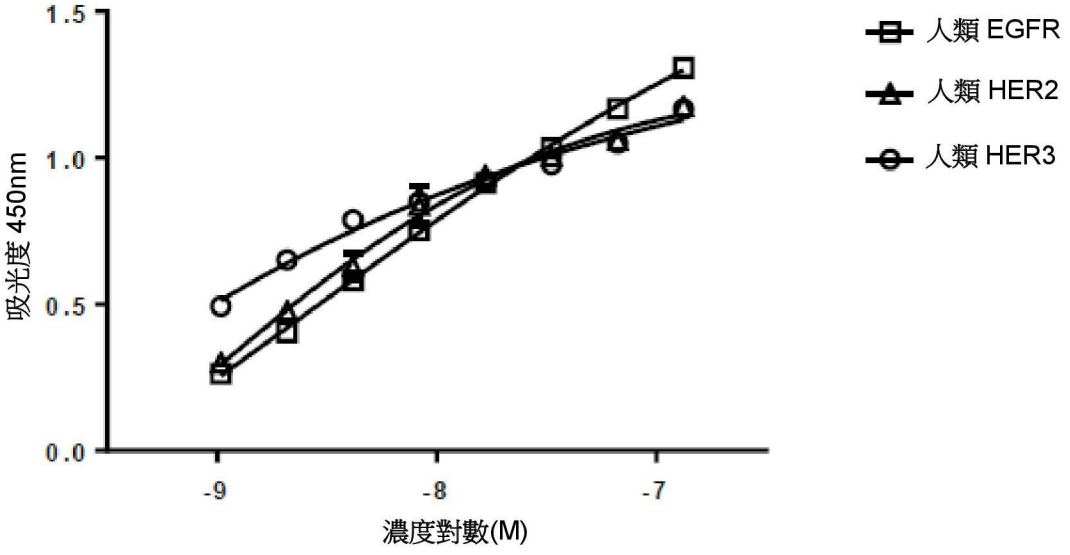
【圖5B】



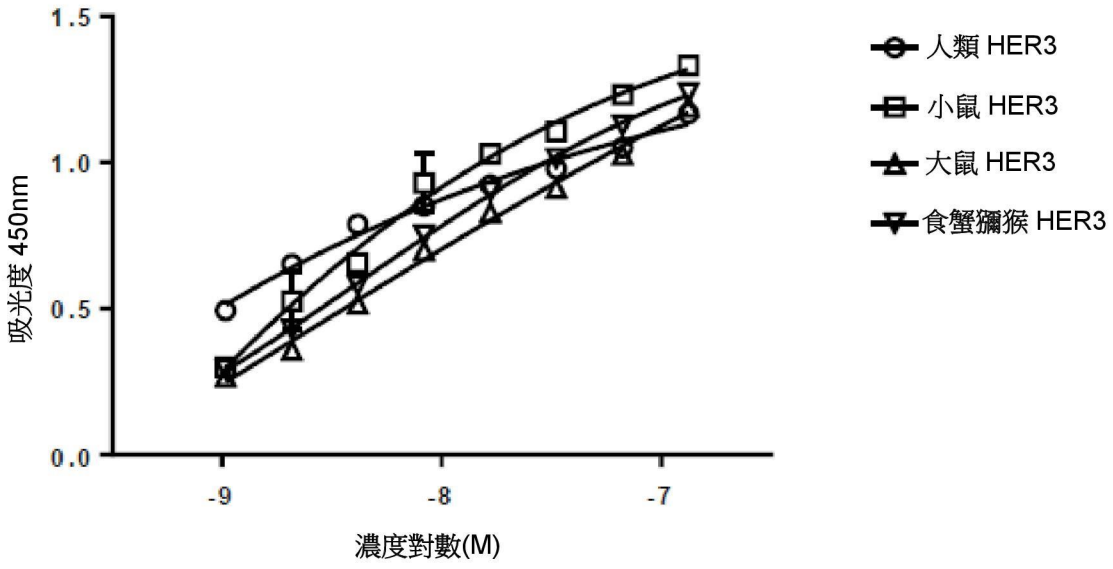
【圖6A】


1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
吸光度 450nm
-9
-8
-7
濃度對數(M)
人類 HER3
小鼠 HER3
大鼠 HER3
食蟹獼猴 HER3

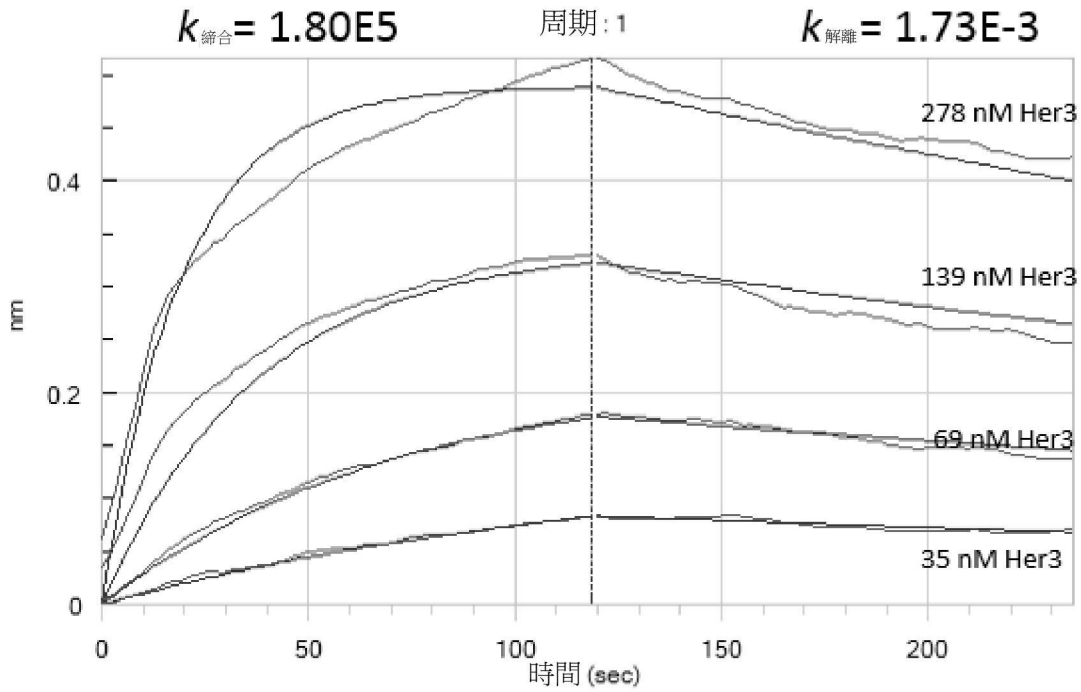
【圖6B】


1.5
1.0
0.5
0.0
吸光度 450nm
-9
-8
-7
濃度對數(M)
人類 EGFR
人類 HER2
人類 HER3

【圖7A】


1.5
1.0
0.5
0.0
吸光度 450nm
-9
-8
-7
濃度對數(M)
人類 HER3
小鼠 HER3
大鼠 HER3
食蟹獼猴 HER3

【圖7B】

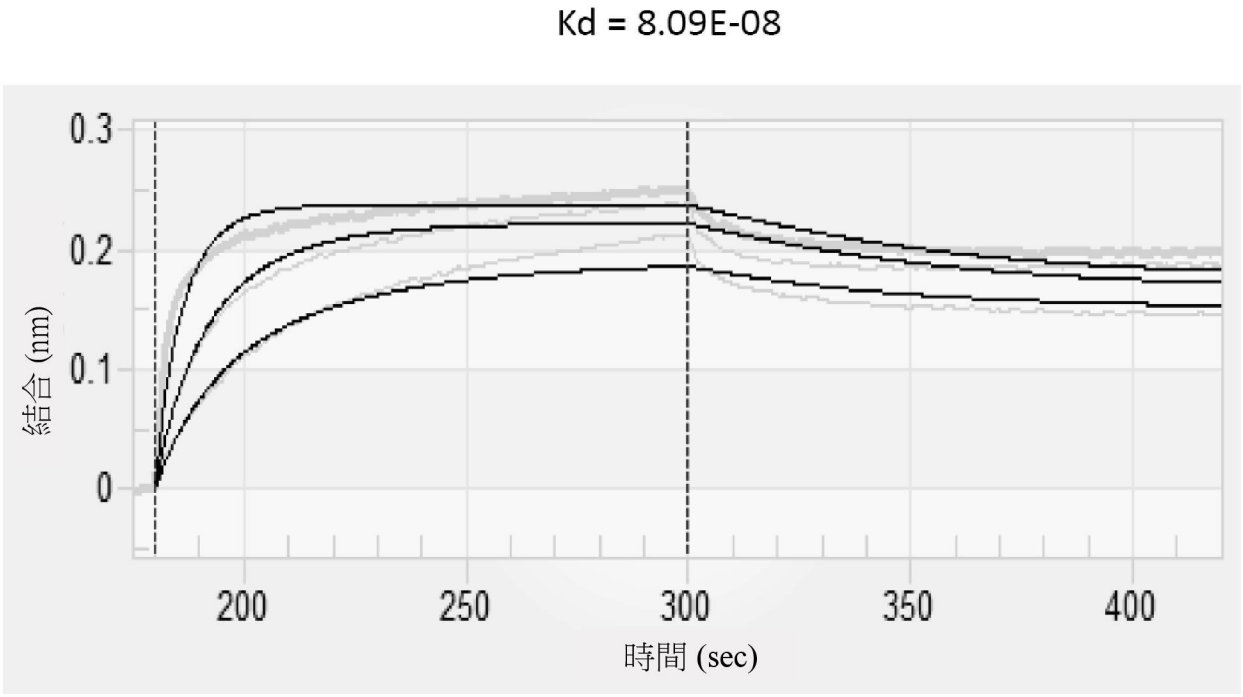


k_d= 9.58 nM

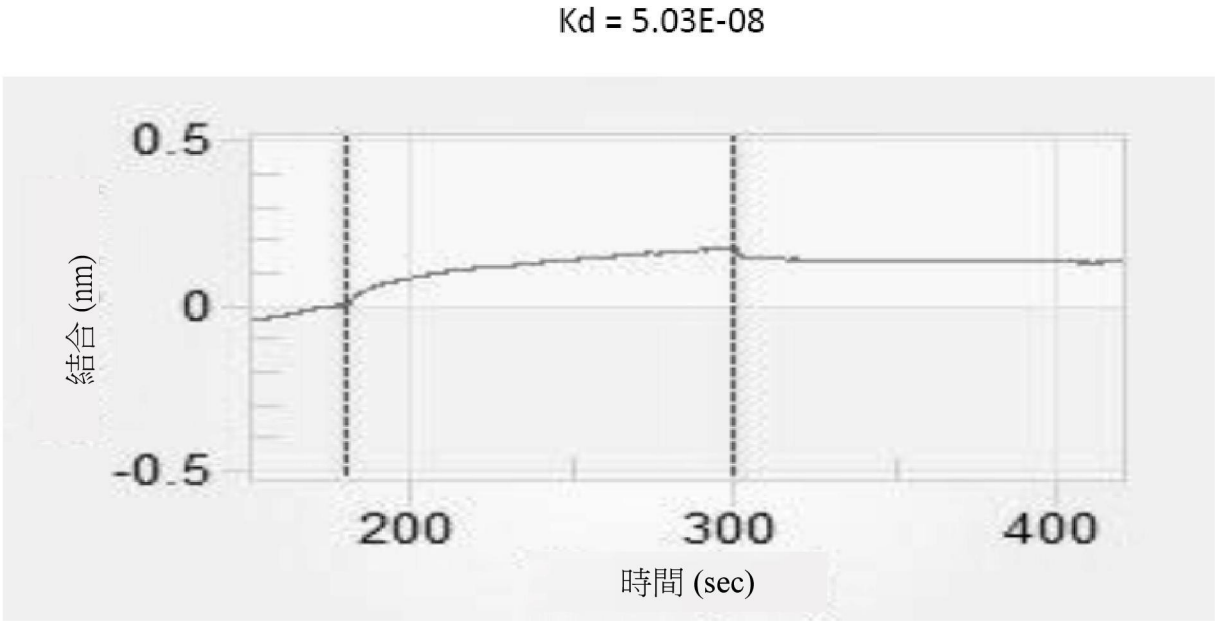
R^2 = 0.9898

裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$誤差	kdis(1/s)	kdis誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$(%)	全 X^2	全 R^2
10D1p	1	278	0.5079	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	8.22E+03	1.73E-03	1.56E-04	0.5055	0.0063	5.18E-02	0.4886	96.7	0.0301	0.9898
10D1p	1	35	0.0794	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	8.22E+03	1.73E-03	1.56E-04	0.1718	0.01	8.03E-03	0.1348	78.5	0.0301	0.9898
10D1p	1	139	0.3278	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	8.22E+03	1.73E-03	1.56E-04	0.359	0.0076	2.68E-02	0.3359	93.5	0.0301	0.9898
10D1p	1	69	0.1744	9.58E-09	9.70E-10	1.80E+05	8.22E+03	1.73E-03	1.56E-04	0.2471	0.0089	1.42E-02	0.2169	87.8	0.0301	0.9898

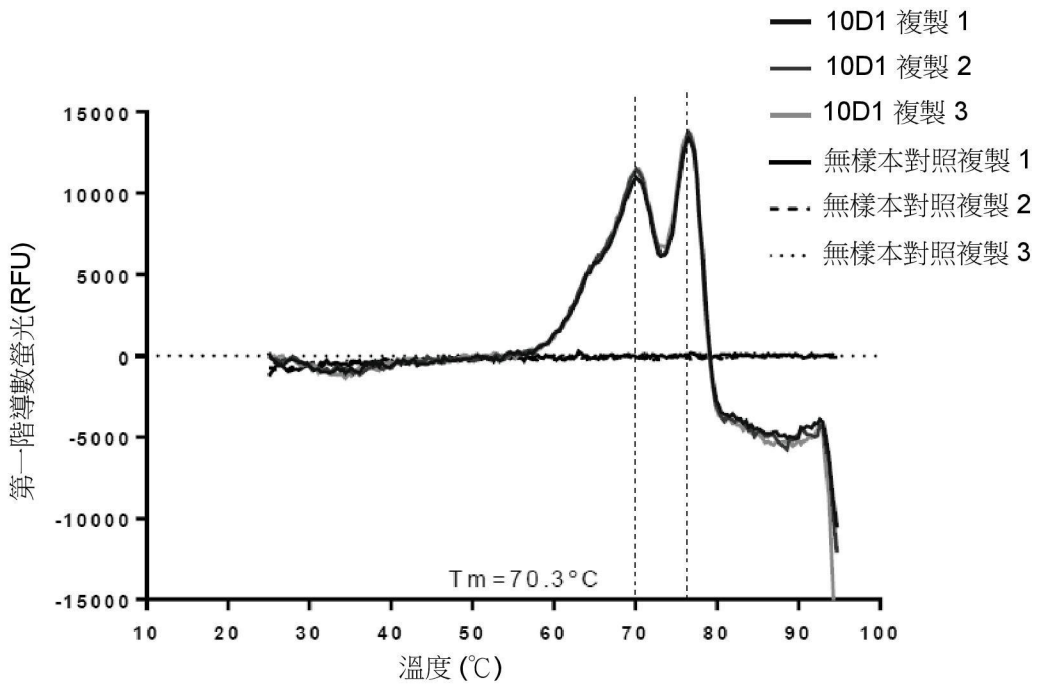
【圖8】


Kd = 8.09E-08
0.3
0.2
0.1
0
結合 (nm)
200
250
300
350
400
時間 (sec)

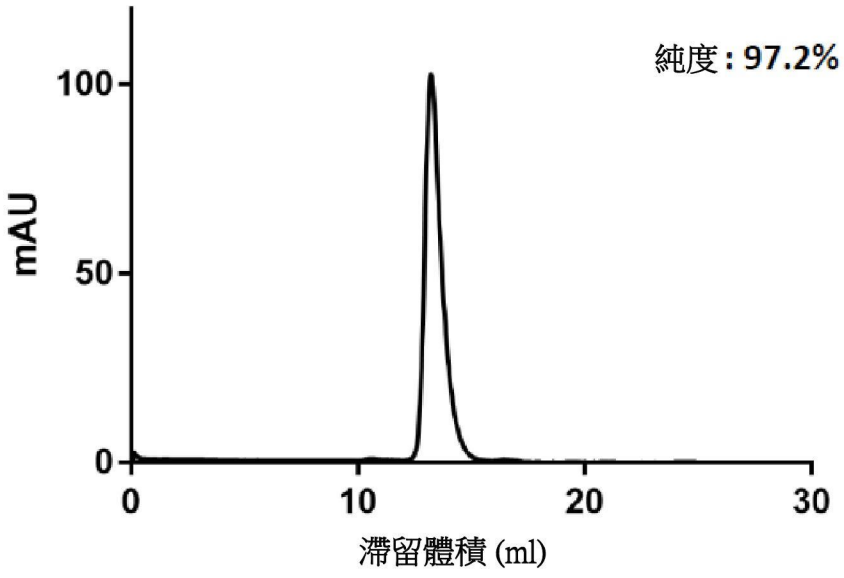
【圖9】


Kd = 5.03E-08
0.5
0
-0.5
結合 (nm)
200
300
400
時間 (sec)

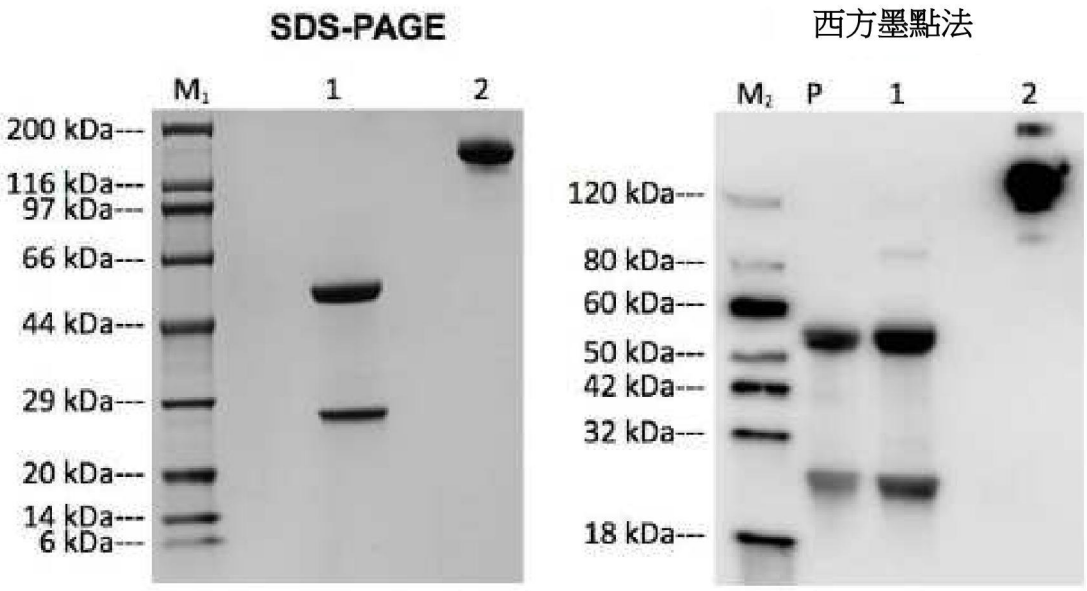
【圖10】


10D1 複製 1
10D1 複製 2
10D1 複製 3
無樣本對照複製 1
無樣本對照複製 2
無樣本對照複製 3
第一階導數螢光(RFU)
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
-15000
Tm=70.3°C
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
溫度 (℃)

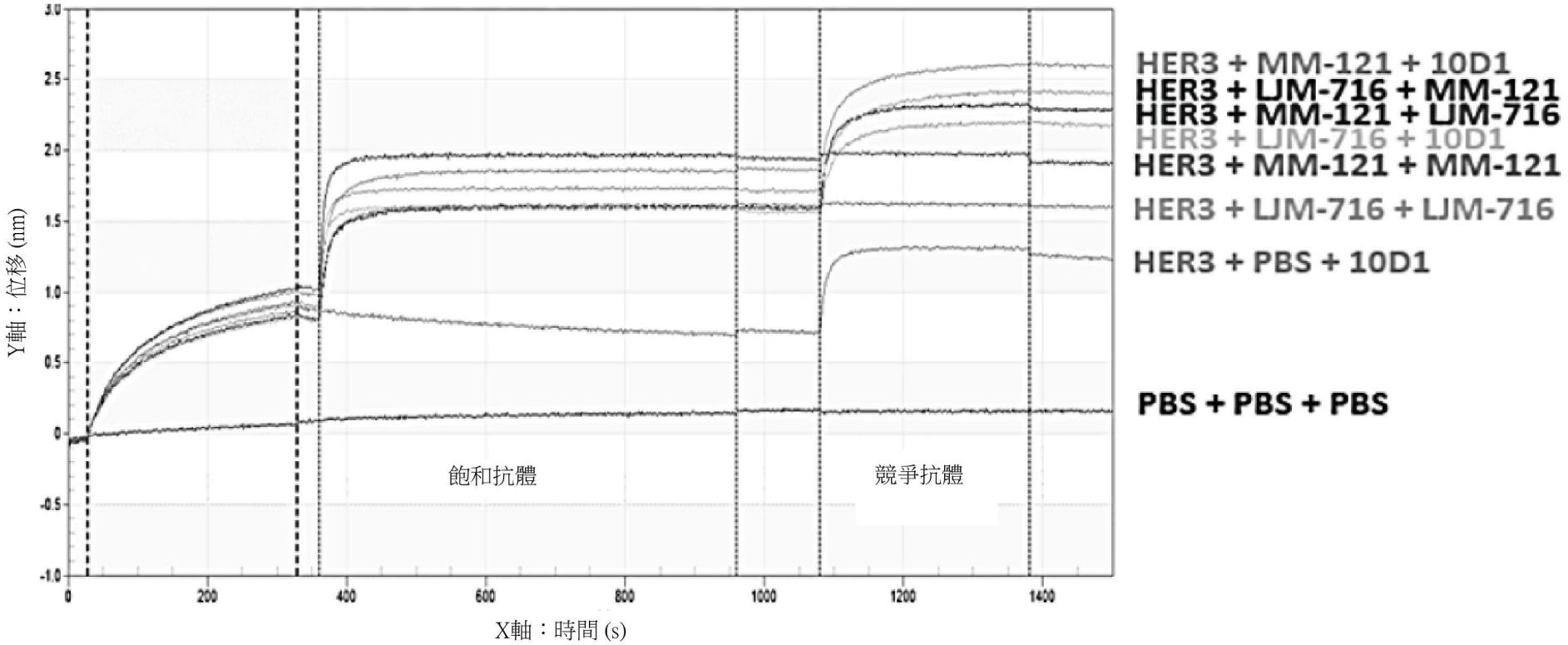
【圖11】


純度：97.2%
100
50
0
mAU
0
10
20
30
滯留體積 (ml)

【圖12】


SDS-PAGE
M1
1
2
200 kDa---
116 kDa---
97 kDa---
66 kDa---
44 kDa---
29 kDa---
20 kDa---
14 kDa---
6 kDa---
西方墨點法
M2
P
1
2
120 kDa---
80 kDa---
60 kDa---
50 kDa---
42 kDa---
32 kDa---
18 kDa---

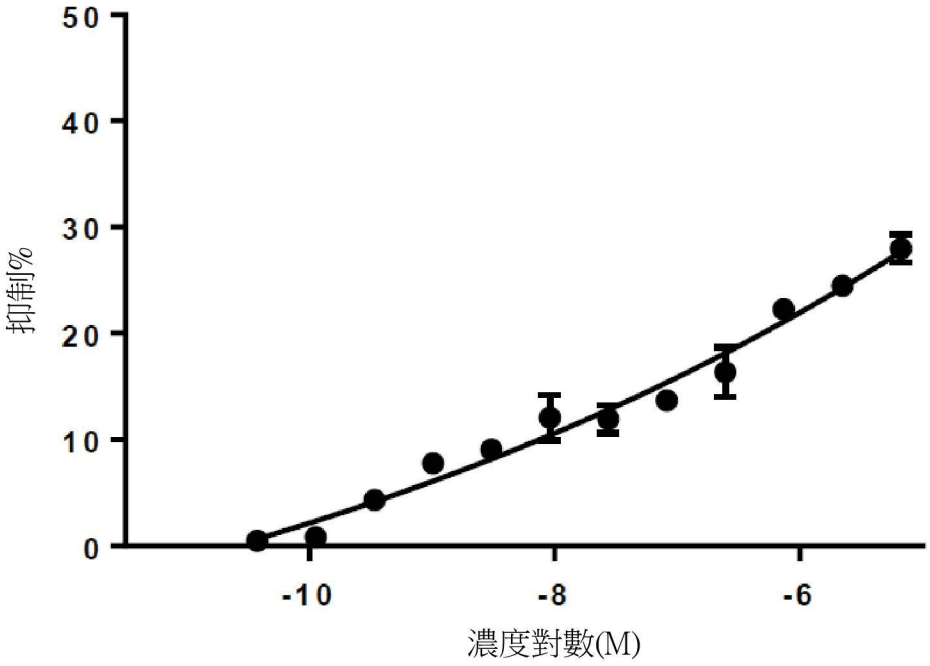
【圖13】


Y軸：位移 (nm)
X軸：時間 (s)
飽和抗體
競爭抗體
HER3 + MM-121 + 10D1
HER3 + LJM-716 + MM-121
HER3 + MM-121 + LJM-716
HER3 + LJM-716 + 10D1
HER3 + MM-121 + MM-121
HER3 + LJM-716 + LJM-716
HER3 + PBS + 10D1
PBS + PBS + PBS

【圖14A】

競爭抗體				
飽和抗體		10D1	MM-121	UM-716
	10D1	x	x	x
	MM-121	0.757	x	0.729
	UM-716	0.638	0.693	x

【圖14B】

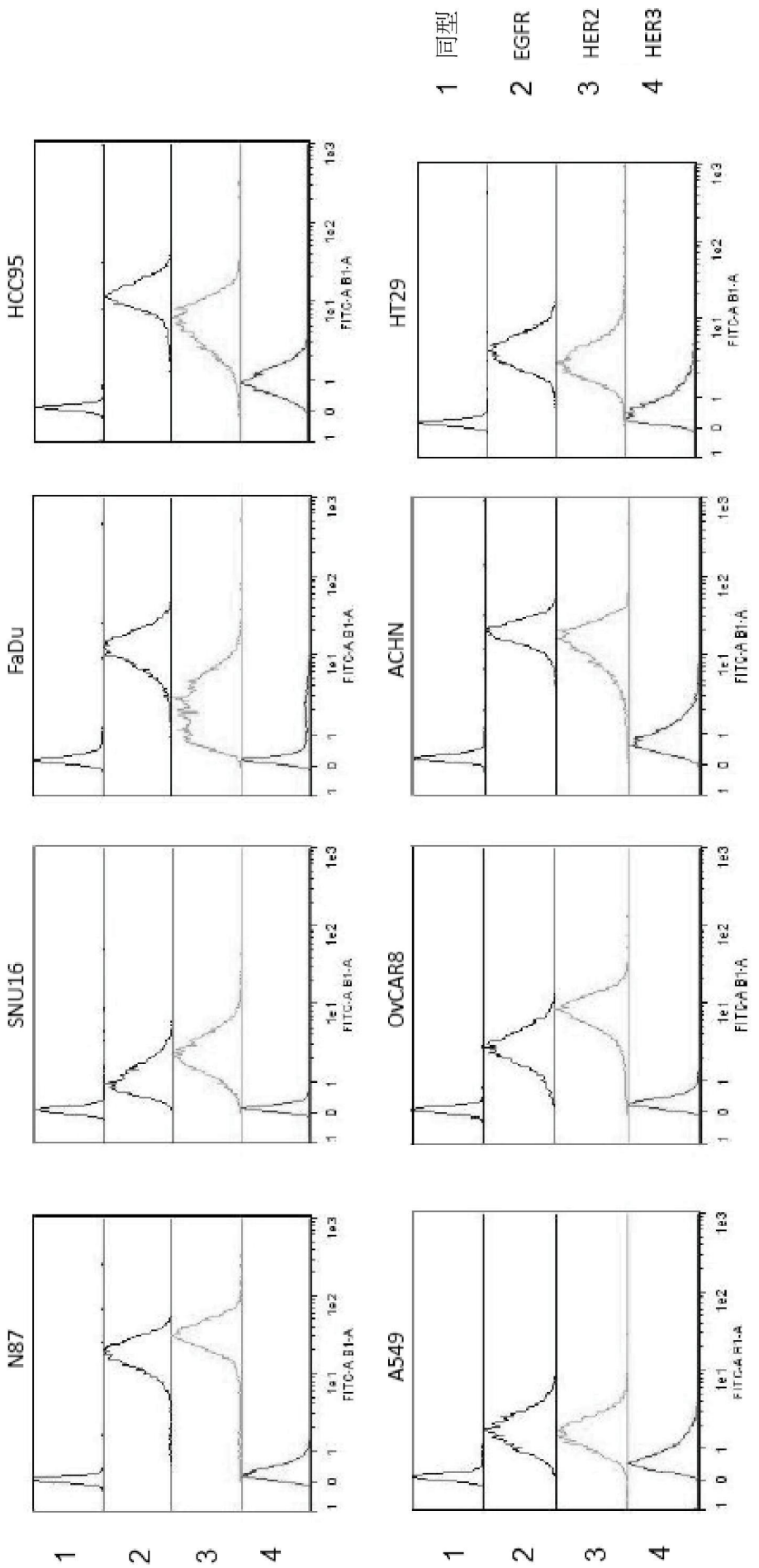


【圖15】

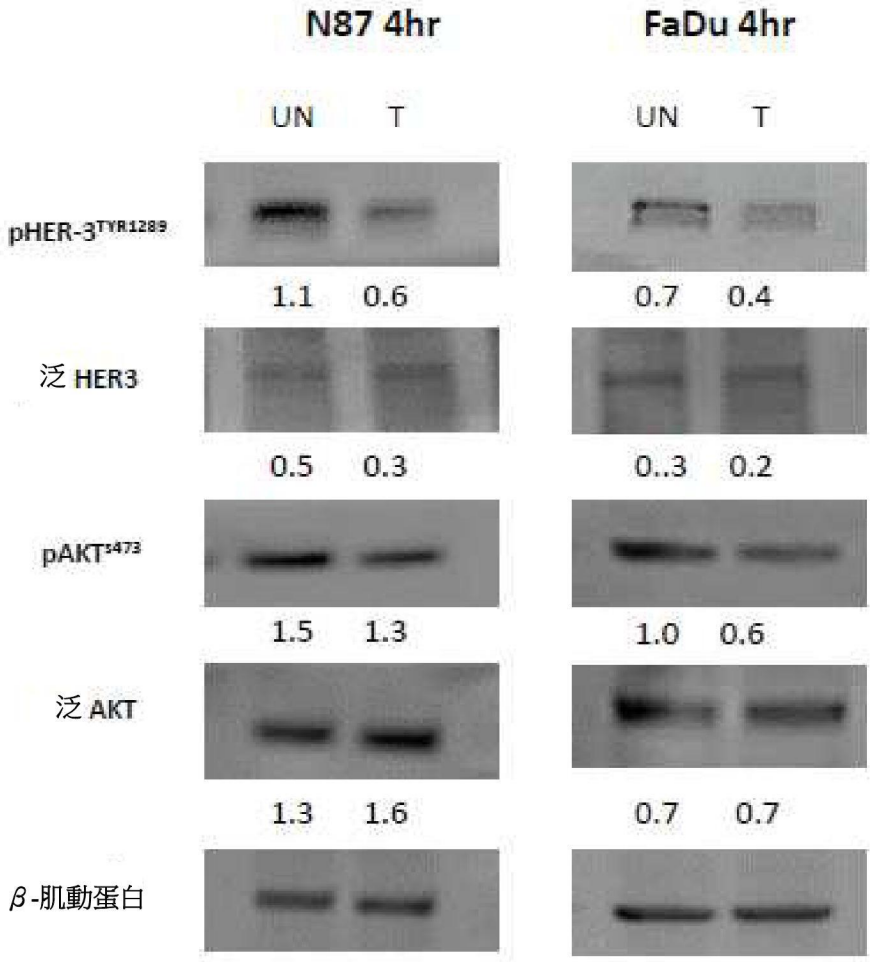
實體腫瘤	細胞株	mRNA表現 (資料來自CCLE*)						蛋白表現 (資料根據FACS**)		
		EGFR	HER2	HER3	HER4	EGF	NRG1	EGFR	HER2	HER3
胃	N87	7.08	13.18	9.67	3.83	4.08	4.22	358	618	5.6
	SNU16	6.88	7.8	11.06	4.04	3.78	4.26	13.6	28.3	1.87
結腸直腸	HT29	6.54	8.11	10.8	3.81	3.83	4.53	27.5	20.3	4.2
頭頸部	FaDu	7.99	7.36	8.35	4.01	3.89	4.96	65.1	11.6	1.5
肺	A549	7.29	6.79	5.18	3.85	4.2	8.81	19	17.7	7.4
	HCC95	7.33	7.06	7.31	3.85	4.19	11.24	100.8	44.5	8.2
卵巢	OvCAR8	6.19	6.72	8.24	3.86	4.72	6.65	44.5	130.5	4.7
腎	ACHN	7.81	6.78	6.32	3.8	4.66	8.04	93.6	67.5	4

*CCLE基因表現資料為從Affymetrix基因晶片產生的對數2-轉換穩健多陣列(RMA)正規化的資料。表現值更確切地說(in rather)是相對的.
**經FlowLogic計算、正規化為同型的中位數螢光強度.

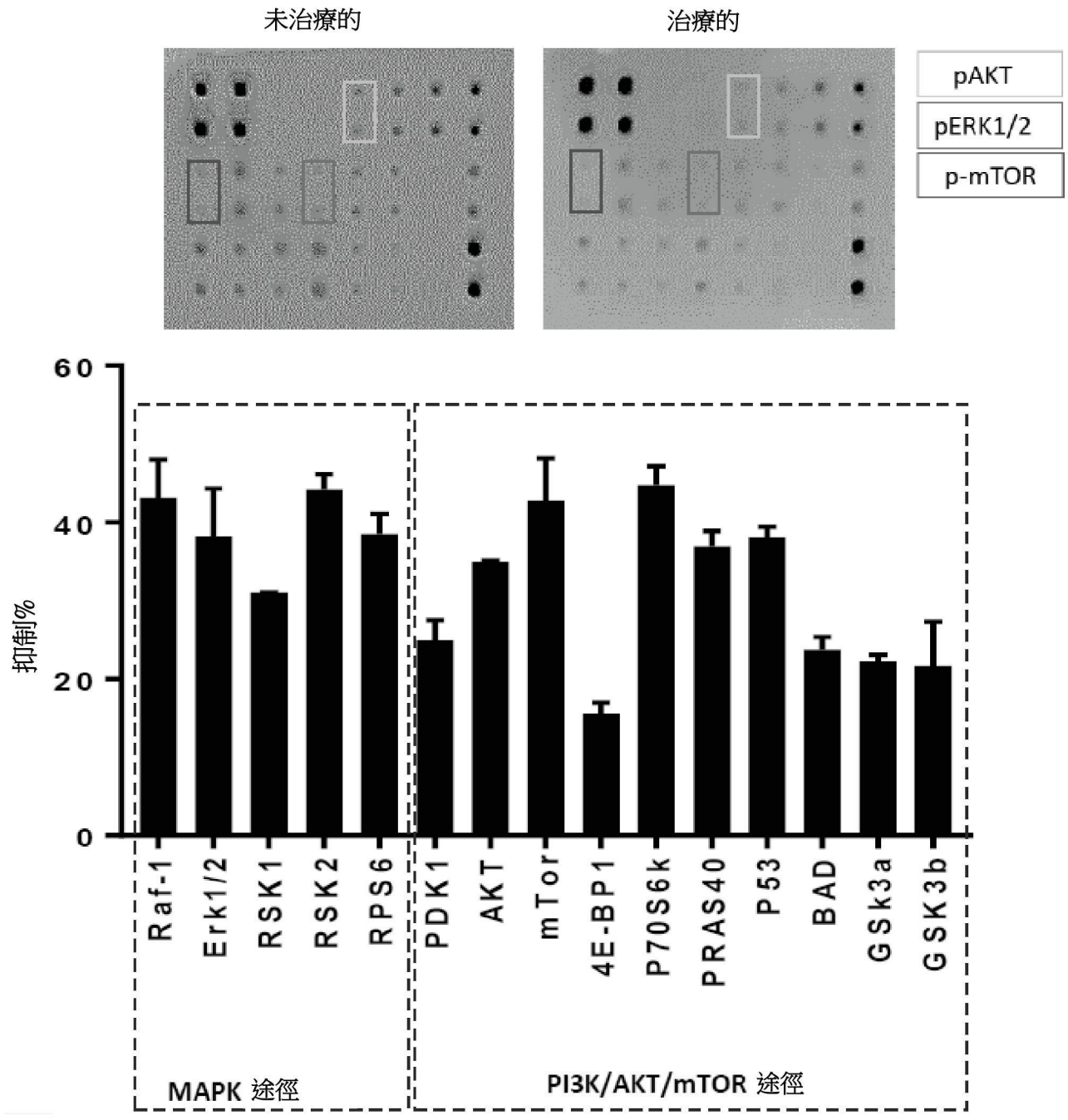
【圖16A】


HCC95
FaDu
SNU16
N87
HT29
ACHN
OvCAR8
A549
FITC-A B1-A
1 同型
2 EGFR
3 HER2
4 HER3

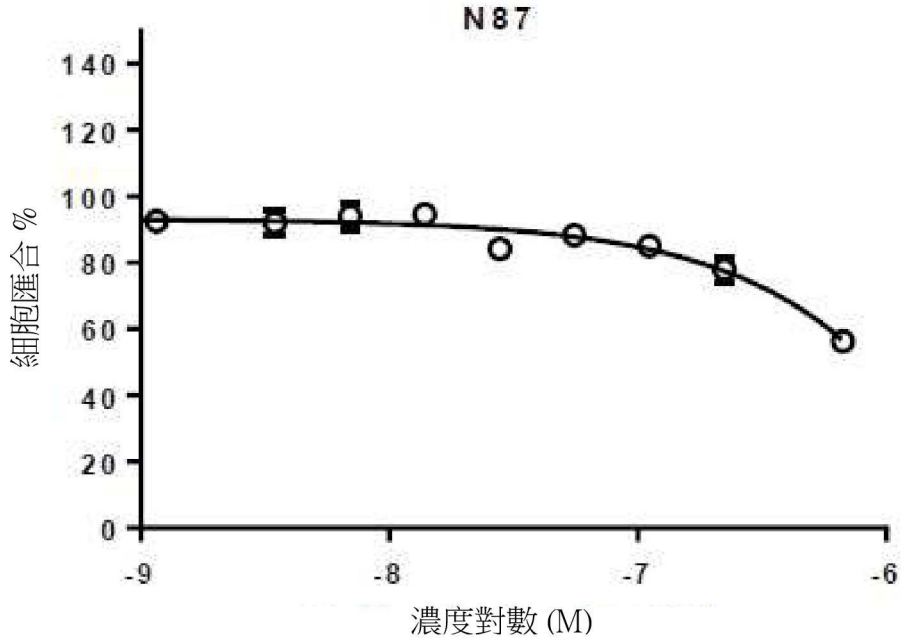
【圖16B】


N87 4hr
FaDu 4hr
UN = 未治療的
T = 治療的
UN
T
UN
T
pHER-3TYR1289
1.1
0.6
0.7
0.4
泛 HER3
0.5
0.3
0..3
0.2
pAKTS473
1.5
1.3
1.0
0.6
泛 AKT
1.3
1.6
0.7
0.7
β-肌動蛋白

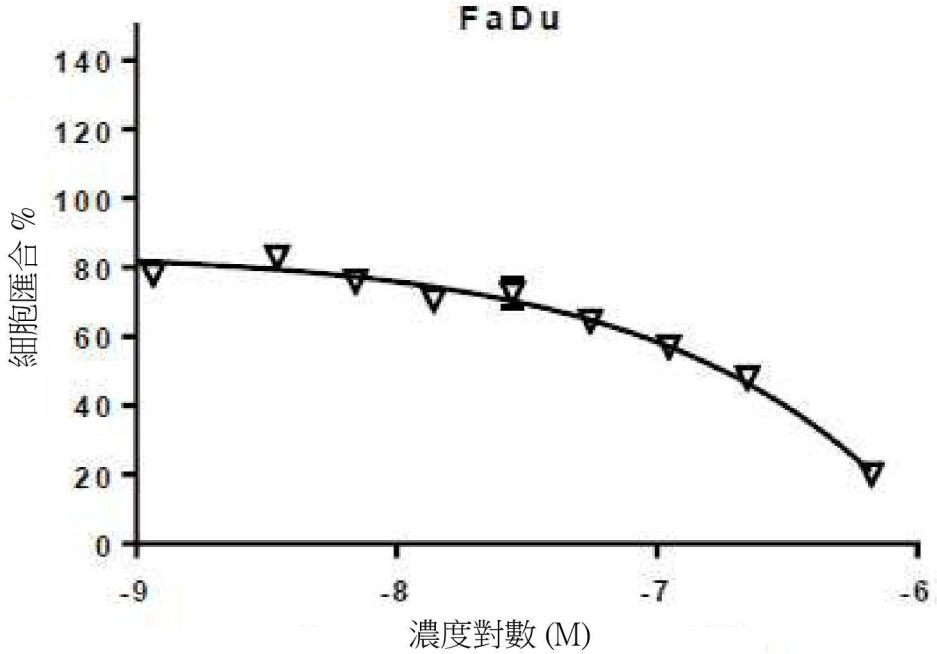
【圖17】


未治療的
治療的
pAKT
pERK1/2
p-mTOR
抑制%
60
40
20
0
Raf-1
Erk1/2
RSK1
RSK2
RPS6
PDK1
AKT
mTor
4E-BP1
P70S6k
PRAS40
P53
BAD
GSk3a
GSK3b
MAPK 途徑
PI3K/AKT/mTOR 途徑

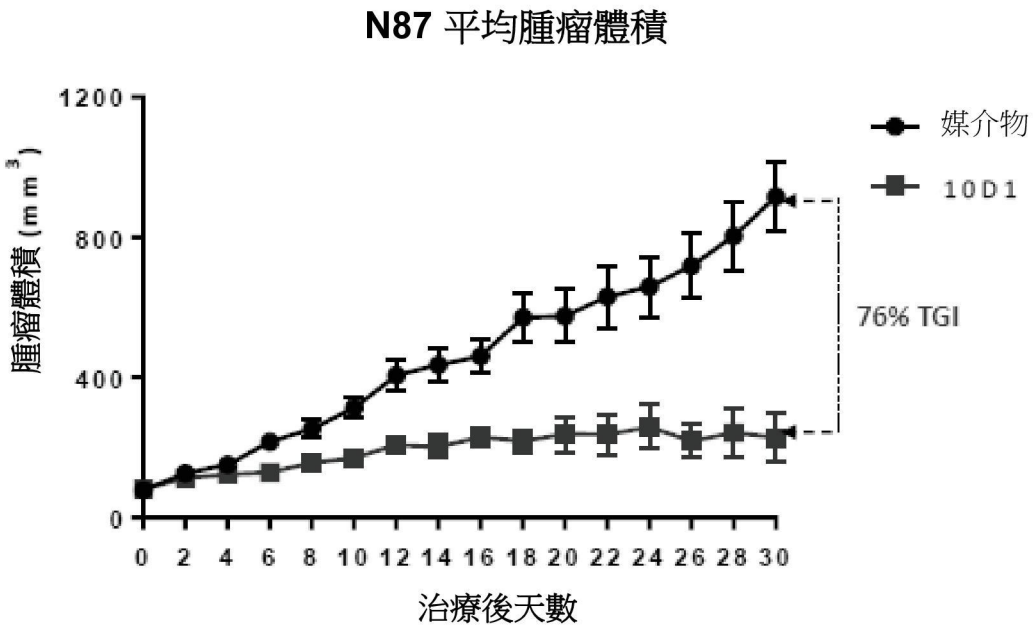
【圖18】


N87
140
120
100
80
60
40
20
0
細胞匯合 %
-9
-8
-7
-6
濃度對數 (M)

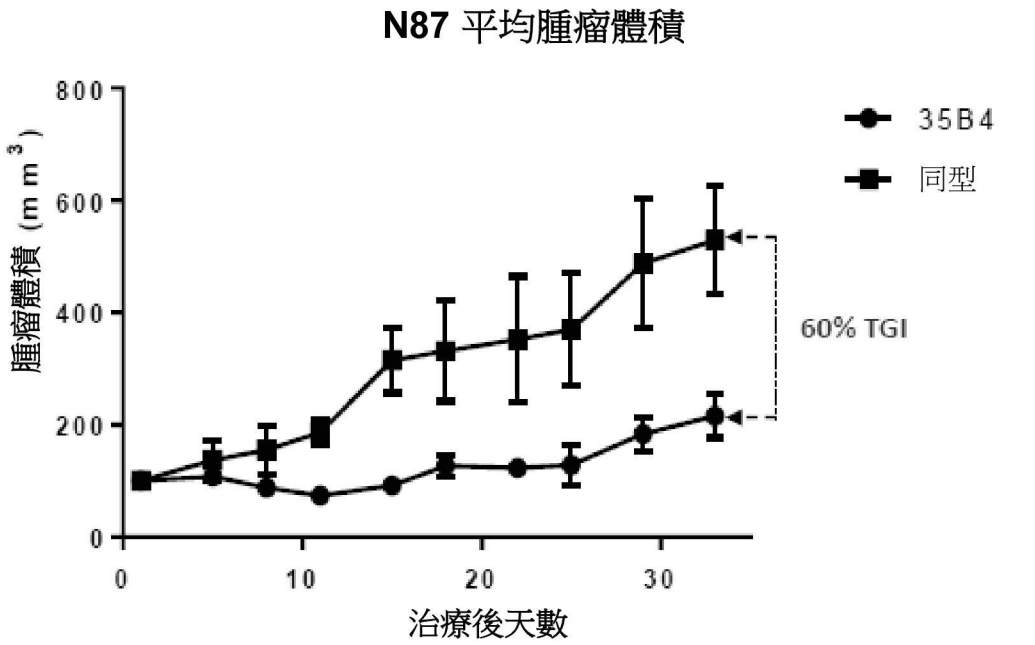
【圖19A】


FaDu
140
120
100
80
60
40
20
0
細胞匯合 %
-9
-8
-7
-6
濃度對數 (M)

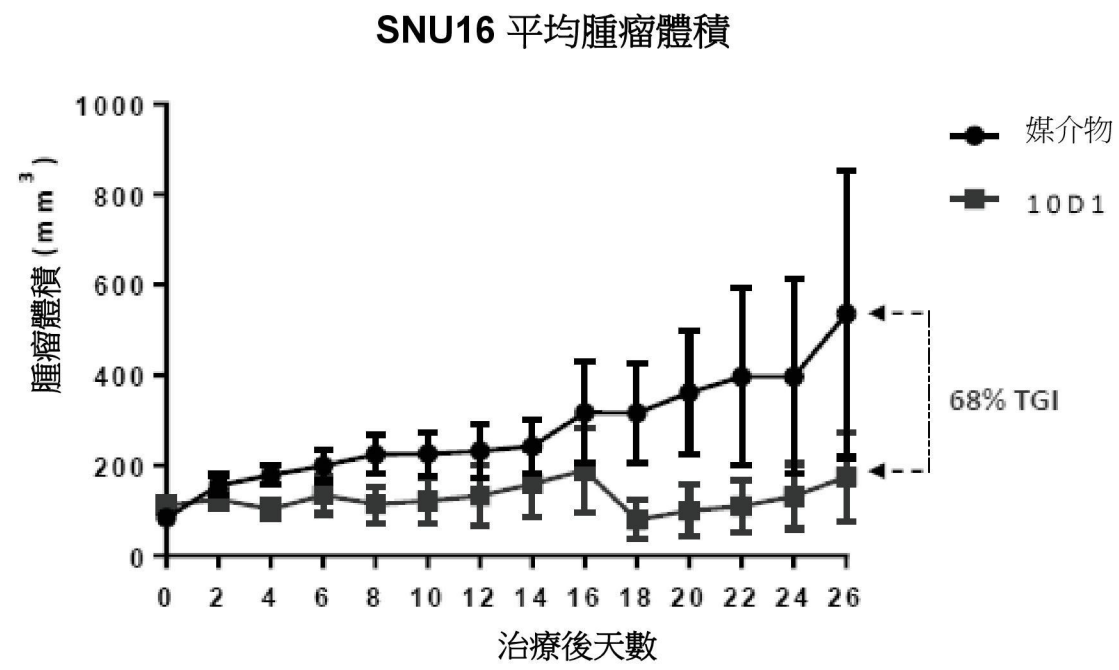
【圖19B】


N87 平均腫瘤體積
腫瘤體積 (mm3)
1200
800
400
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
治療後天數
媒介物
10D1
76% TGI

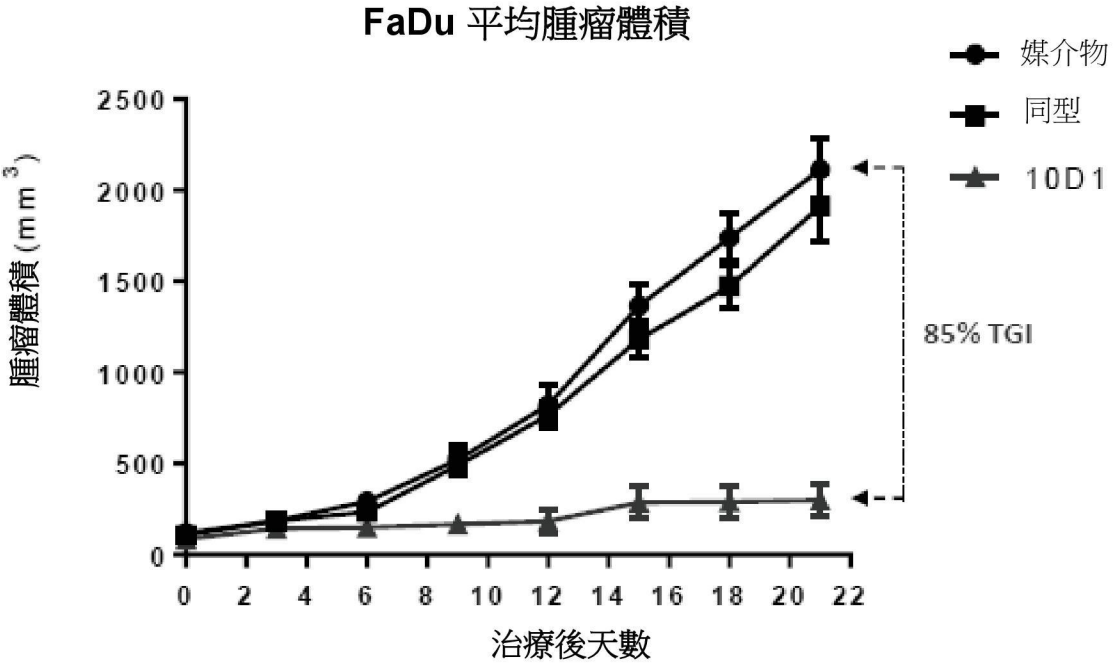
【圖20】


N87 平均腫瘤體積
腫瘤體積 (mm3)
800
600
400
200
0
0 10 20 30
治療後天數
35B4
同型
60% TGI

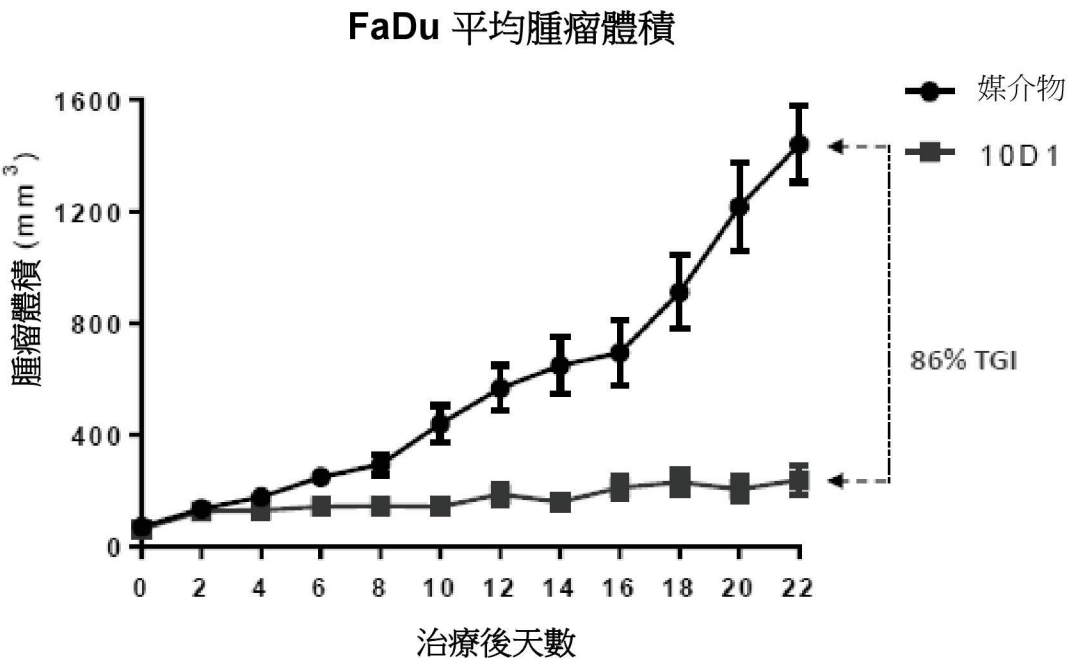
【圖21】


SNU16 平均腫瘤體積
腫瘤體積 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
治療後天數
媒介物
10D1
68% TGI

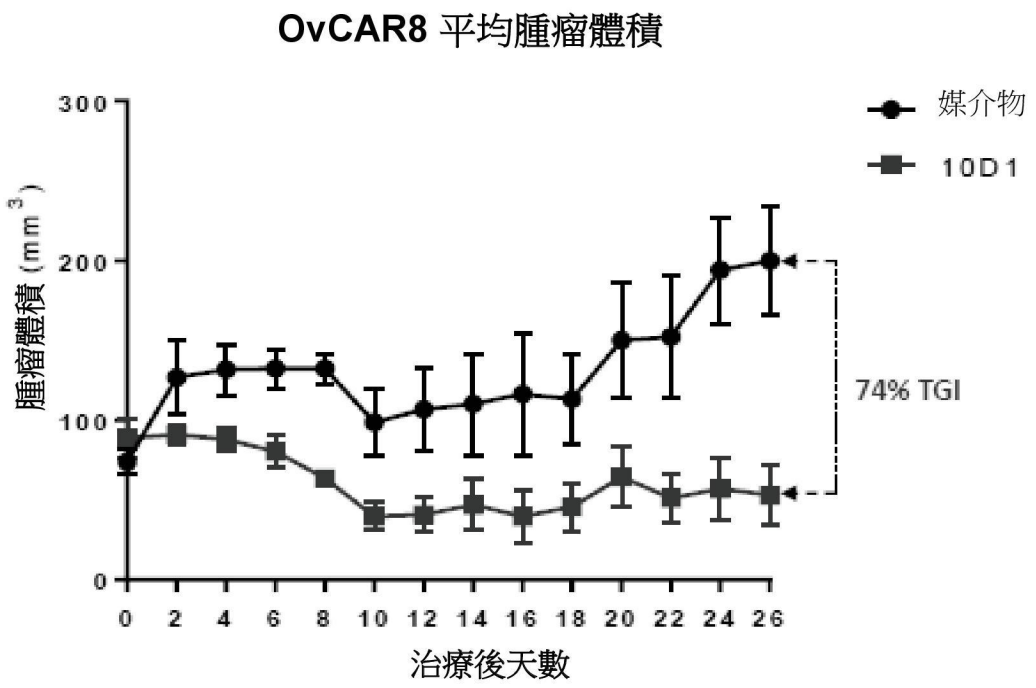
【圖22】


FaDu 平均腫瘤體積
腫瘤體積 (mm3)
2500
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
治療後天數
媒介物
同型
10D1
85% TGI

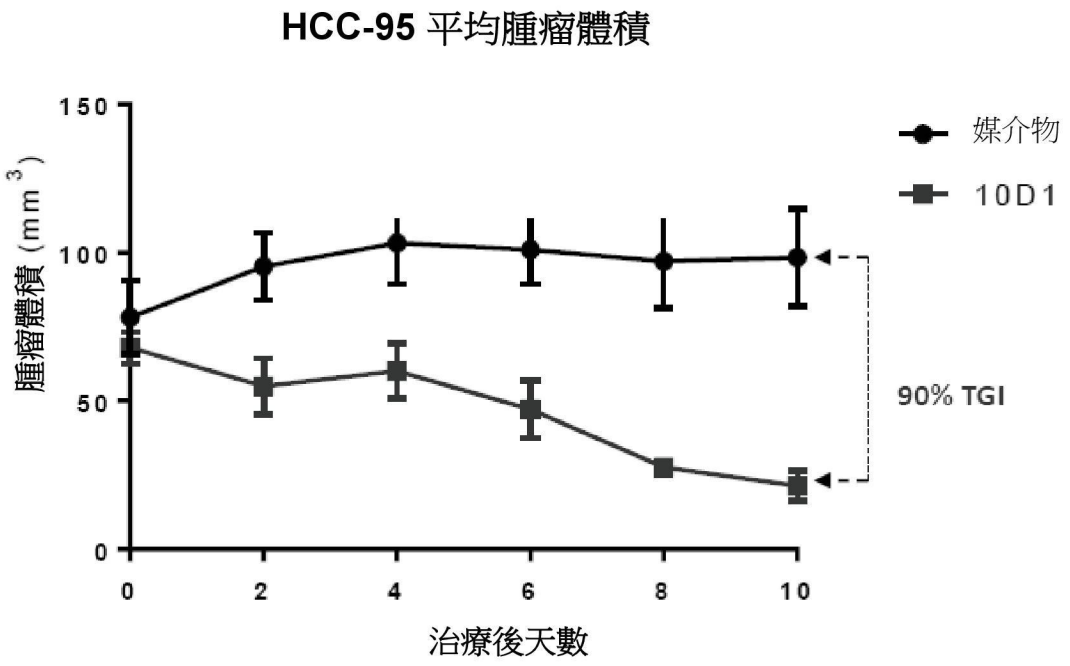
【圖23】


FaDu 平均腫瘤體積
媒介物
10D1
86% TGI
腫瘤體積 (mm3)
1600
1200
800
400
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22
治療後天數

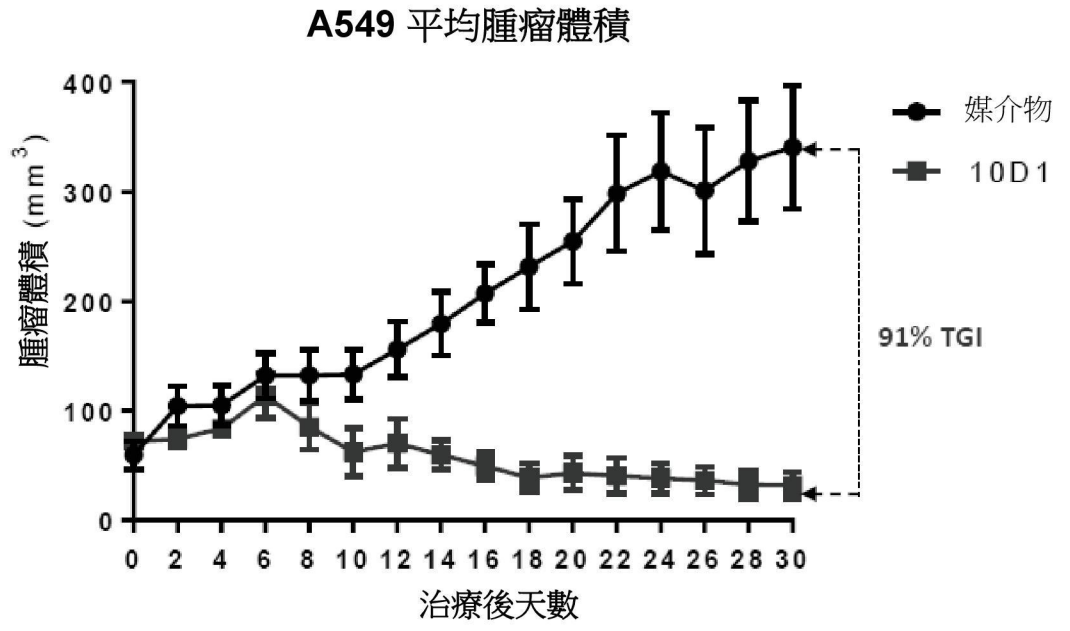
【圖24】


OvCAR8 平均腫瘤體積
媒介物
10D1
74% TGI
腫瘤體積 (mm3)
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
治療後天數

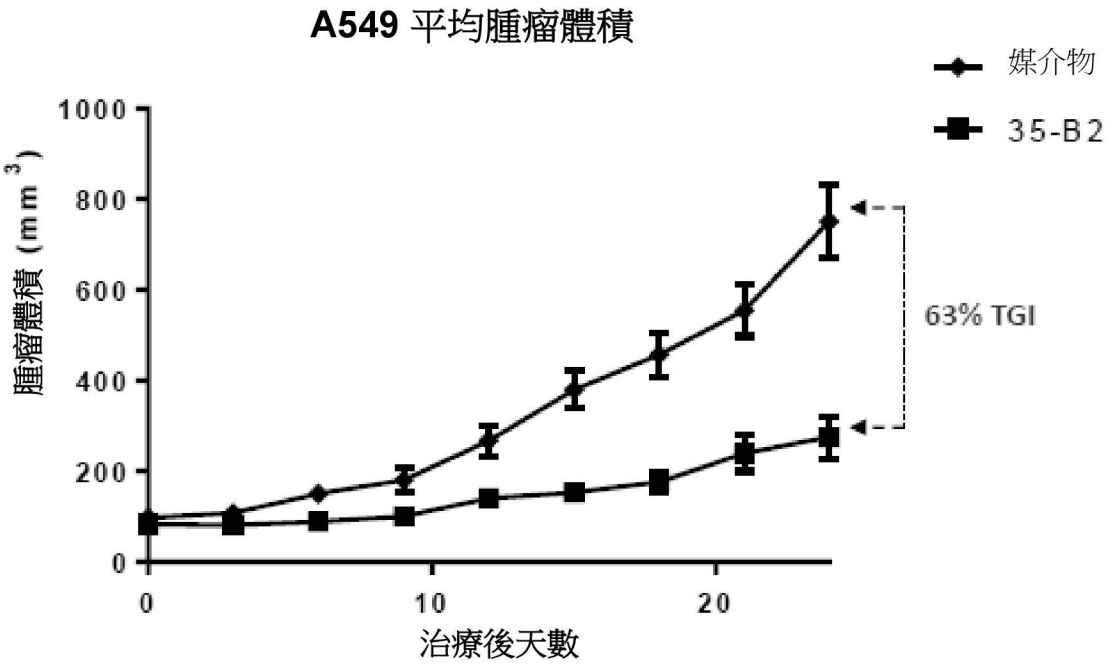
【圖25】


HCC-95 平均腫瘤體積
腫瘤體積（mm3）
150
100
50
0
0
2
4
6
8
10
治療後天數
媒介物
10D1
90% TGI

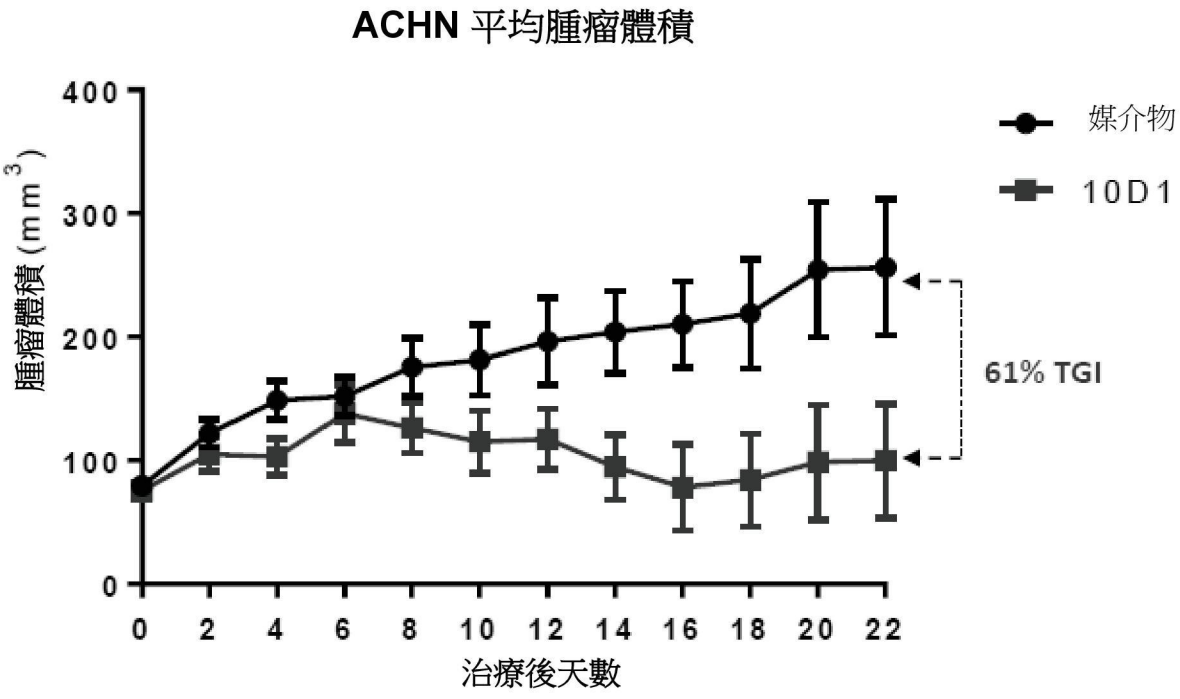
【圖26】


A549 平均腫瘤體積
腫瘤體積（mm3）
400
300
200
100
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
治療後天數
媒介物
10D1
91% TGI

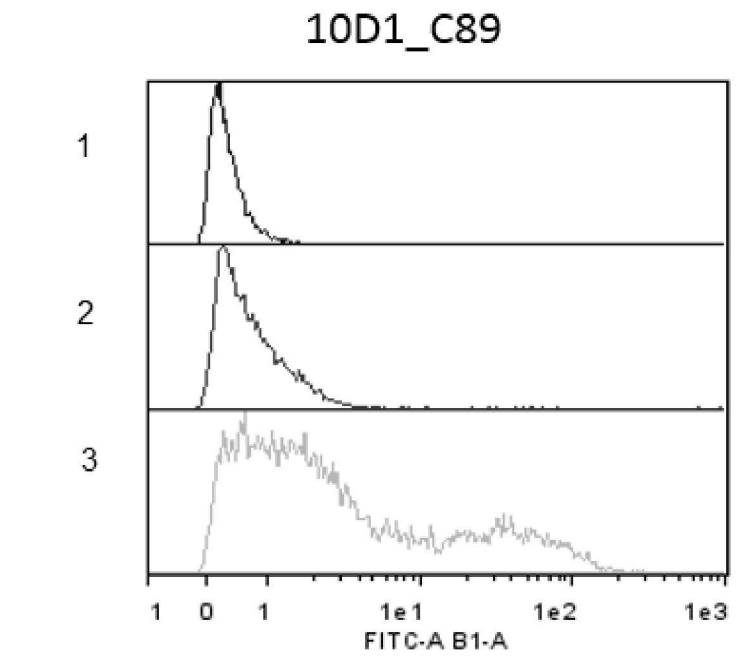
【圖27】


A549 平均腫瘤體積
媒介物
35-B2
腫瘤體積 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
10
20
治療後天數
63% TGI

【圖28】

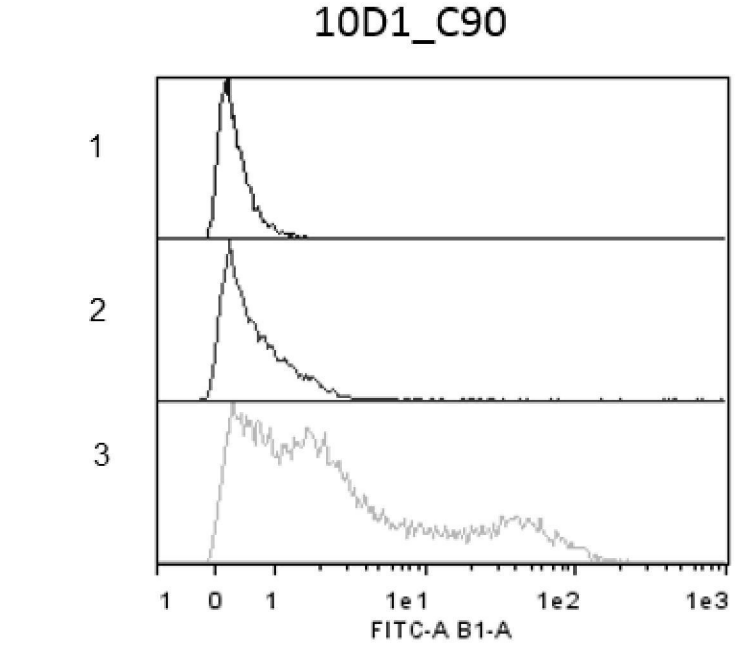

ACHN 平均腫瘤體積
媒介物
10D1
腫瘤體積 (mm3)
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
治療後天數
61% TGI

【圖29】



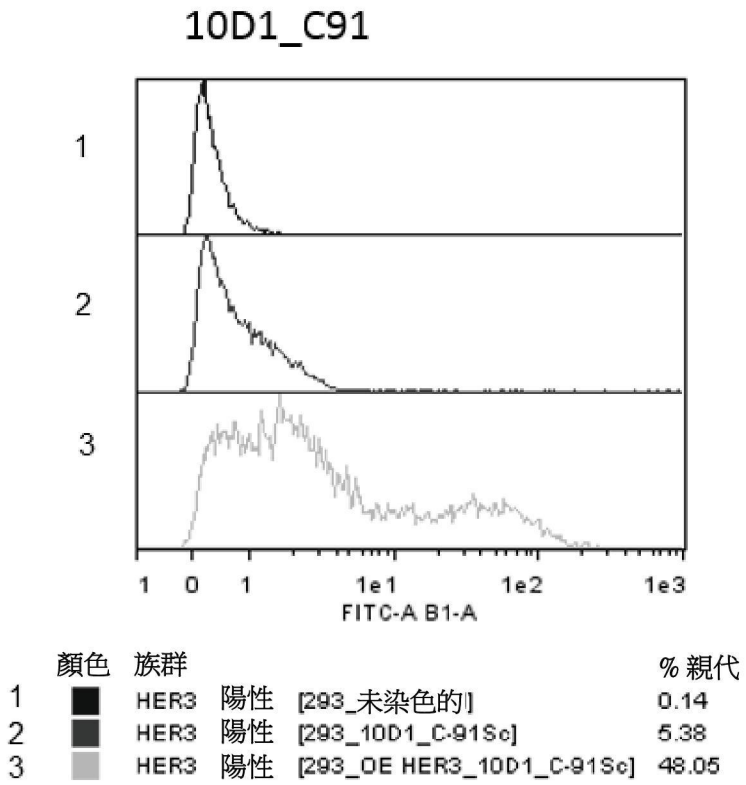
	顏色	族群		% 親代
1		HER3 陽性	[293_未染色的]	0.14
2		HER3 陽性	[293_10D1_C-89Sc]	2.79
3		HER3 陽性	[293_OE HER3_10D1_C-89Sc]	44.57

【圖30】

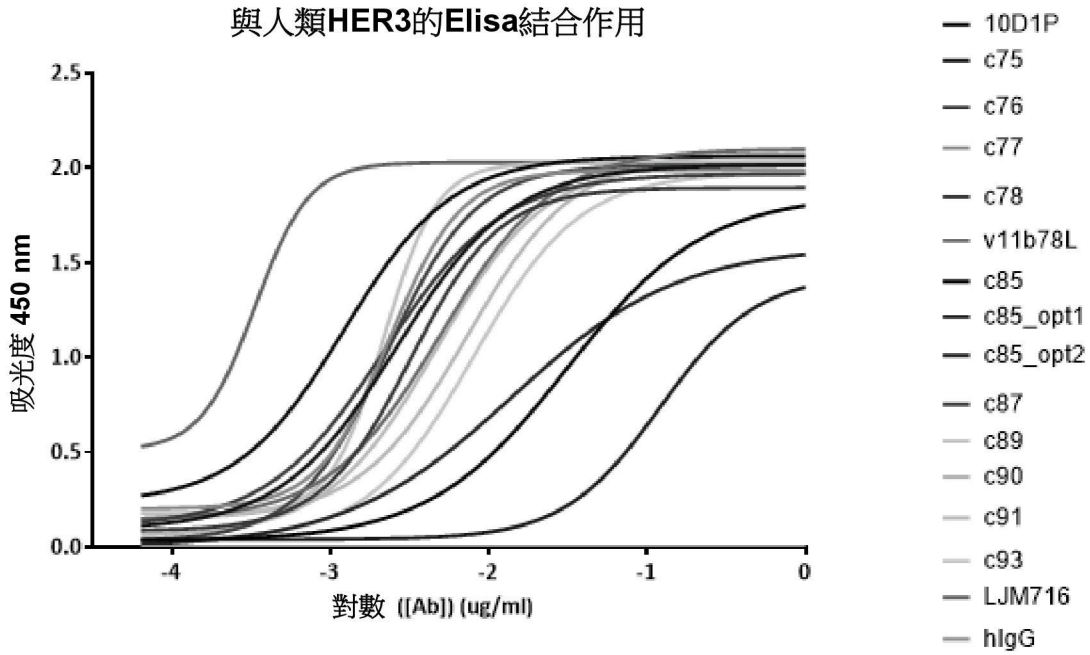


	顏色	族群		% 親代
1		HER3 陽性	[293_未染色的]	0.14
2		HER3 陽性	[293_10D1_C-90Sc]	2.48
3		HER3 陽性	[293_OE HER3_10D1_C-90Sc]	41.81

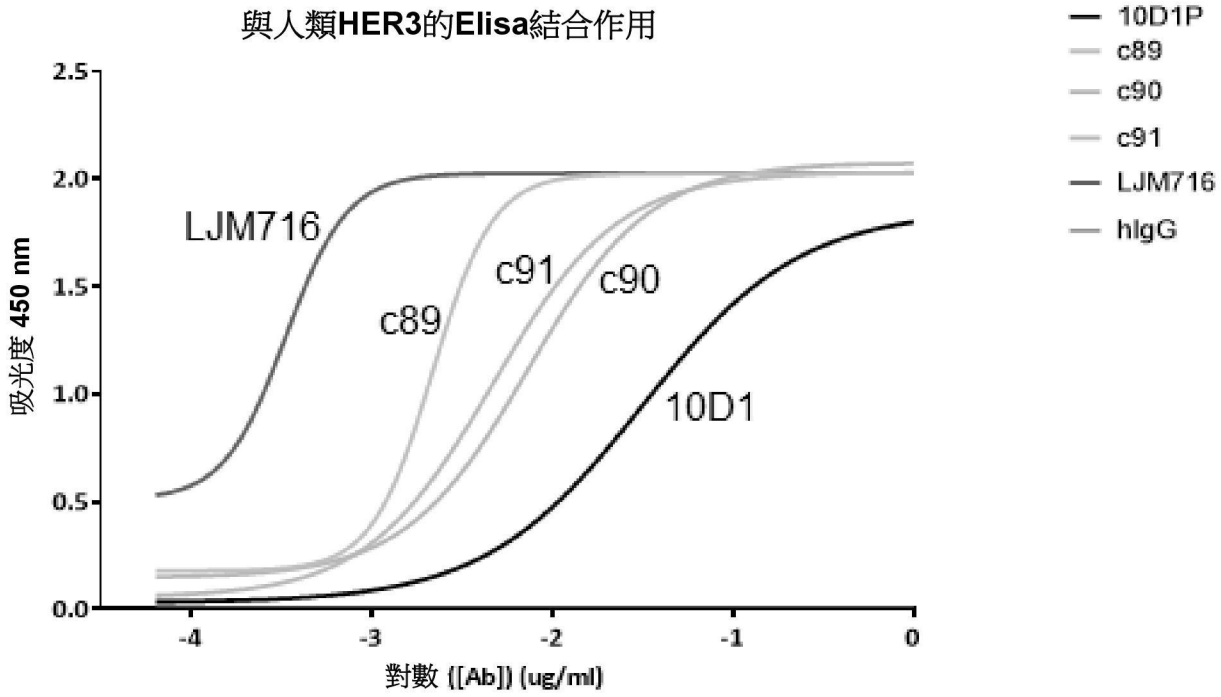
【圖31】


10D1_C91
1
2
3
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A
顏色 族群 % 親代
1 HER3 陽性 [293_未染色的] 0.14
2 HER3 陽性 [293_10D1_C-91Sc] 5.38
3 HER3 陽性 [293_OE HER3_10D1_C-91Sc] 48.05

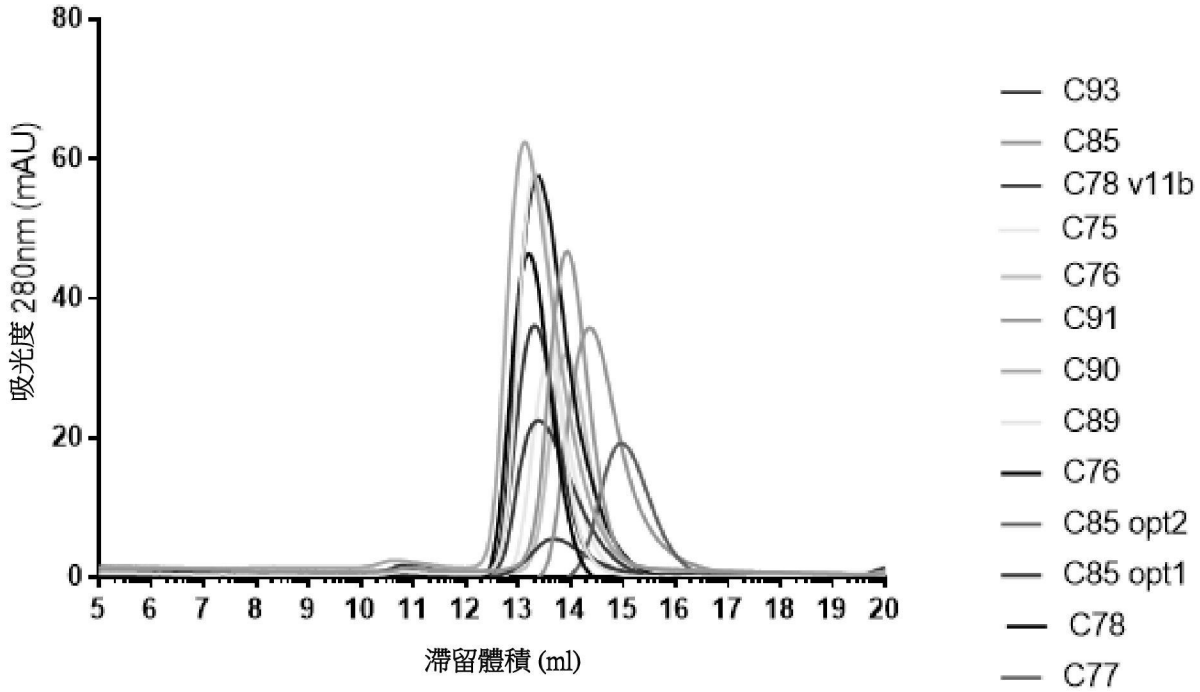
【圖32】


與人類HER3的Elisa結合作用
吸光度 450 nm
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-4 -3 -2 -1 0
對數 ([Ab]) (ug/ml)
10D1P
c75
c76
c77
c78
v11b78L
c85
c85_opt1
c85_opt2
c87
c89
c90
c91
c93
LJM716
hIgG

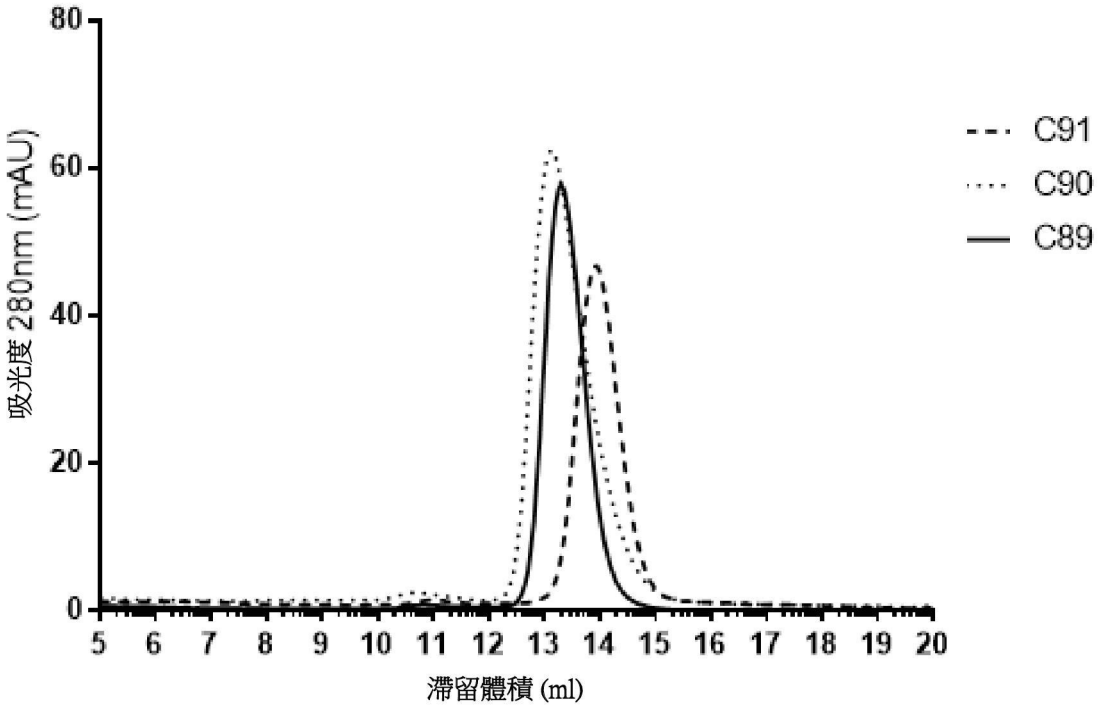
【圖33A】


與人類HER3的Elisa結合作用
吸光度 450 nm
對數 ([Ab]) (ug/ml)
LJM716
c89
c91
c90
10D1
10D1P
c89
c90
c91
LJM716
hIgG

【圖33B】


吸光度 280nm (mAU)
滯留體積 (ml)
C93
C85
C78 v11b
C75
C76
C91
C90
C89
C76
C85 opt2
C85 opt1
C78
C77

【圖34A】


80
60
40
20
0
吸光度 280nm (mAU)
5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20
滯留體積 (ml)
C91
C90
C89

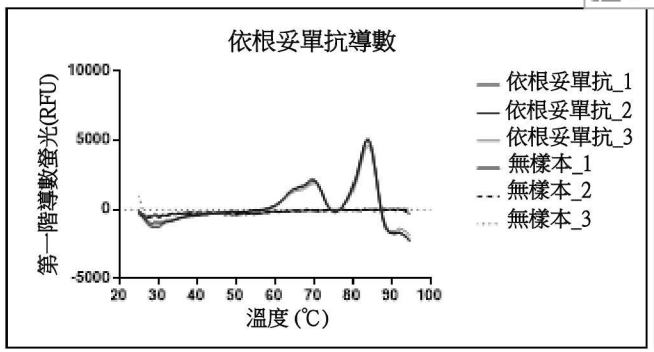
【圖34B】

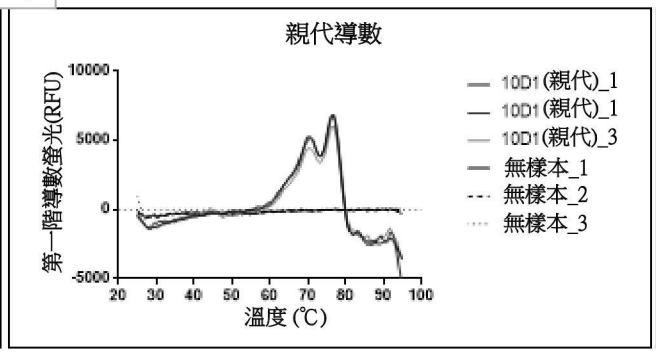
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
LIM716	70.8	83.8

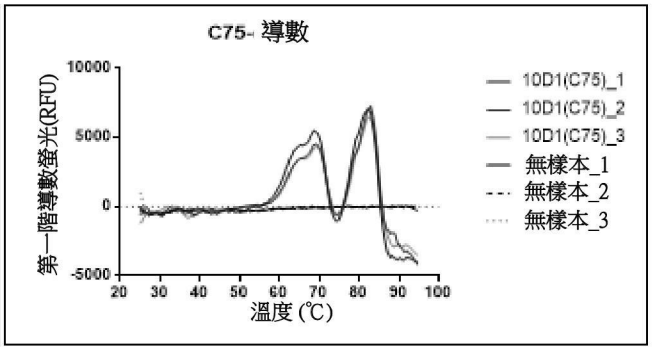
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (親代)	69.9	77.2

	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C75)	69.5	82.6

(Ctrl)



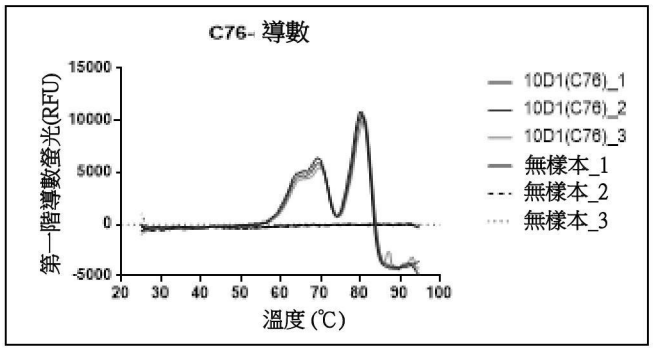


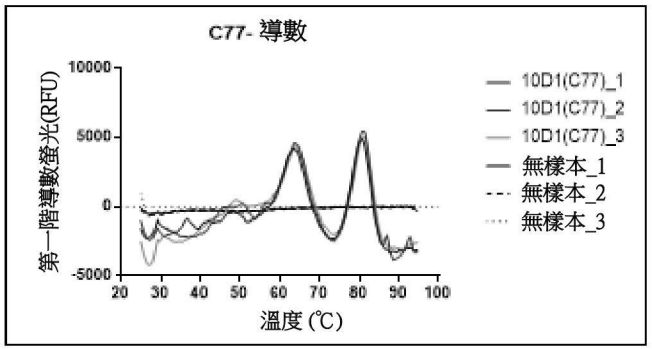


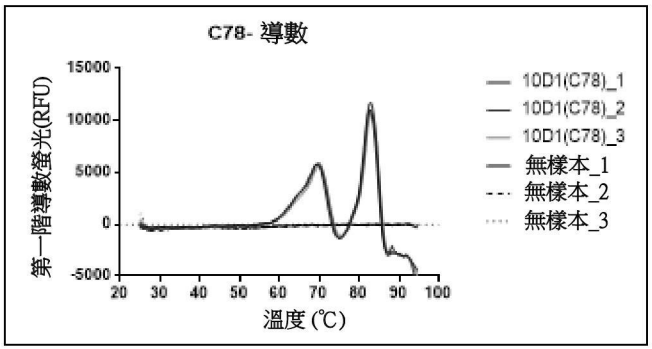
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C76)	69.6	80.9

	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C77)	64.1	80.9

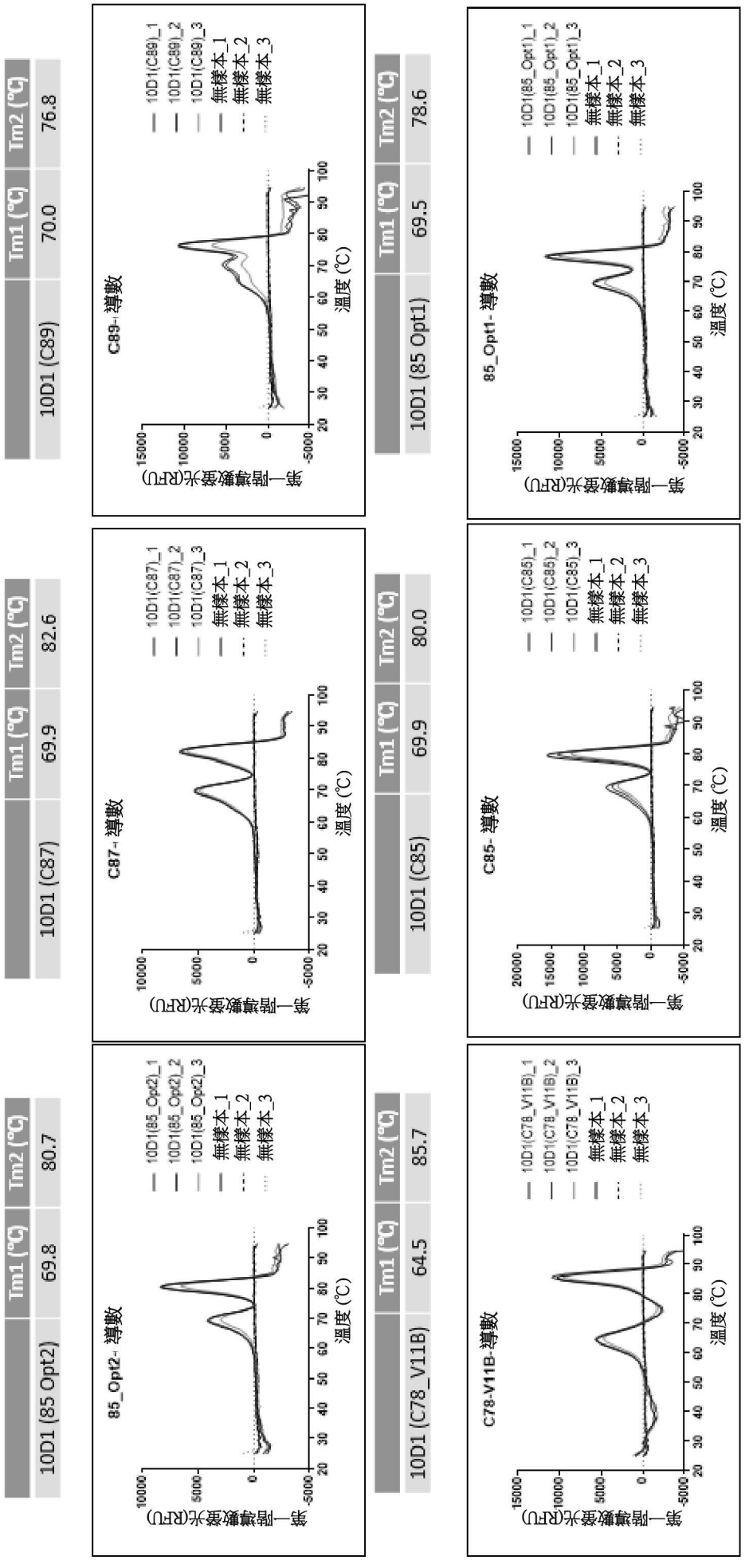
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C78)	70.2	83.3







【圖35A】


10D1 (85 Opt2)
Tm1 (℃) 69.8
Tm2 (℃) 80.7
85_Opt2- 導數
10D1(85_Opt2)_1
10D1(85_Opt2)_2
10D1(85_Opt2)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)
10D1 (C87)
Tm1 (℃) 69.9
Tm2 (℃) 82.6
C87- 導數
10D1(C87)_1
10D1(C87)_2
10D1(C87)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)
10D1 (C89)
Tm1 (℃) 70.0
Tm2 (℃) 76.8
C89- 導數
10D1(C89)_1
10D1(C89)_2
10D1(C89)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)
10D1 (C78_V11B)
Tm1 (℃) 64.5
Tm2 (℃) 85.7
C78-V11B- 導數
10D1(C78_V11B)_1
10D1(C78_V11B)_2
10D1(C78_V11B)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)
10D1 (C85)
Tm1 (℃) 69.9
Tm2 (℃) 80.0
C85- 導數
10D1(C85)_1
10D1(C85)_2
10D1(C85)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)
10D1 (85 Opt1)
Tm1 (℃) 69.5
Tm2 (℃) 78.6
85_Opt1- 導數
10D1(85_Opt1)_1
10D1(85_Opt1)_2
10D1(85_Opt1)_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3
第一階導數螢光(RFU)
溫度 (℃)

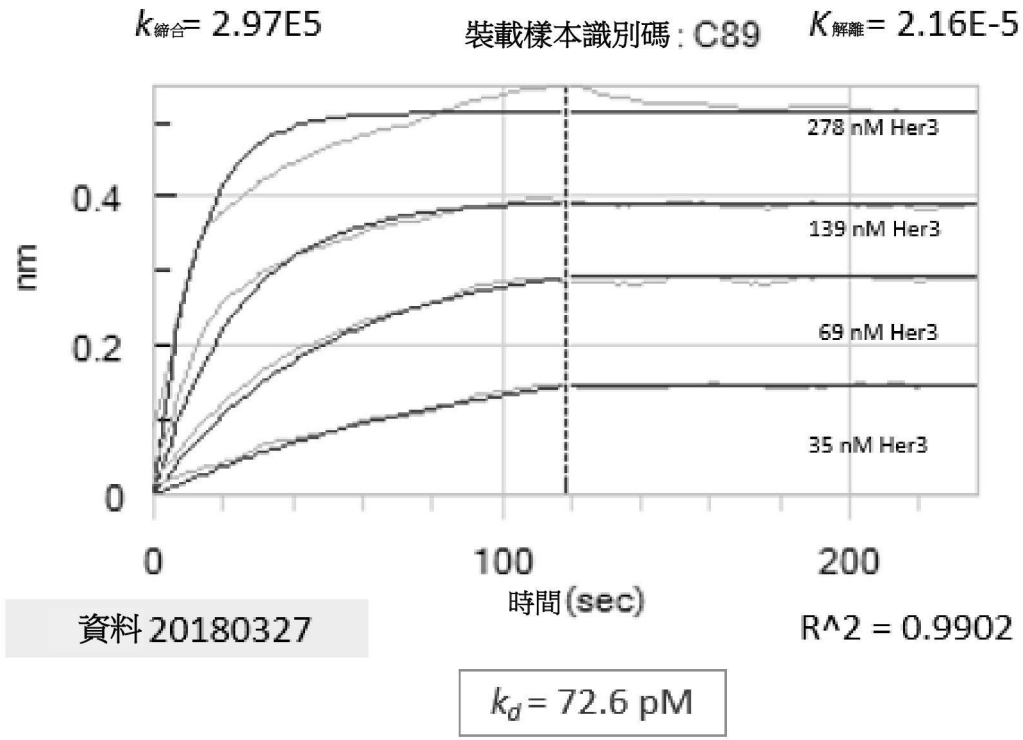
【圖35B】

	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C90)	70.5	73.6

	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C91)		74.3

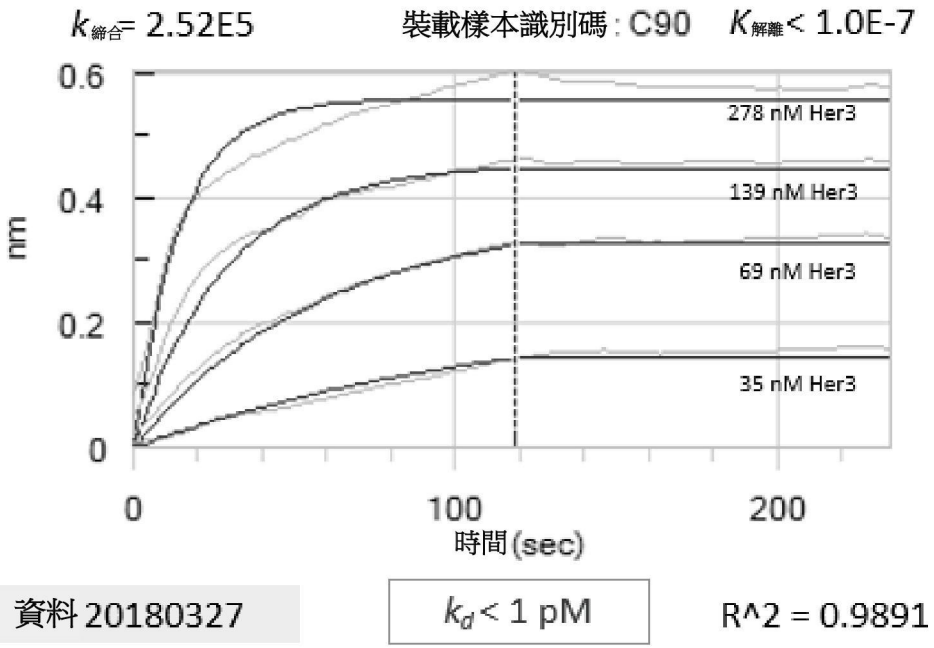
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
10D1 (C93)	70.0	87.7

【圖35C】



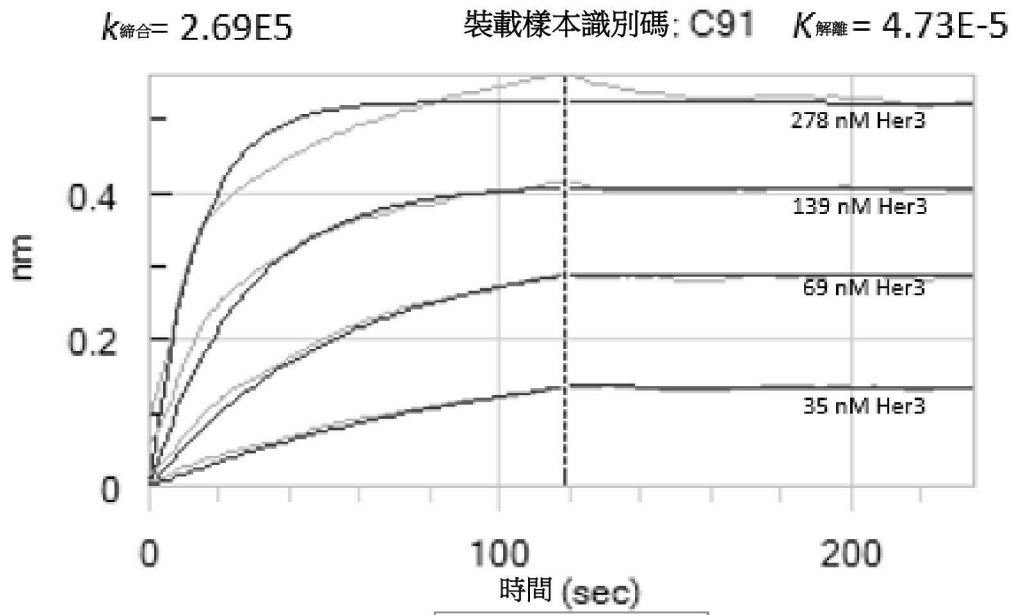
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$RI_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$RI_{最大}$ (%)	全X^2	全R^2
C89	2	69	0.2882	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3206	0.0063	2.05E-02	0.3202	99.9	0.0341	0.9902
C89	2	35	0.1471	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.2068	0.0071	1.04E-02	0.2064	99.8	0.0341	0.9902
C89	2	278	0.5458	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.513	0.0041	8.26E-02	0.5129	100	0.0341	0.9902
C89	2	139	0.3968	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3943	0.0046	4.13E-02	0.3941	99.9	0.0341	0.9902

【圖36A】



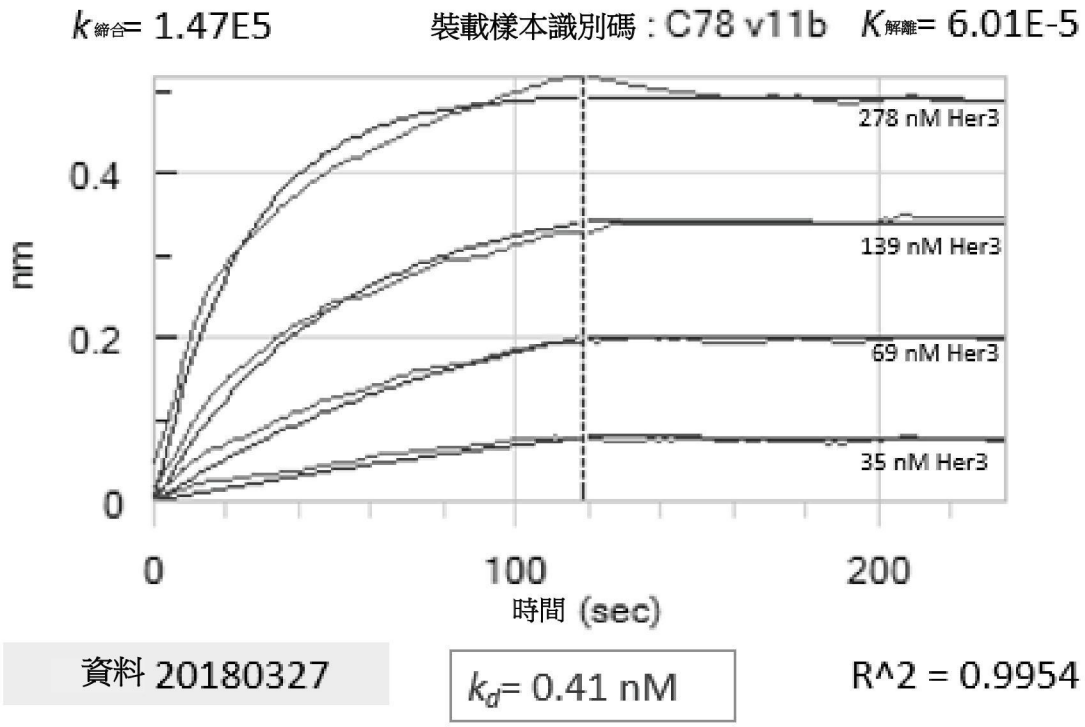
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	誤差 KD	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全X^2	全R^2
C90	6	35	0.1355	<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.2209	0.0092	8.80E-03	0.2209	100	0.0457	0.9891
C90	6	278	0.5944	<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.5578	0.0053	6.99E-02	0.5578	100	0.0457	0.9891
C90	6	139	0.4533	<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.4543	0.0064	3.50E-02	0.4543	100	0.0457	0.9891
C90	6	69	0.3221	<1.0E-12	5.13E-10	2.52E+05	1.04E+04	<1.0E-07		0.3709	0.009	1.74E-02	0.3709	100	0.0457	0.9891

【圖36B】



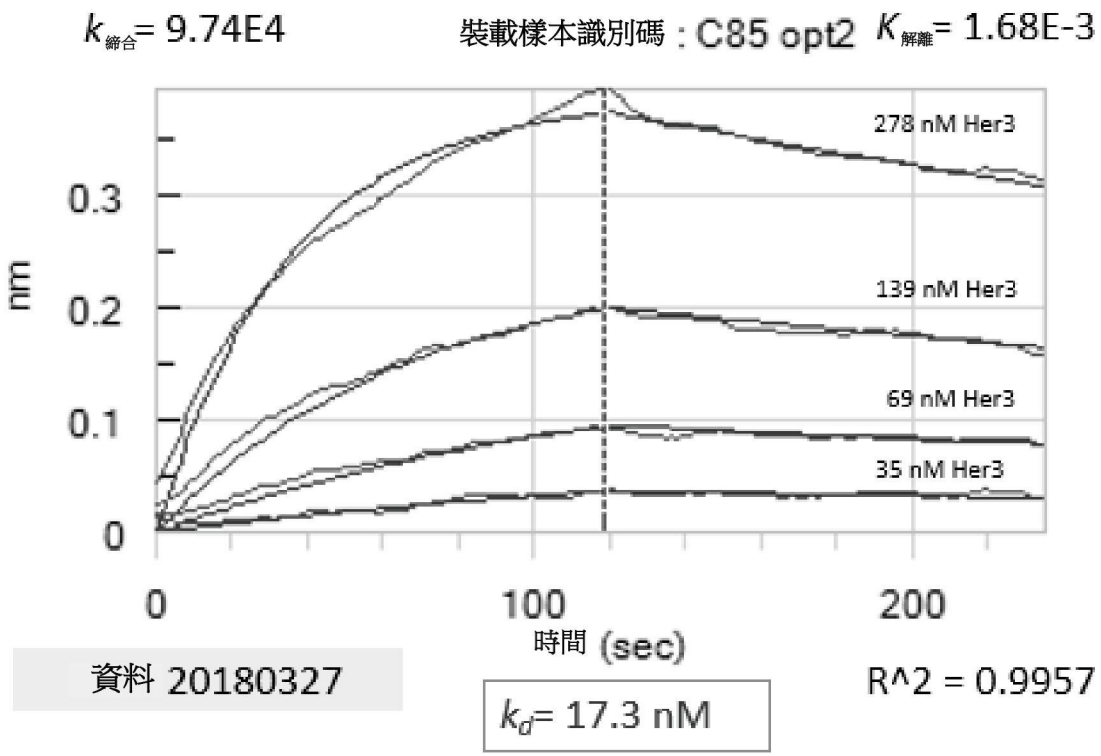
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R最大 (%)	全 X^2	全 R^2
C91	3	35	0.1296	1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.202	0.0071	9.46E-03	0.201	99.5	0.033	0.9917
C91	3	139	0.4098	1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.4132	0.0048	3.74E-02	0.4127	99.9	0.033	0.9917
C91	3	278	0.5575	1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.5255	0.0041	7.48E-02	0.5252	99.9	0.033	0.9917
C91	3	69	0.2851	1.76E-10	4.12E-10	2.69E+05	9.57E+03	4.73E-05	1.11E-04	0.3242	0.0065	1.86E-02	0.3234	99.7	0.033	0.9917

【圖36C】



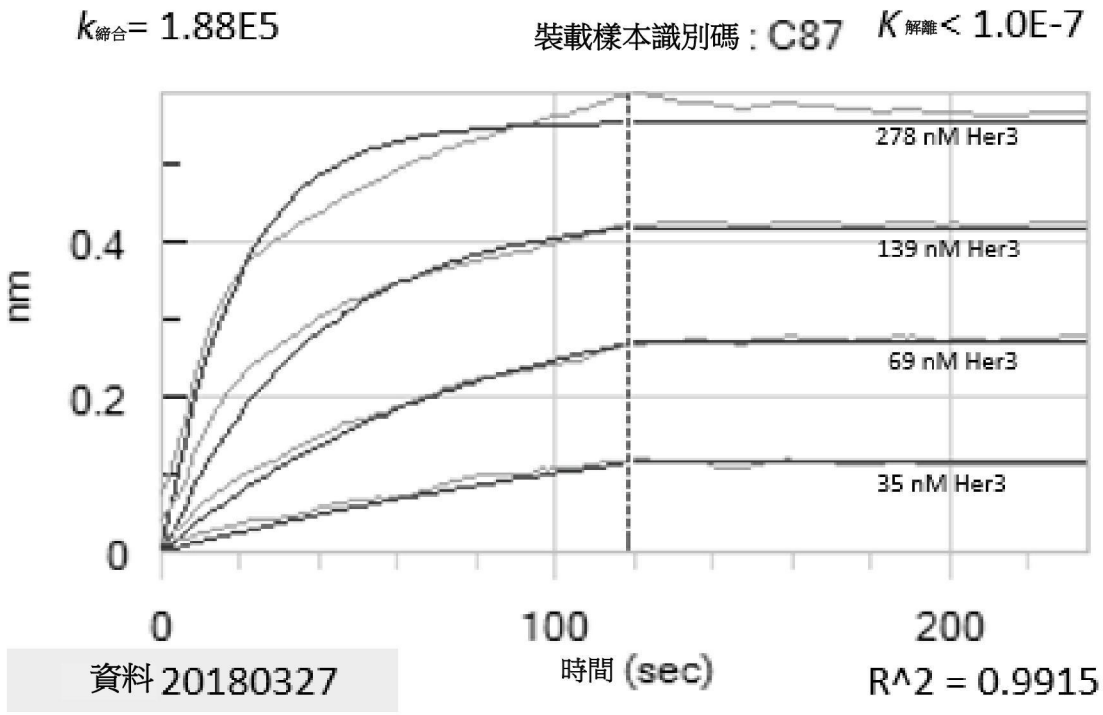
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全 X^2	全 R^2
C78 v11b	7	69	0.1929	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.288	0.0074	1.02E-02	0.2863	99.4	0.0157	0.9954
C78 v11b	7	35	0.0786	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.1714	0.0072	5.19E-03	0.1695	98.8	0.0157	0.9954
C78 v11b	7	139	0.3283	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.3745	0.006	2.04E-02	0.3734	99.7	0.0157	0.9954
C78 v11b	7	278	0.5147	4.10E-10	6.84E-10	1.47E+05	4.57E+03	6.01E-05	1.00E-04	0.4982	0.0045	4.08E-02	0.4975	99.9	0.0157	0.9954

【圖36D】



裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全 X^2	全 R^2
C85 opt2	5	139	0.1967	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.2686	0.0066	1.52E-02	0.2389	88.9	0.0086	0.9957
C85 opt2	5	35	0.0338	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.1225	0.0074	5.09E-03	0.082	66.9	0.0086	0.9957
C85 opt2	5	278	0.3885	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.4109	0.006	2.88E-02	0.3868	94.1	0.0086	0.9957
C85 opt2	5	69	0.0911	1.73E-08	1.35E-09	9.74E+04	3.54E+03	1.68E-03	1.16E-04	0.1881	0.0069	8.40E-03	0.1504	80	0.0086	0.9957

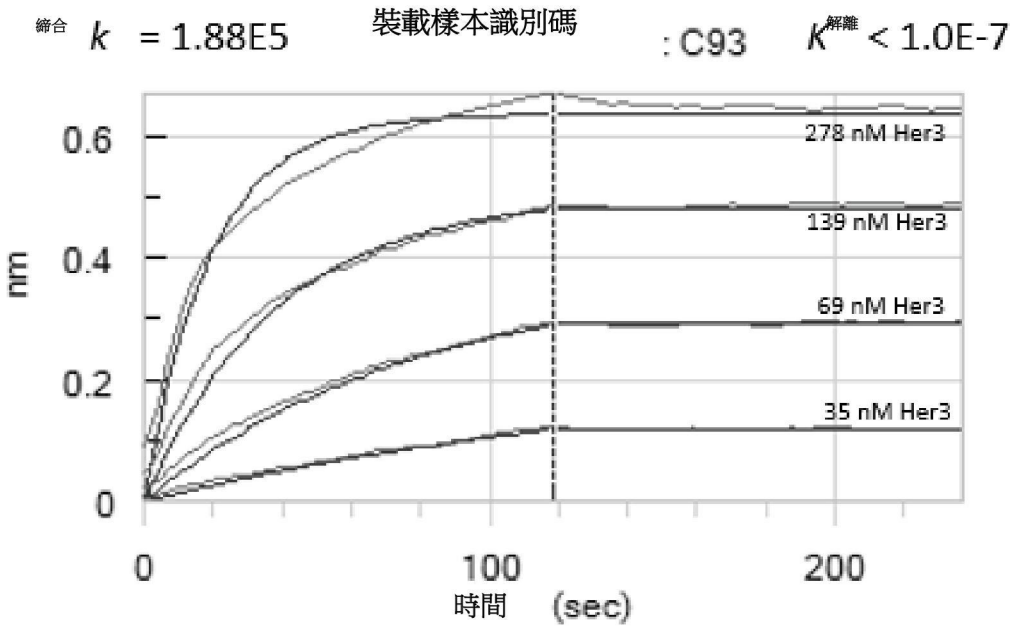
【圖36E】



k_d < 1 pM

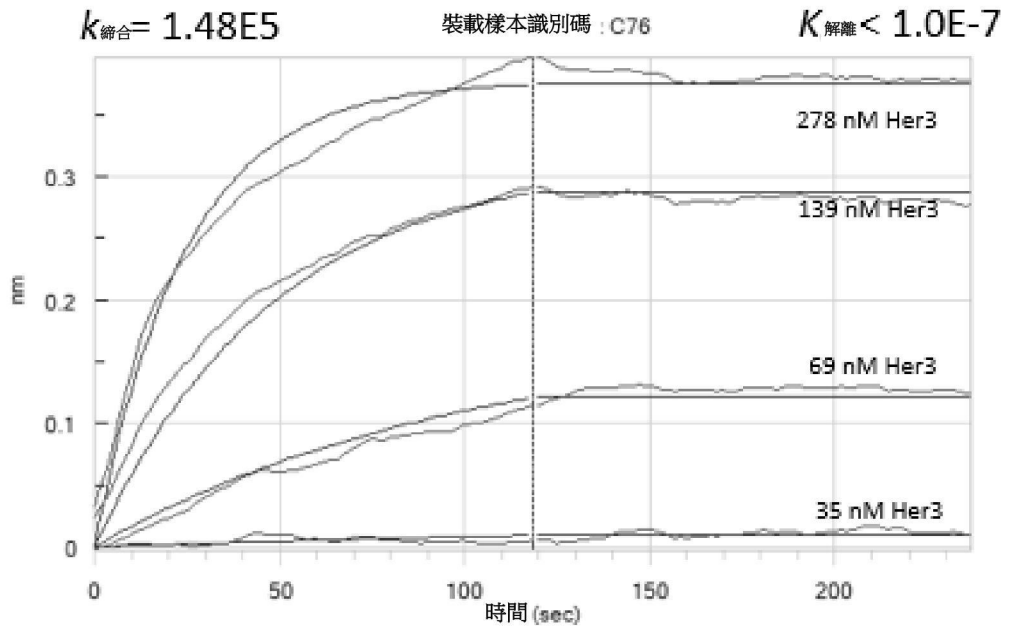
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大 (%)	全 X^2	全 R^2
C87	4	278	0.5768	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.5516	0.0055	5.23E-02	0.5516	100	0.0357	0.9915
C87	4	69	0.2569	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.3401	0.0095	1.30E-02	0.3401	100	0.0357	0.9915
C87	4	139	0.4134	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.4359	0.0072	2.62E-02	0.4359	100	0.0357	0.9915
C87	4	35	0.114	<1.0E-12	6.64E-10	1.88E+05	7.36E+03	<1.0E-07		0.2098	0.0096	6.59E-03	0.2098	100	0.0357	0.9915

【圖36F】



裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	k締合(1/Ms)	k締合誤差	kdis(1/s)	kdis誤差	R 最大	RI 最大誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大(%)	全X^2	全R^2
C93	1	69	0.2877	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.37	0.0086	1.30E-02	0.37	100	0.0335	0.9946
C93	1	278	0.6639	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.6372	0.0052	5.22E-02	0.6372	100	0.0335	0.9946
C93	1	139	0.4777	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.5032	0.0068	2.61E-02	0.5032	100	0.0335	0.9946
C93	1	35	0.119	<1.0E-12	5.46E-10	1.88E+05	5.99E+03	<1.0E-07		0.2179	0.0086	6.58E-03	0.2179	100	0.0335	0.9946

【圖36G】



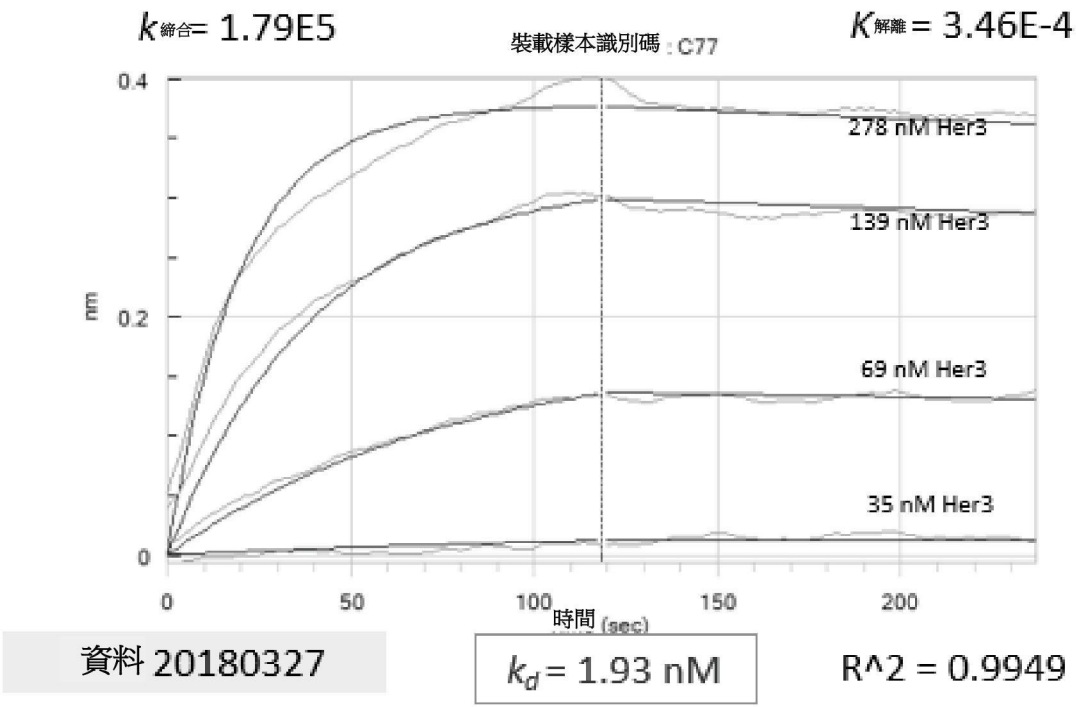
資料 20180327

k_d < 1 pM

R^2 = 0.9951

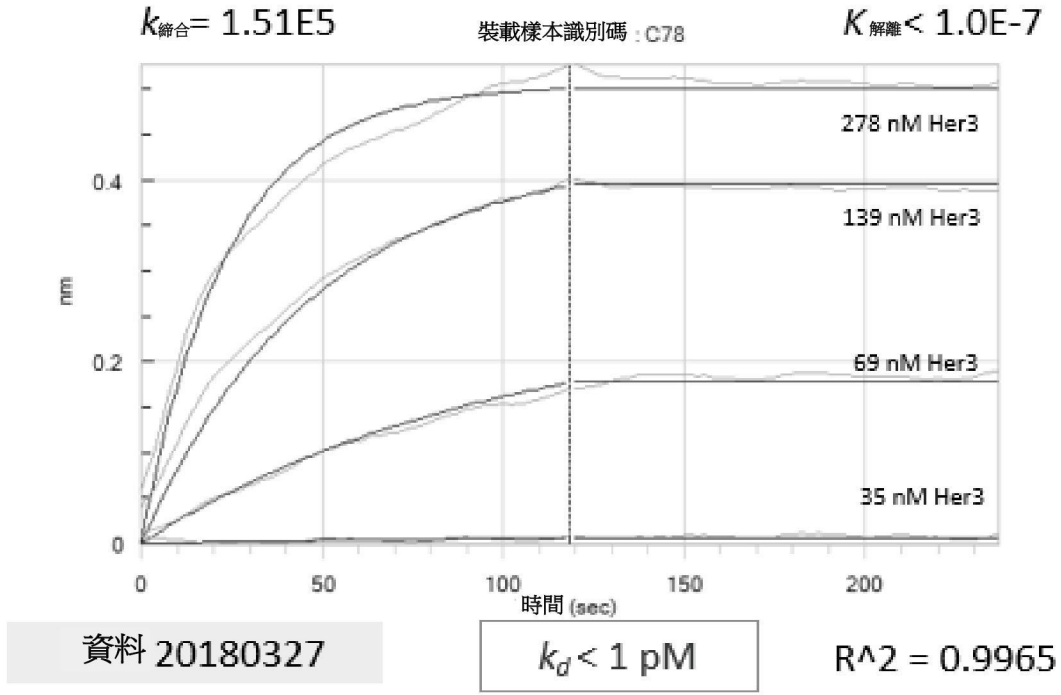
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全X^2	全R^2
C76	3	278	0.3903	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07		0.3772	0.004	4.13E-02	0.3772	100	0.0122	0.9951
C76	3	139	0.2868	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07		0.3143	0.0057	2.06E-02	0.3143	100	0.0122	0.9951
C76	3	69	0.1082	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07		0.172	0.0054	1.02E-02	0.172	100	0.0122	0.9951
C76	3	35	0.0037	<1.0E-12	7.94E-10	1.48E+05	5.36E+03	<1.0E-07		0.0208	0.0047	5.19E-03	0.0208	100	0.0122	0.9951

【圖36H】



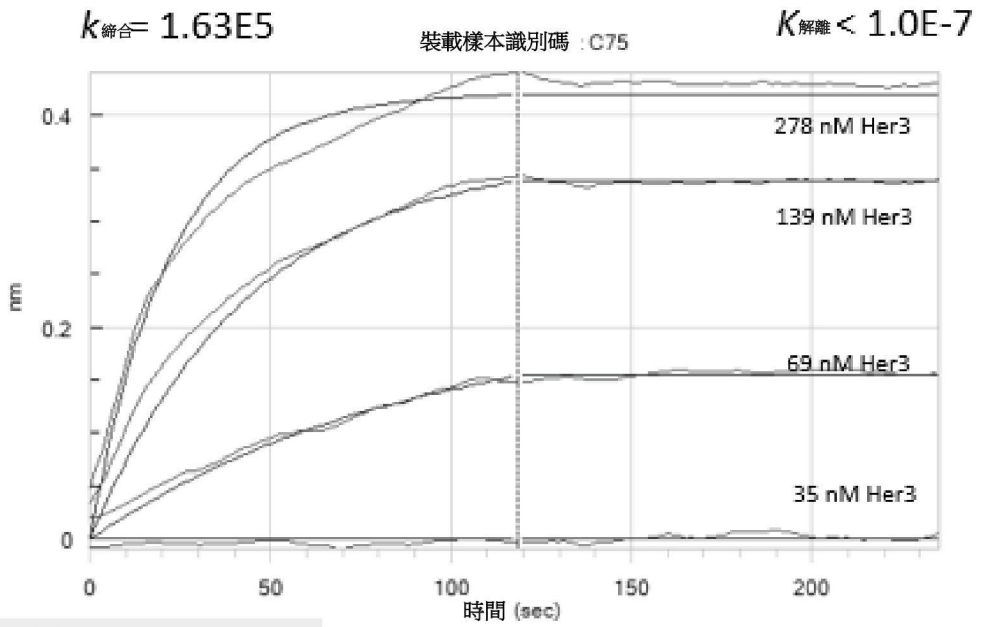
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全 X^2	全 R^2
C77	2	35	0.0096	1.93E-09	6.58E-10	1.79E+05	6.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.0236	0.0043	6.62E-03	0.0224	94.8	0.0142	0.9949
C77	2	69	0.1318	1.93E-09	6.58E-10	1.79E+05	6.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.1794	0.0051	1.27E-02	0.1745	97.3	0.0142	0.9949
C77	2	139	0.3036	1.93E-09	6.58E-10	1.79E+05	6.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.3187	0.005	2.53E-02	0.3143	98.6	0.0142	0.9949
C77	2	278	0.3995	1.93E-09	6.58E-10	1.79E+05	6.34E+03	3.46E-04	1.17E-04	0.3804	0.0036	5.02E-02	0.3778	99.3	0.0142	0.9949

【圖36I】



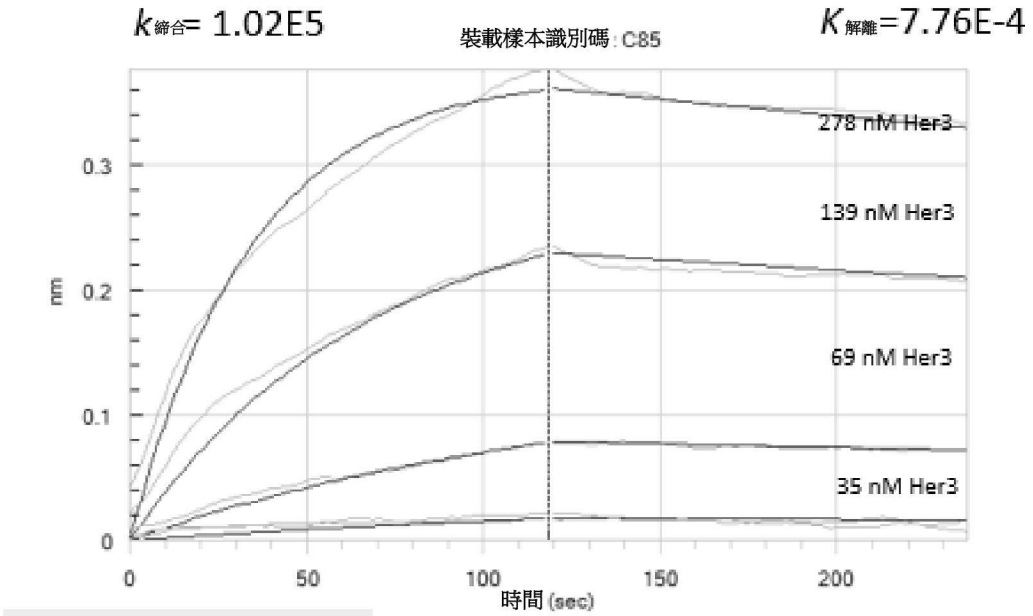
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R最大 (%)	全 X^2	全 R^2
C78	4	278	0.5153	<1.0E-12	6.54E-10	1.51E+05	4.60E+03	<1.0E-07		0.5037	0.0044	4.21E-02	0.5037	100	0.0176	0.9965
C78	4	35	0.0036	<1.0E-12	6.54E-10	1.51E+05	4.60E+03	<1.0E-07		0.0136	0.0052	5.30E-03	0.0136	100	0.0176	0.9965
C78	4	69	0.1598	<1.0E-12	6.54E-10	1.51E+05	4.60E+03	<1.0E-07		0.2495	0.0064	1.04E-02	0.2495	100	0.0176	0.9965
C78	4	139	0.3891	<1.0E-12	6.54E-10	1.51E+05	4.60E+03	<1.0E-07		0.429	0.0064	2.10E-02	0.429	100	0.0176	0.9965

【圖36J】



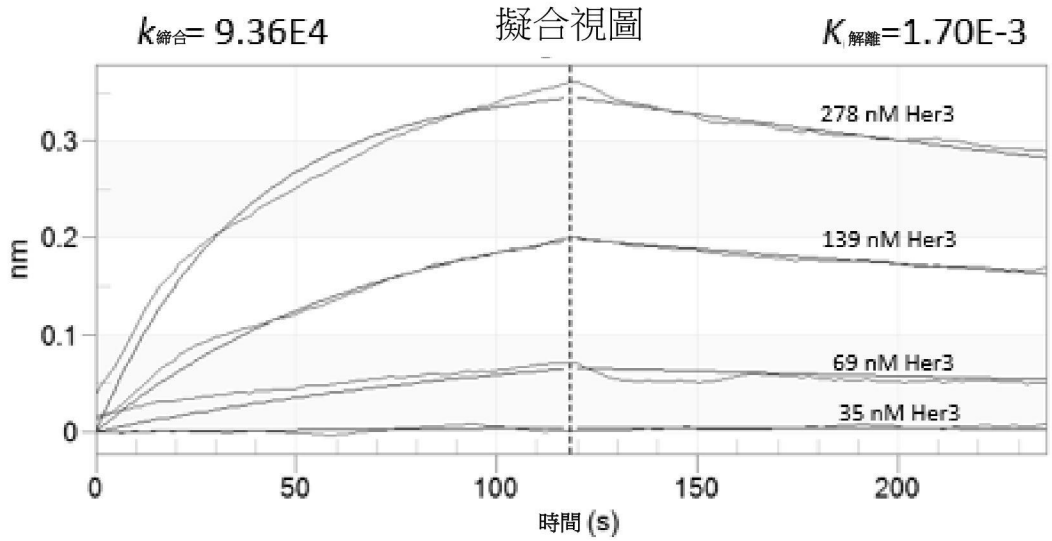
裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	$R_{最大}$	$R_{最大}$ 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/$R_{最大}$ (%)	全 X^2	全 R^2
C75	5	69	0.1507	<1.0E-12	6.91E-10	1.63E+05	5.62E+03	<1.0E-07		0.2092	0.0059	1.12E-02	0.2092	100	0.0161	0.9955
C75	5	139	0.3396	<1.0E-12	6.91E-10	1.63E+05	5.62E+03	<1.0E-07		0.3632	0.0059	2.27E-02	0.3632	100	0.0161	0.9955
C75	5	278	0.4384	<1.0E-12	6.91E-10	1.63E+05	5.62E+03	<1.0E-07		0.4216	0.004	4.53E-02	0.4216	100	0.0161	0.9955
C75	5	35	-0.0012	<1.0E-12	6.91E-10	1.63E+05	5.62E+03	<1.0E-07		0		5.70E-03	0	100	0.0161	0.9955

【圖36K】



裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大 : (%)	全 X^2	全 R^2
C85	1	278	0.3712	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.3816	0.0054	2.92E-02	0.3715	97.3	0.0091	0.9957
C85	1	69	0.0753	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.1436	0.0057	7.83E-03	0.1284	90.1	0.0091	0.9957
C85	1	139	0.2264	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.2898	0.007	1.50E-02	0.2748	94.8	0.0091	0.9957
C85	1	35	0.017	7.58E-09	1.19E-09	1.02E+05	3.85E+03	7.76E-04	1.19E-04	0.053	0.0059	4.36E-03	0.0435	82.2	0.0091	0.9957

【圖36L】



資料20180327

k_d = 18.2 nM

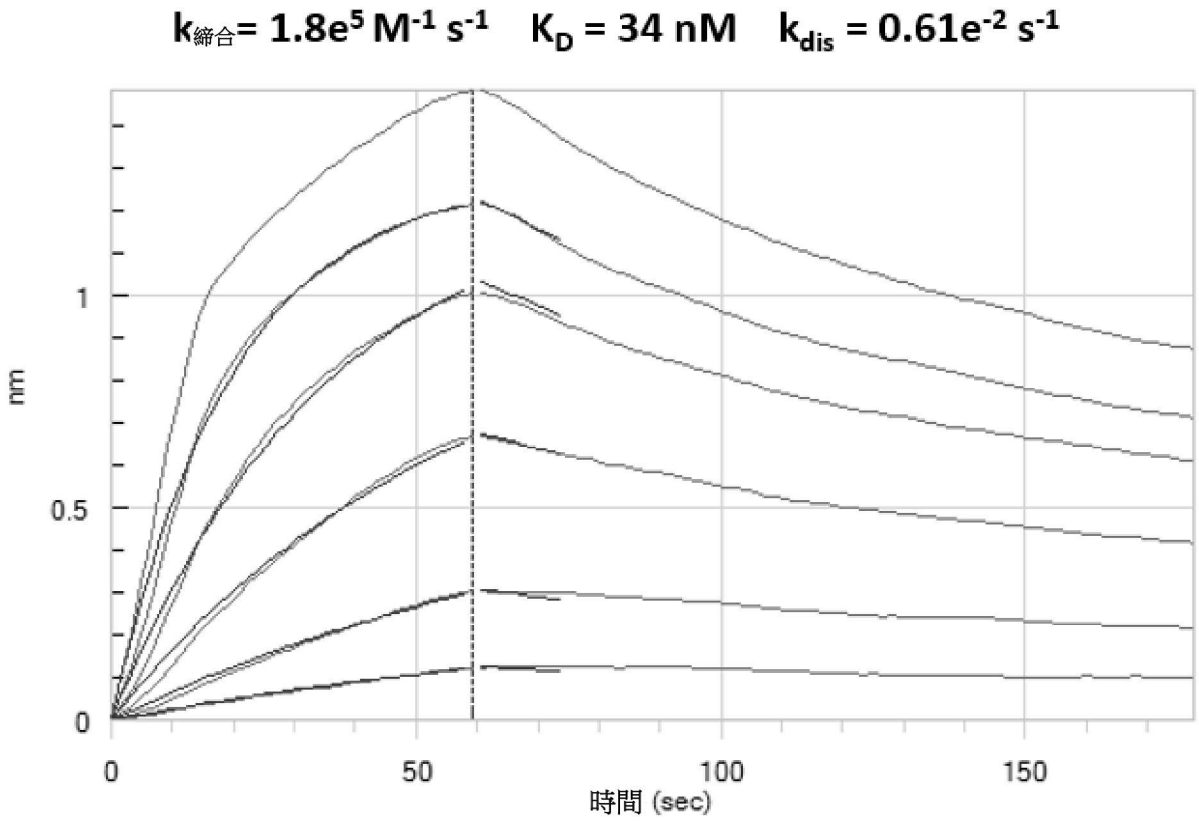
R^2 = 0.9957

裝載樣本識別碼	周期	Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	k締合(1/Ms)	k 締合 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大 誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大 (%)	全 X^2	全 R^2
C85 opt1	1	278	0.3524	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.3807	0.0063	2.77E-02	0.3573	93.9	0.008	0.9957
C85 opt1	1	139	0.1929	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.2709	0.0074	1.47E-02	0.2396	88.4	0.008	0.9957
C85 opt1	1	69	0.0697	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.1329	0.0059	8.16E-03	0.1052	79.2	0.008	0.9957
C85 opt1	1	35	0.0006	1.82E-08	1.54E-09	9.36E+04	3.75E+03	1.70E-03	1.27E-04	0.0131	0.0061	4.97E-03	0.0086	65.8	0.008	0.9957

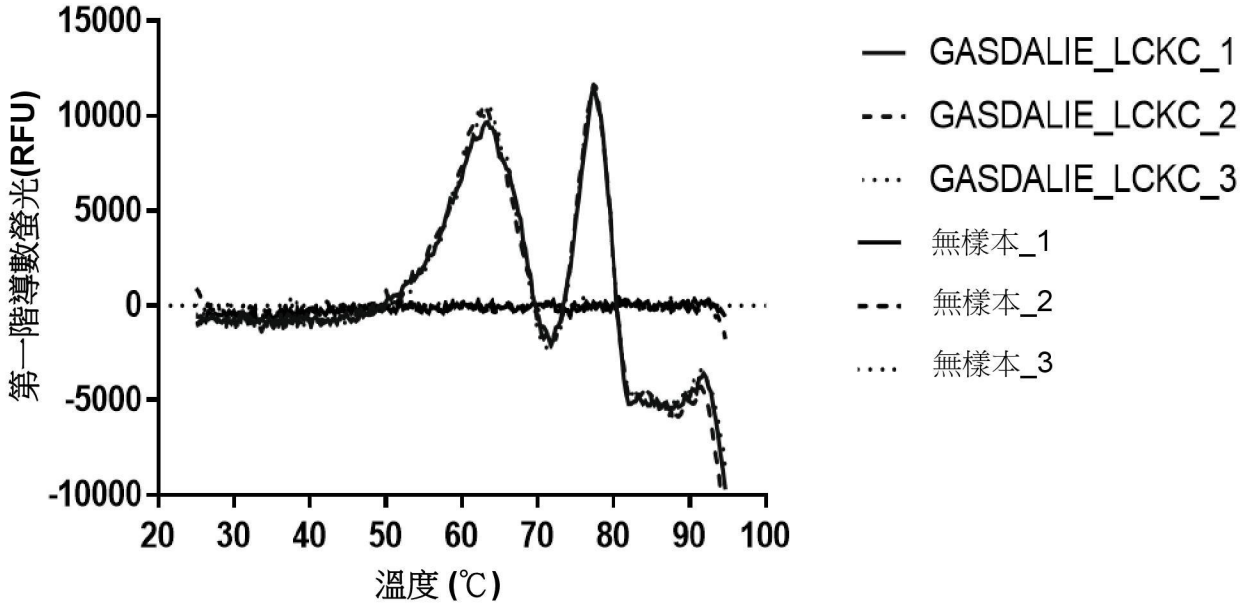
【圖36M】

殖株	重鏈	輕鏈	可發展性								
	同源性	同源性	脫醯胺 (NS, NG, NH, NN)	異構化 (DS, DG)	蛋白酶裂解 (DP)	游離 Cys	暴露的 M	醣化	免疫原性 (HC+LC)	pI_HC	pI_LC
10D1_c75	82.5%(Hu)	80.0%(Ma)	NG,	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPT	3+6	8.102	6.615
10D1_c76	83.5%(Hu)	77.9%(Ma)	NG,	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	3+5	8.121	6.614
10D1_c77	83.5%(Hu)	78.5%(Hu)	NG,	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	4+3	8.121	7.618
10D1_c78	83.5%(Hu)	81.1%(Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	3+3	8.591	8.128
V11b78L	88.7%(Hu)	81.1%(Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	3+3	8.453	8.128
10D1_c85	82.5% (Hu)	81.1%(Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	1+3	8.952	8.578
10D1_c85_opt1	83.5% (Hu)	81.1%(Ma)	全無	全無	全無	全無	沒有	NPS	0+3	8.6	8.578
10D1_c85_opt2	83.5% (Hu)	81.1%(Ma)	全無	全無	全無	全無	沒有	NPS	0+3	8.952	8.578
10D1_c87	82.5% (Hu)	80.0%(Ma)	NG,	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	3+5	8.13	4.646
10D1_c89	89.9% (Hu)	85.3% (Hu/Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	None	3+4	7.965	6.545
10D1_c90	89.9% (Hu)	80.0% (Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	None	3+4	7.965	5.388
10D1_c91	87.9% (Hu)	84.2 (Hu/Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	None	3+3	7.935	7.468
10D1_c92	82.5% (Hu)	78.9% (Ma)	全無	全無	全無	全無	有 (CDR3)	N.A.	4+6	8.07	6.46
10D1_c93	82.5% (Hu)	82.1%(Ma)	NG	全無	全無	全無	有 (CDR3)	NPS	3+5	8.13	7.535

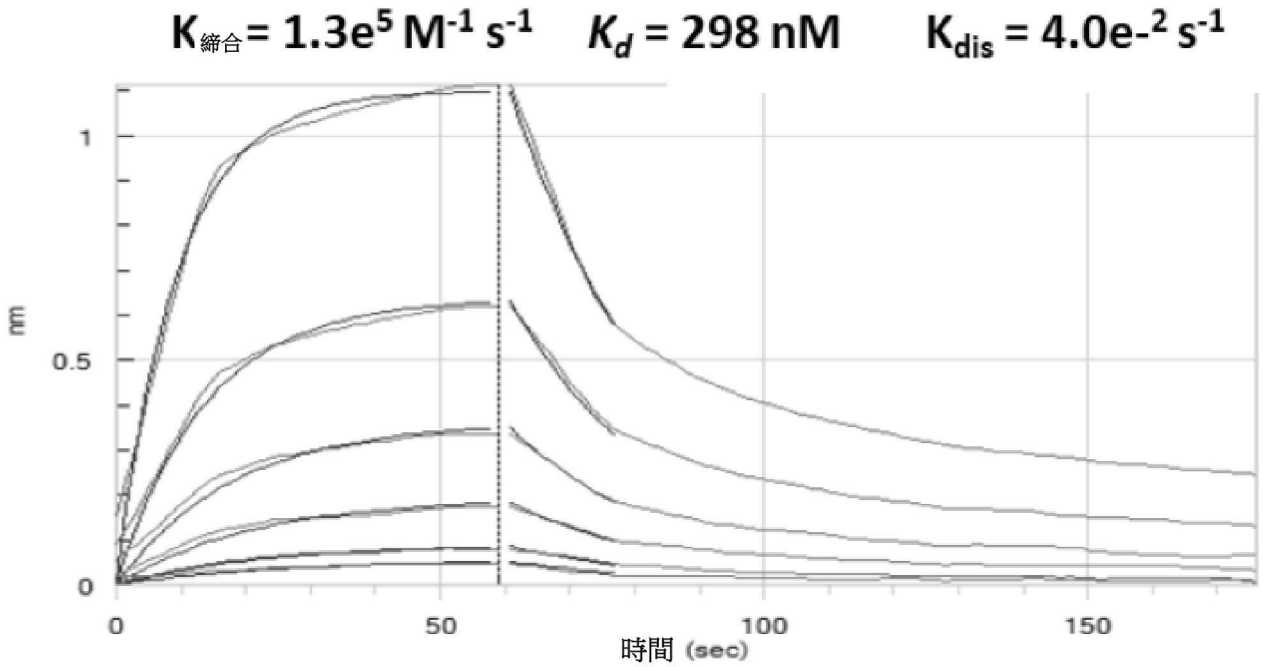
【圖37】


$k_{締合}$= 1.8e^5 M^{-1} s^{-1} K_D = 34 nM k_{dis} = 0.61e^{-2} s^{-1}
nm
1
0.5
0
0
50
100
150
時間 (sec)

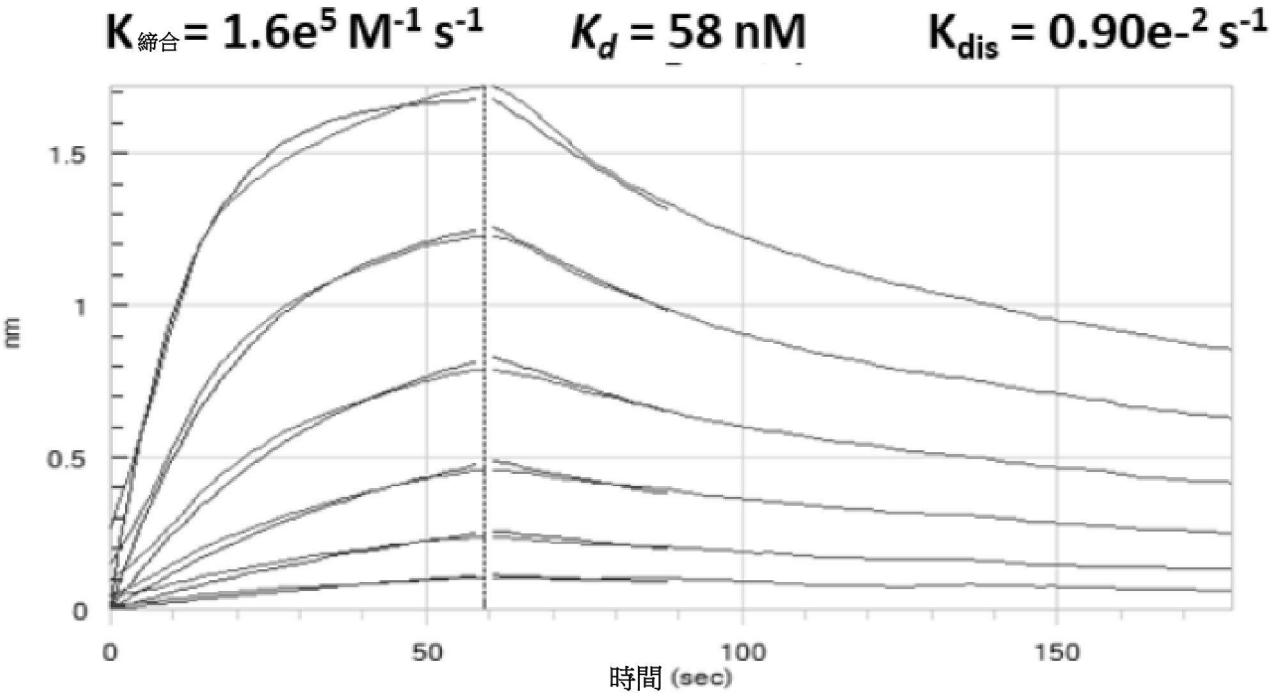
【圖38A】


第一階導數螢光(RFU)
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
20
30
40
50
60
70
80
90
100
溫度 (℃)
GASDALIE_LCKC_1
GASDALIE_LCKC_2
GASDALIE_LCKC_3
無樣本_1
無樣本_2
無樣本_3

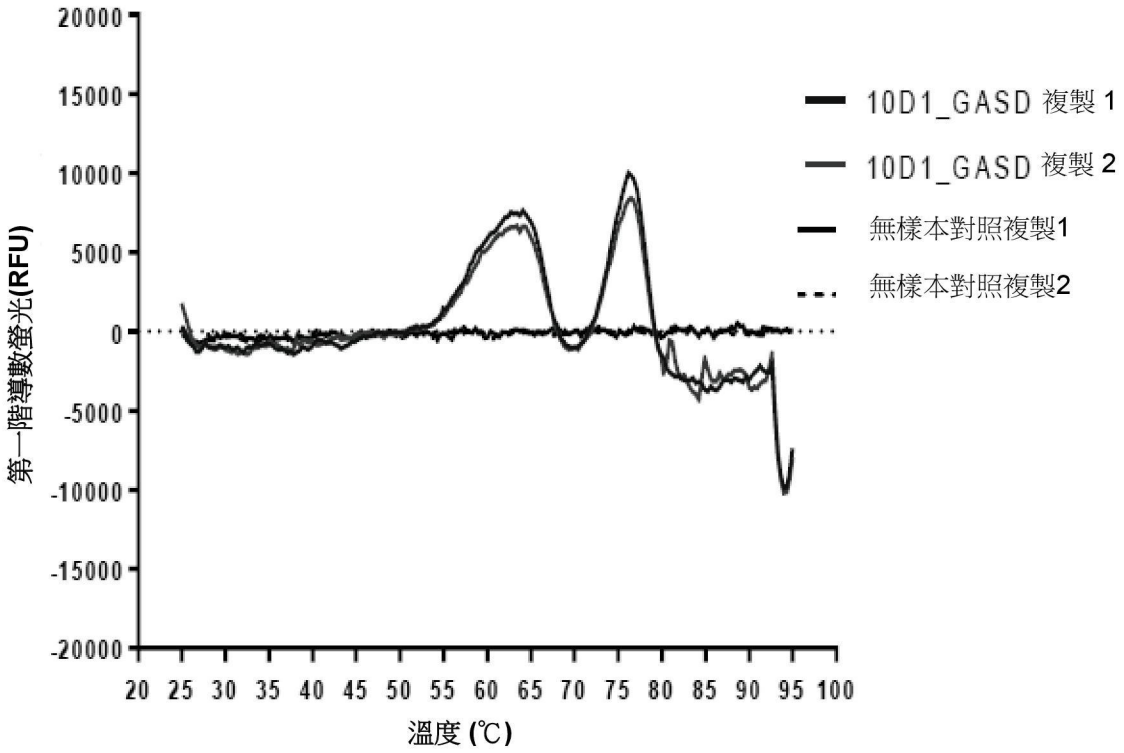
【圖38B】


$K_{締合}$ = 1.3e^5 M^{-1} s^{-1}
K_d = 298 nM
K_{dis} = 4.0e^{-2} s^{-1}
nm
1
0.5
0
0
50
100
150
時間 (sec)

【圖39A】


$K_{締合}$ = 1.6e^5 M^{-1} s^{-1}
K_d = 58 nM
K_{dis} = 0.90e^{-2} s^{-1}
nm
1.5
1
0.5
0
0
50
100
150
時間 (sec)

【圖39B】


20000
15000
10000
5000
0
-5000
-10000
-15000
-20000
第一階導數螢光(RFU)
20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100
溫度 (℃)
10D1_GASD 複製 1
10D1_GASD 複製 2
無樣本對照複製1
無樣本對照複製2

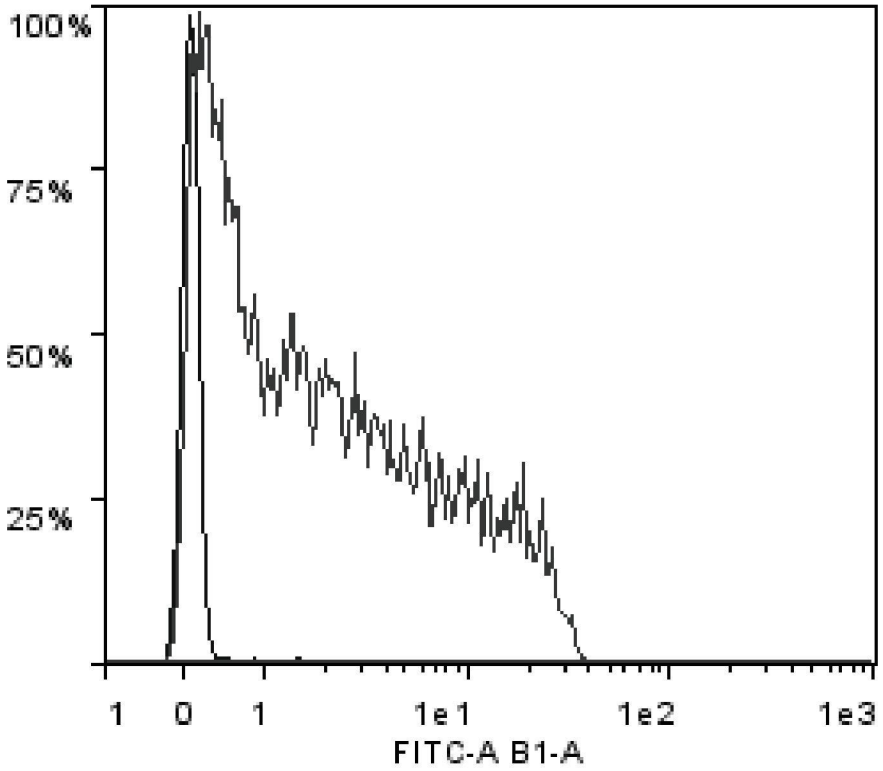
【圖40】

受體	基因	功能	結合親和力	報告的 K_D (nM)	10D1F.FcA: 10D1F hIgG1 K_D (nM)	10D1F.FcB: 10D1F hIgG1 GASDALIE-LCKC K_D (nM)	10D1F hIgG1 N297Q K_D (nM)	10D1F hIgG2 K_D (nM)	10D1F hIgG4 K_D (nM)	LIM716 hIgG1 K_D (nM)	塞里班土單抗 hIgG2 K_D (nM)
FcRn	FCGRT	再循環(增高的親和力->增高的半生期)	中等	hIgG1: 737 hIgG2: 540 hIgG3: 585 hIgG4: 717	47.6	37.4	54.6	6.43	10.3	16.5	11.5
FcgRIIIA (V158)	CD16A	細胞活化	中等	hIgG1: 252-500 hIgG2: 14286 hIgG3: 102 hIgG4: 4000	986	82.1	ND	ND	ND	705	7050
FcgRIIIA (F158)	CD16A	細胞活化	低	hIgG1: 855-4454 hIgG2: 33333 hIgG3: 130 hIgG4: 5000	ND	162	ND	ND	ND	5380	ND
FcgRIIA (H167)	CD32A	細胞活化	低	hIgG1: 192-4486 hIgG2: 2222 hIgG3: 1124 hIgG4: 5882	1800	561	ND	670	ND	1480	222
FcgRIIA (R167)	CD32A	細胞活化	低	hIgG1: 286-1550 hIgG2: 10000 hIgG3: 1099 hIgG4: 4762	976	400	ND	ND	ND	1500	243
FcgRIIB	CD32B	細胞活化	低	hIgG1: 500-9275 hIgG2: 50000 hIgG3: 5882 hIgG4: 5000	ND	580	ND	ND	ND	ND	1440

【圖41A】

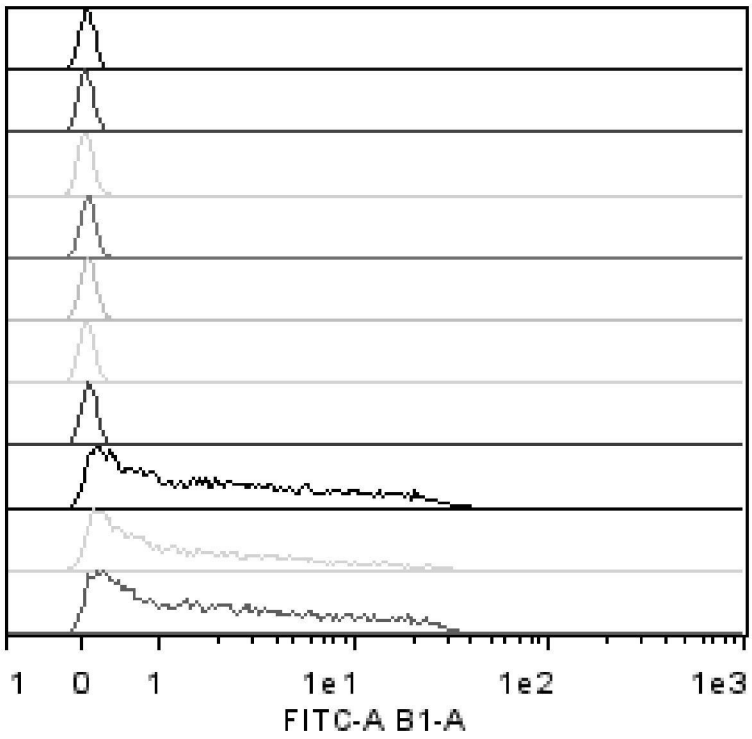
受體	基因	功能	結合親和力	報告的 K_D (nM)		10D1F.FcA 10D1F hIgG1 K_D (nM)	10D1F.FcB 10D1F hIgG1 GASDALIE-LCKC K_D (nM)	10D1F hIgG1 N297Q K_D (nM)	10D1F hIgG2 K_D (nM)	10D1F hIgG4 K_D (nM)	LJM716 hIgG1 K_D (nM)	塞里班土單抗 hIgG2 K_D (nM)
moFcRn	FCGRT	再循環(增高的親和力->增高的半生期)	中等	mIgG1: 1157 mIgG2a: 490 mIgG2b: 545 mIgG3: 140	hIgG1: 72 hIgG2: 63 hIgG3: 230 hIgG4: 116	14.6	15.2	13.7	7.33	13	12.8	6.69
moFcgRIV	CD16-2	細胞活化	高	mIgG1: ND mIgG2a: 34.5 mIgG2b: 59 mIgG3: ND	hIgG1: 280 hIgG2: ND hIgG3: 170 hIgG4: 26000	1,810	55.4	ND	ND	ND	701	ND
moFcgRIII	CD16	細胞活化	低	mIgG1: 3200 mIgG2a: 1460 mIgG2b: 1555 mIgG3: ND	hIgG1: 9300 hIgG2: 9700 hIgG3: 1300 hIgG4: 21000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
moFcgRIIb	CD32	細胞活化	低	mIgG1: 301 mIgG2a: 2390 mIgG2b: 448 mIgG3: ND	hIgG1: 1100 hIgG2: 7900 hIgG3: 700 hIgG4: 11000	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

【圖41B】



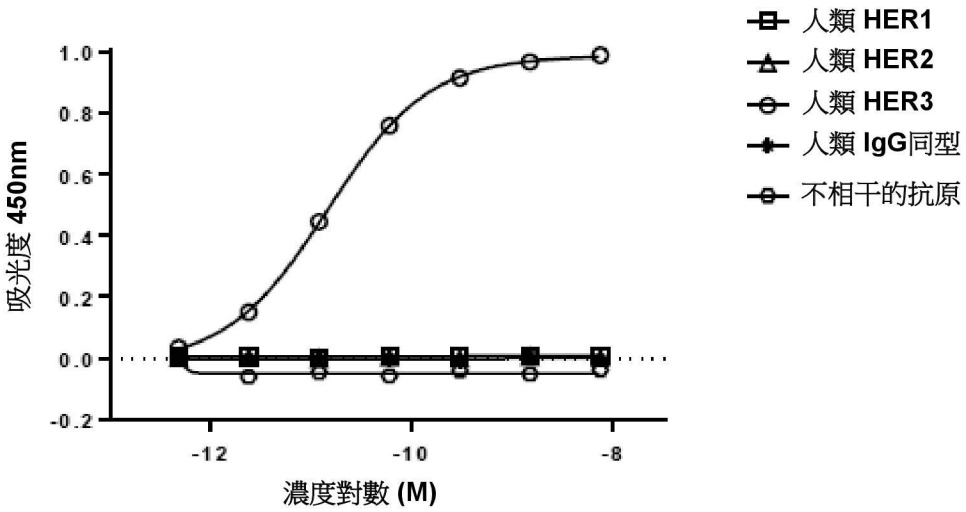
顏色	族群		% 親代
■	HER3 陽性	[HEK293T WT: 10 ug 10D1F]	0.07
■	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1F]	73.32

【圖42A】



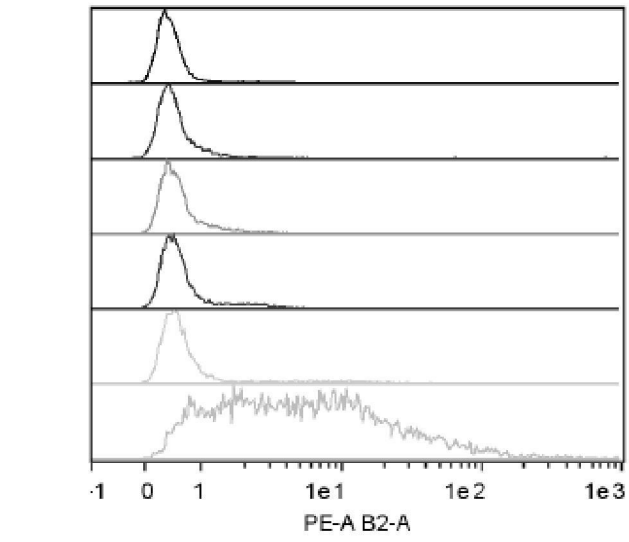
顏色	族群		% 親代
	HER3 陽性	[HEK293T: 未染色的]	0.00
	HER3 陽性	[HEK293T WT: 10 ug hIgG1 同型]	0.07
	HER3 陽性	[HEK293T WT: 10 ug LJM716]	0.13
	HER3 陽性	[HEK293T WT: 10 ug 10D1P]	0.11
	HER3 陽性	[HEK293T WT: 10 ug 10D1F]	0.07
	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E : 未染色的]	0.05
	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E: 10 ug hIgG1同型]	0.18
	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E: 10 ug LJM716]	74.36
	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1P]	65.74
	HER3 陽性	[HEK293T HER3 O/E: 10 ug 10D1F]	73.32

【圖42B】



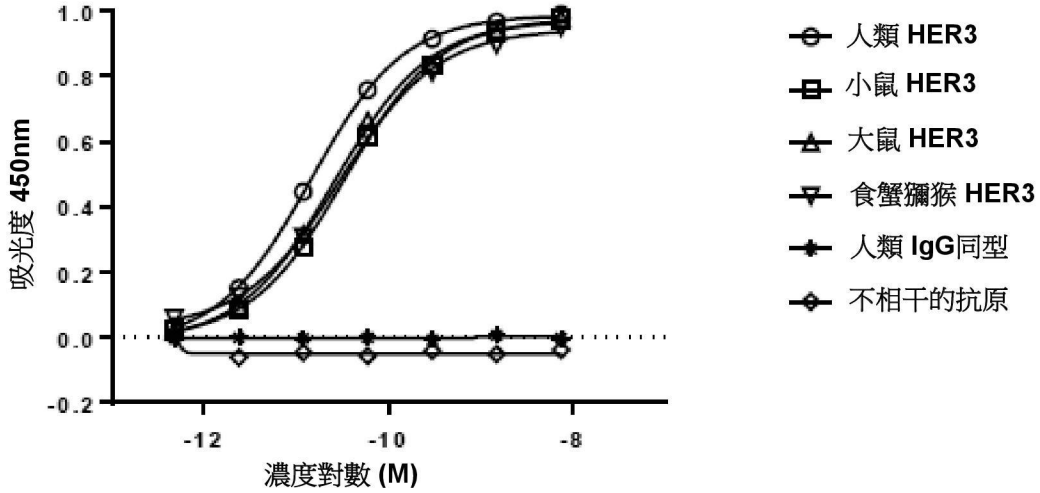
	人類 EGFR	人類 HER2	人類 HER3
EC_{50} (M)	NA	NA	1.437e-011

【圖43】



抗體	% Positive for HER4
未染色的	0
同型	0.07
10D1F.FcA	0.11
LJM-716	0.27
MM-121	8.73
商業的抗HER4	50.86

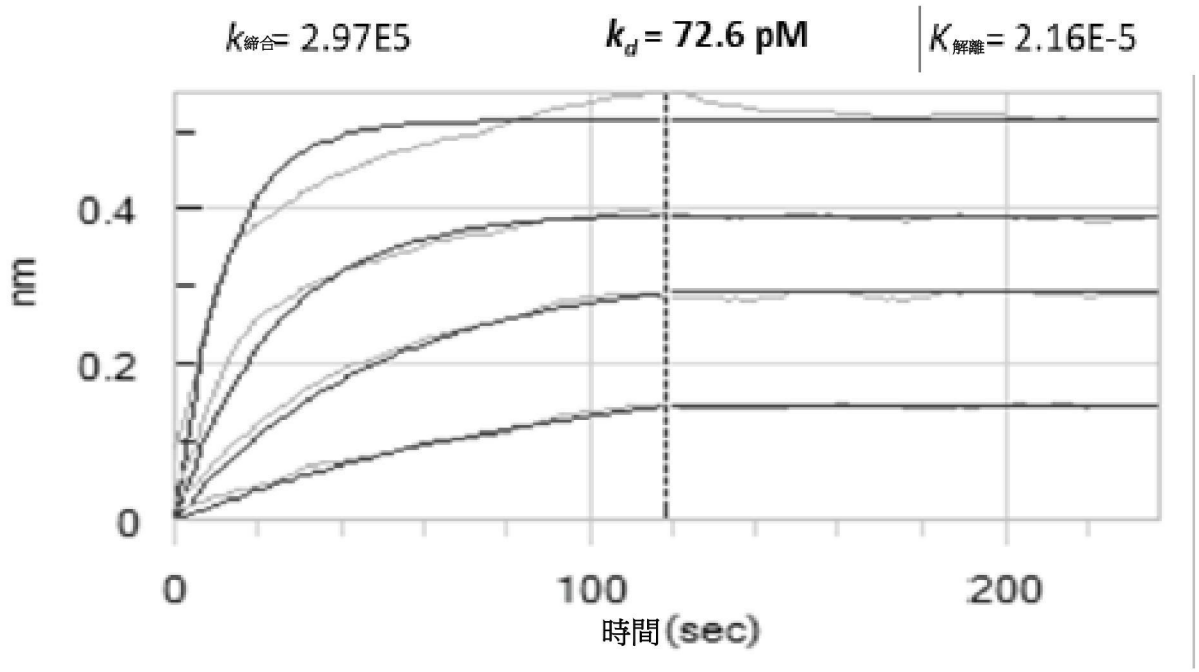
【圖44】



	人類 HER3	小鼠 HER3	大鼠 HER3	食蟹獼猴 HER3
EC_{50} (M)	1.437e-011	3.322e-011	3.032e-011	2.581e-011

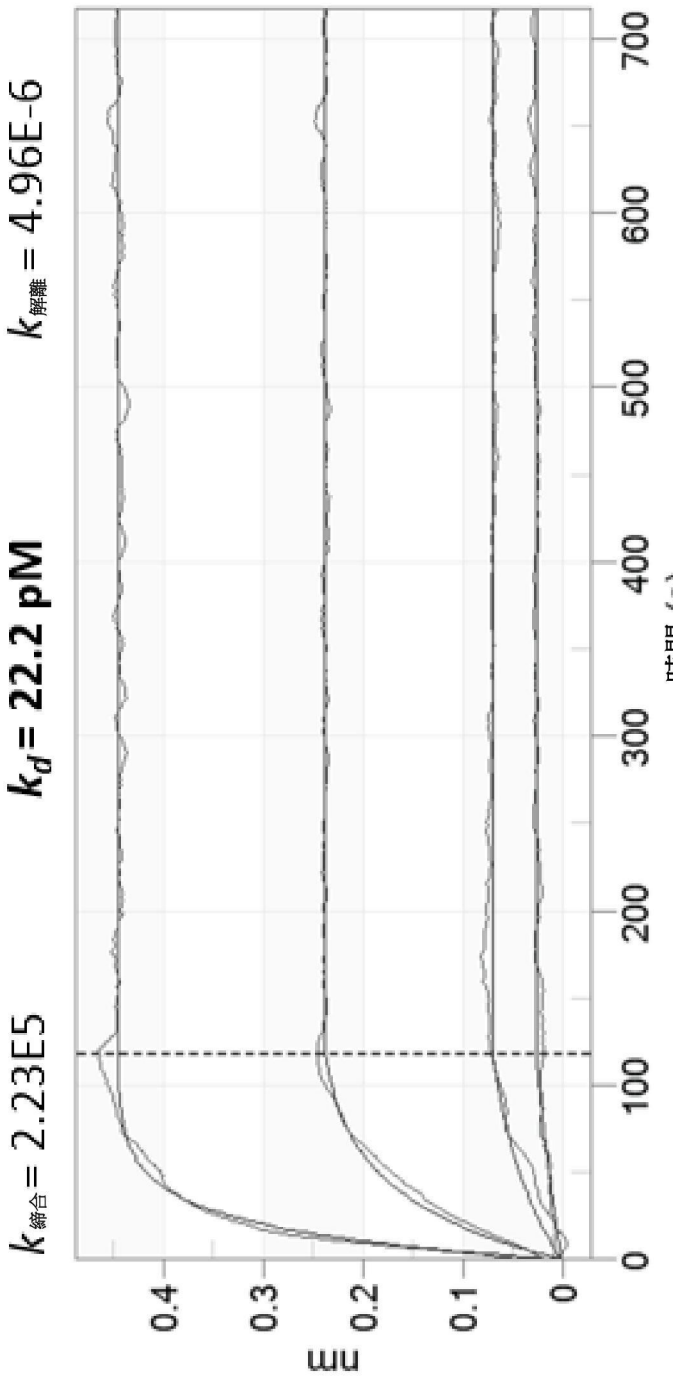
【圖45】

Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis 誤差	R 最大	R 最大誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大(%)	全 X^2	全 R^2
69	0.2882	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3206	0.0063	2.05E-02	0.3202	99.9	0.0341	0.9902
35	0.1471	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.2068	0.0071	1.04E-02	0.2064	99.8	0.0341	0.9902
278	0.5458	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.513	0.0041	8.26E-02	0.5129	100	0.0341	0.9902
139	0.3968	7.26E-11	3.88E-10	2.97E+05	1.12E+04	2.16E-05	1.15E-04	0.3943	0.0046	4.13E-02	0.3941	99.9	0.0341	0.9902

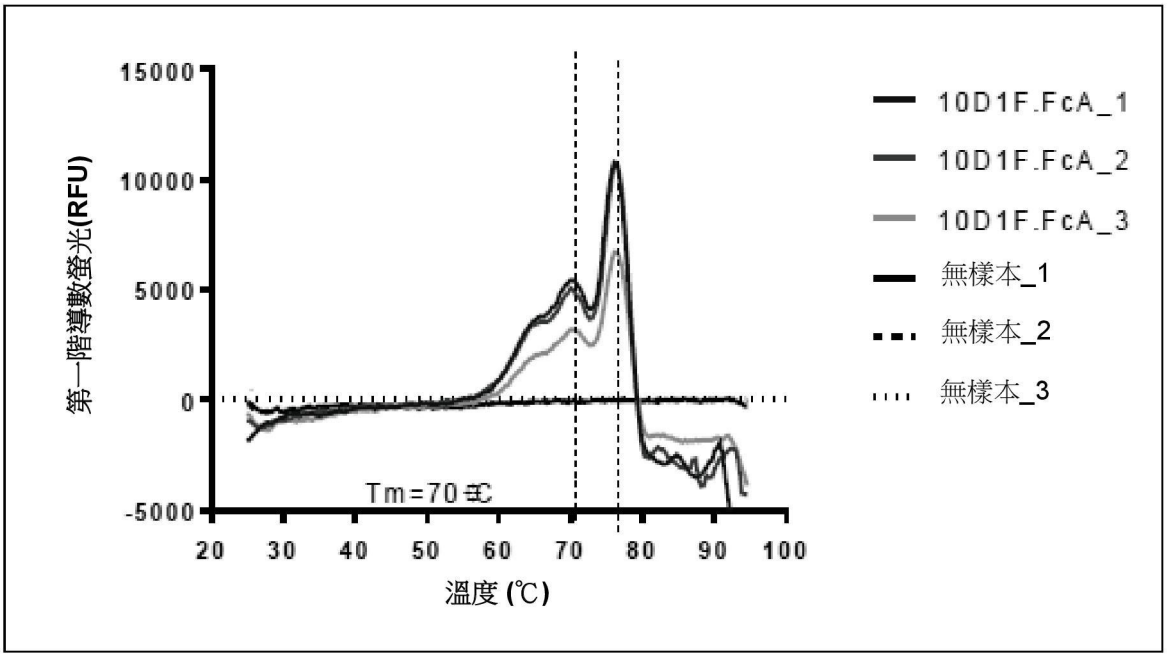


【圖46A】

Conc. (nM)	反應	KD (M)	KD 誤差	$k_{締合}$(1/Ms)	$k_{締合}$ 誤差	kdis(1/s)	kdis誤差	R 最大	R 最大誤差	kobs(1/s)	Req	Req/R 最大(%)	全 X^2	全 R^2
242	0.4624	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.4468	0.001	5.40E-02	0.4467	100	0.0108	0.999
121	0.2437	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.2478	0.001	2.70E-02	0.2478	100	0.0108	0.999
60.5	0.0679	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.0869	0.0009	1.35E-02	0.0868	100	0.0108	0.999
30.3	0.0208	2.22E-11	2.70E-11	2.23E+05	3.28E+03	4.96E-06	6.03E-06	0.0469	0.0011	6.77E-03	0.0468	99.9	0.0108	0.999

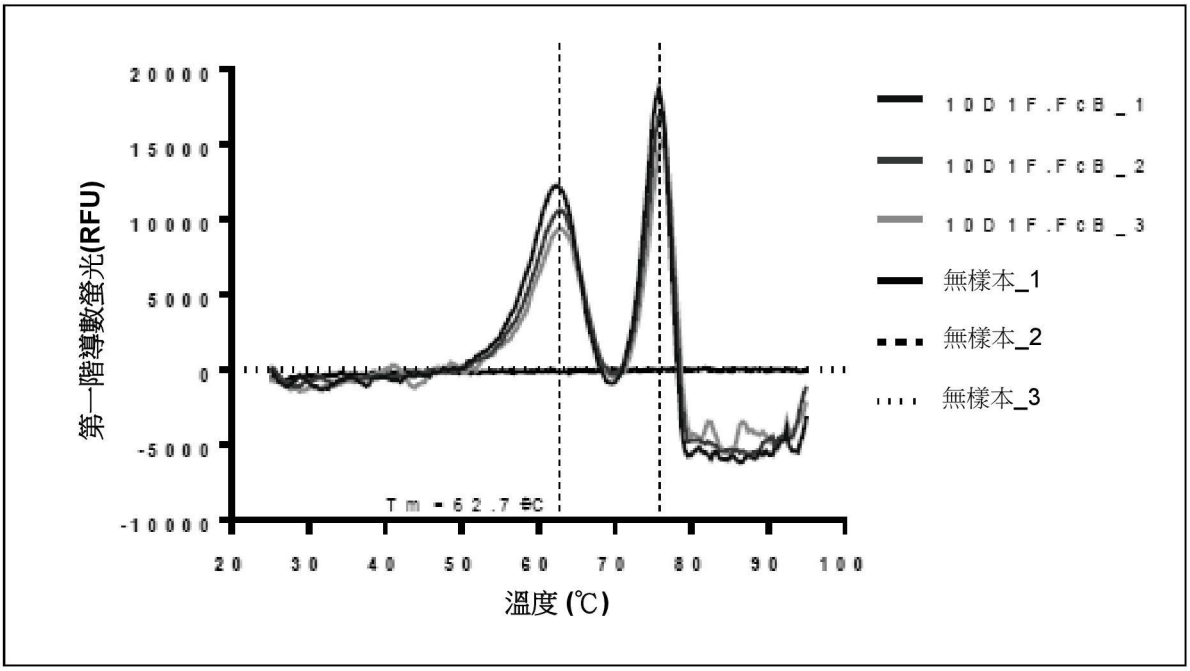


【圖46B】



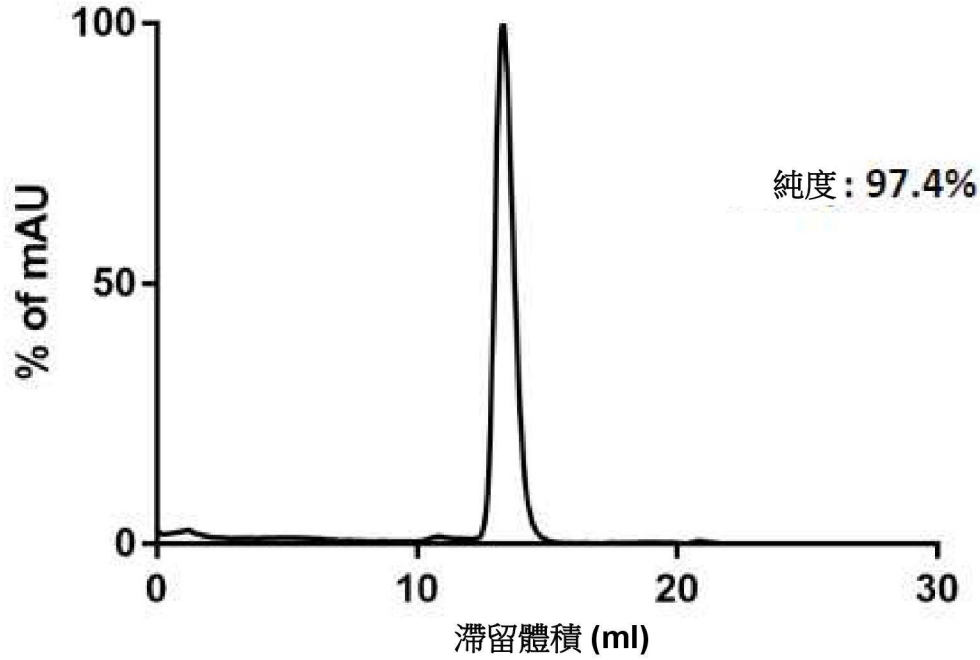
	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
HMBD-001-10D1F.FcA	70.0	76.8

【圖47A】

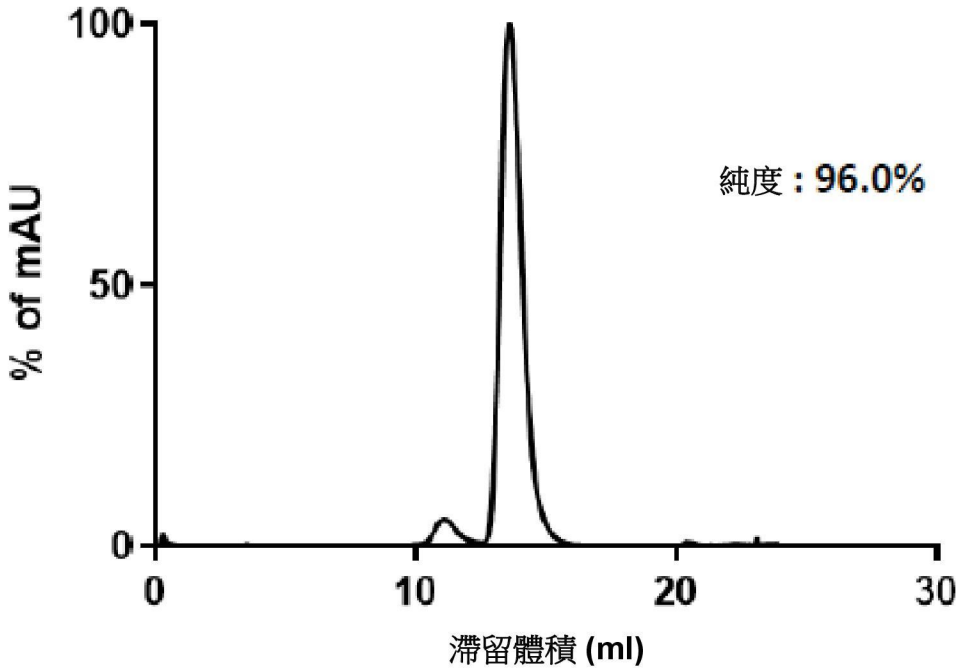


	Tm1 (℃)	Tm2 (℃)
HMBD-001-10D1F.FcB	62.7	76.0

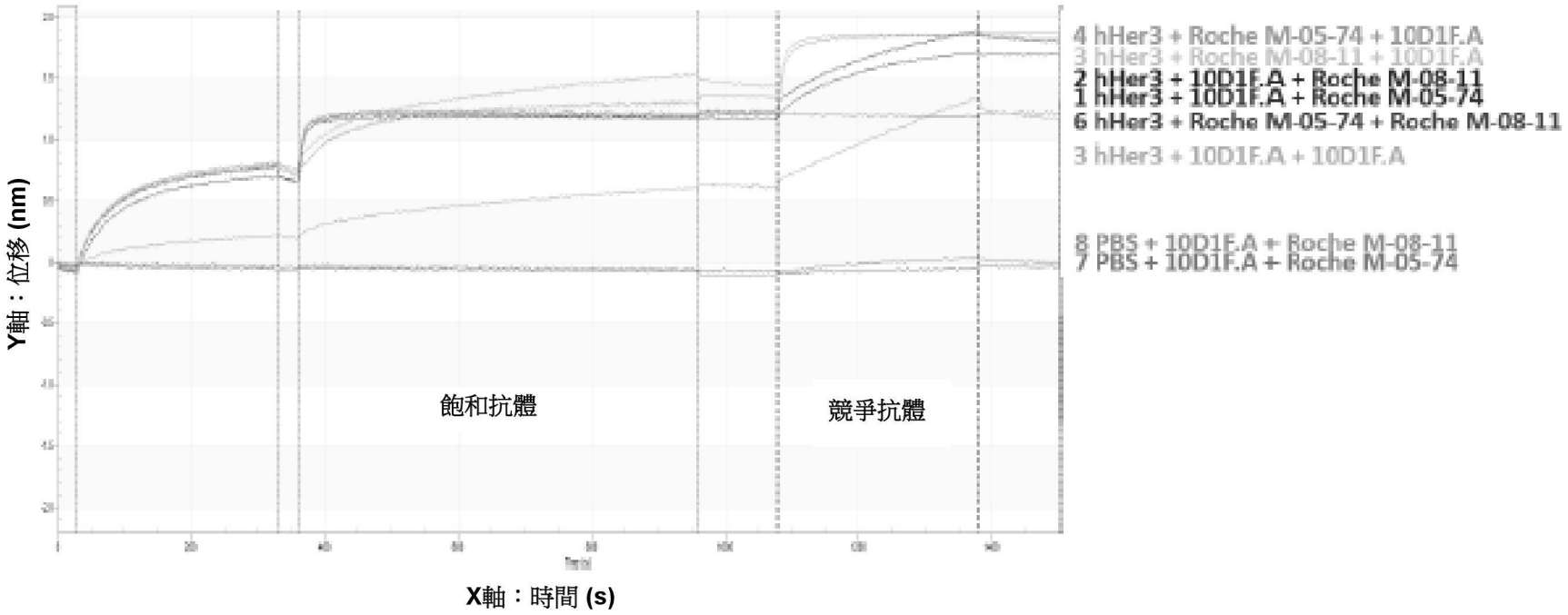
【圖47B】


100
50
0
% of mAU
0
10
20
30
滯留體積 (ml)
純度 : 97.4%

【圖48A】


100
50
0
% of mAU
0
10
20
30
滯留體積 (ml)
純度 : 96.0%

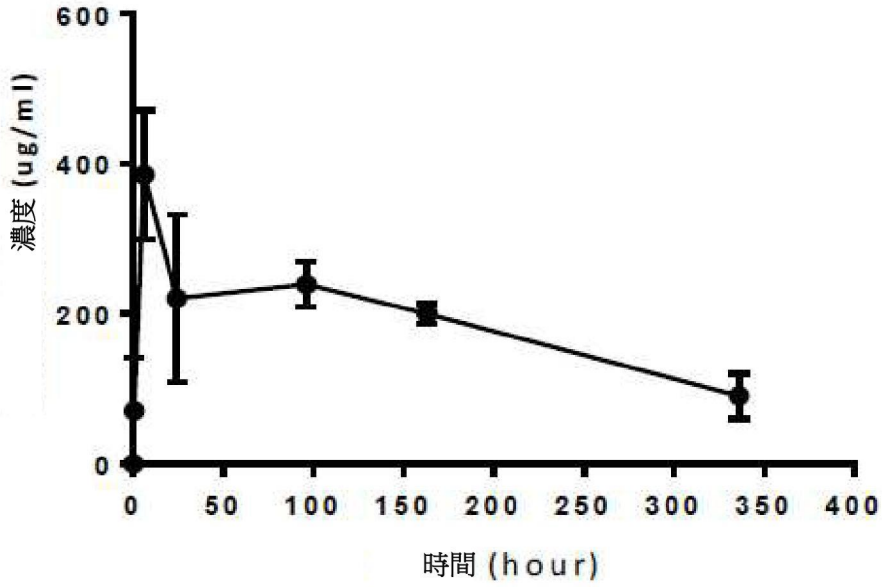
【圖48B】


4 hHer3 + Roche M-05-74 + 10D1F.A
3 hHer3 + Roche M-08-11 + 10D1F.A
2 hHer3 + 10D1F.A + Roche M-08-11
1 hHer3 + 10D1F.A + Roche M-05-74
6 hHer3 + Roche M-05-74 + Roche M-08-11
3 hHer3 + 10D1F.A + 10D1F.A
8 PBS + 10D1F.A + Roche M-08-11
7 PBS + 10D1F.A + Roche M-05-74
飽和抗體
競爭抗體
Y軸：位移 (nm)
X軸：時間 (s)

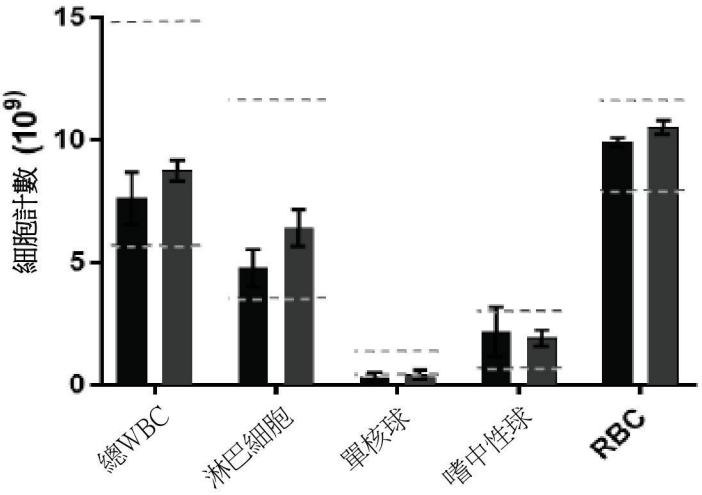
【圖49A】

競爭抗體				
飽和抗體		10D1	Roche M-05-74	Roche M-08-11
	10D1	X	0.5084	0.5614
	Roche M-05-74	0.5023	X	0.6424
	Roche M-08-11	0.4114	x	x

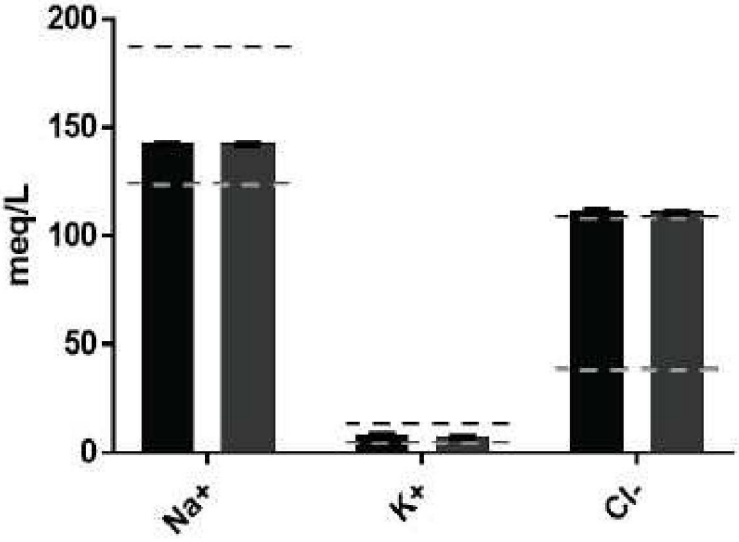
【圖49B】



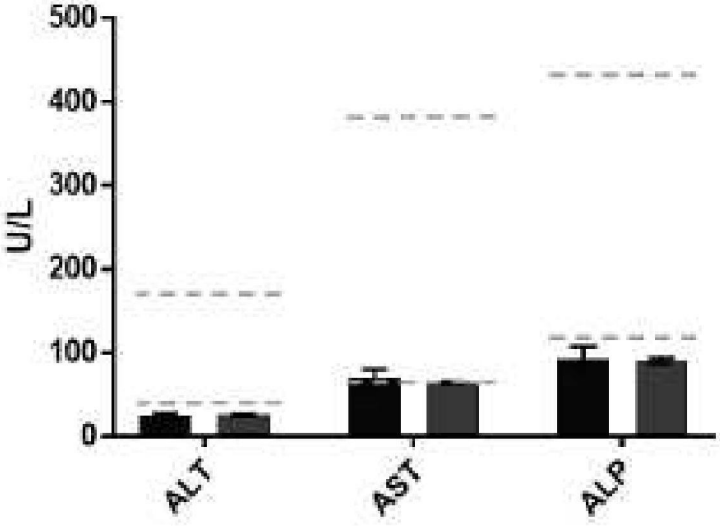
【圖50】



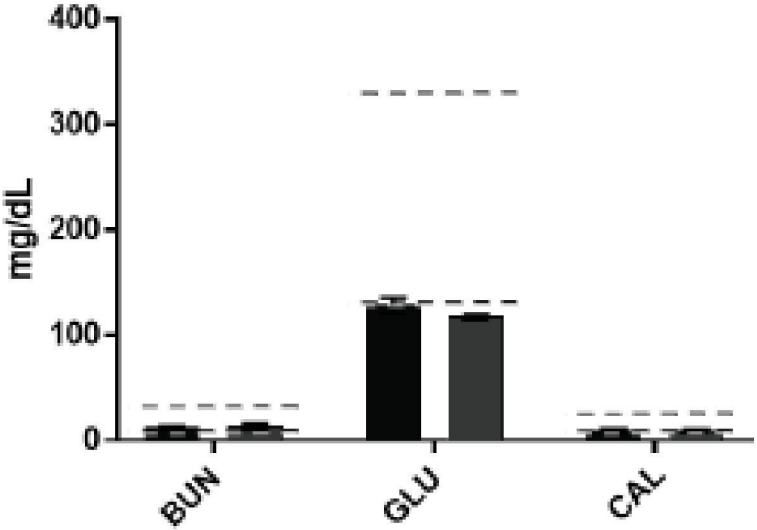
【圖51A】



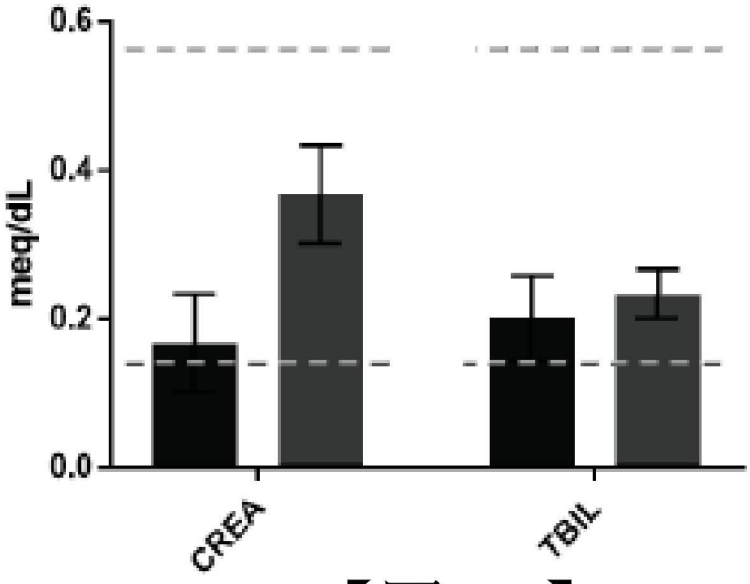
【圖51B】



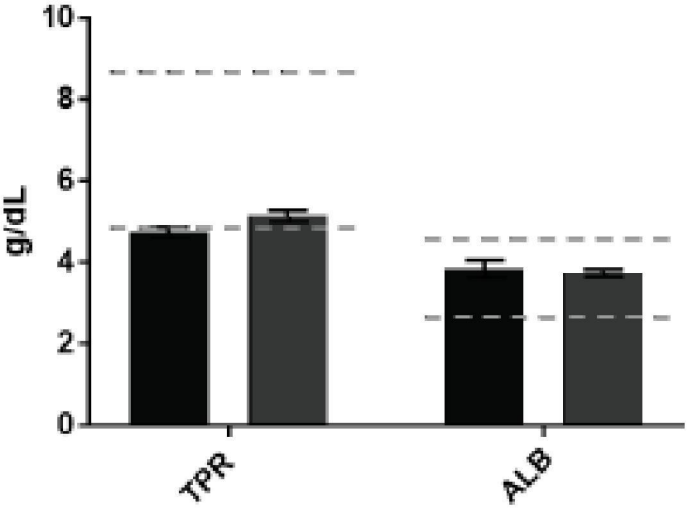
【圖51C】



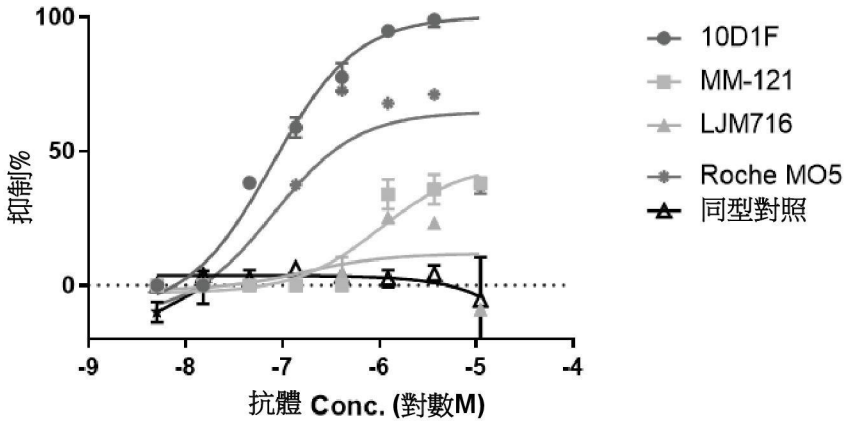
【圖51D】



【圖51E】

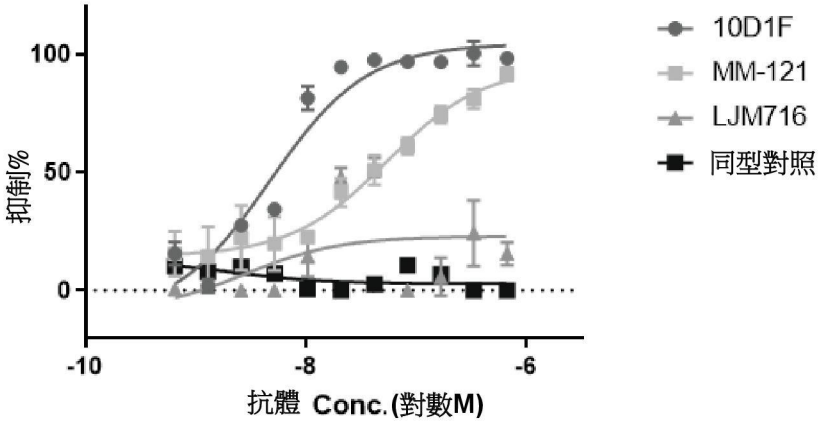


【圖51F】



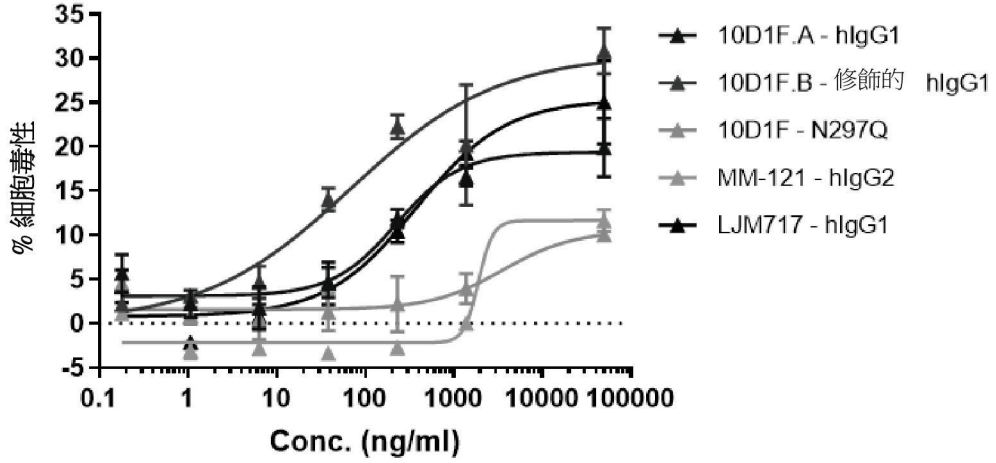
	10D1F	MM-121	LJM-716	Roche M05	同型對照
HER2:HER3 IC_{50} (M)	7.88e-008	N.A.	N.A.	8.025e-008	N.A.

【圖52】



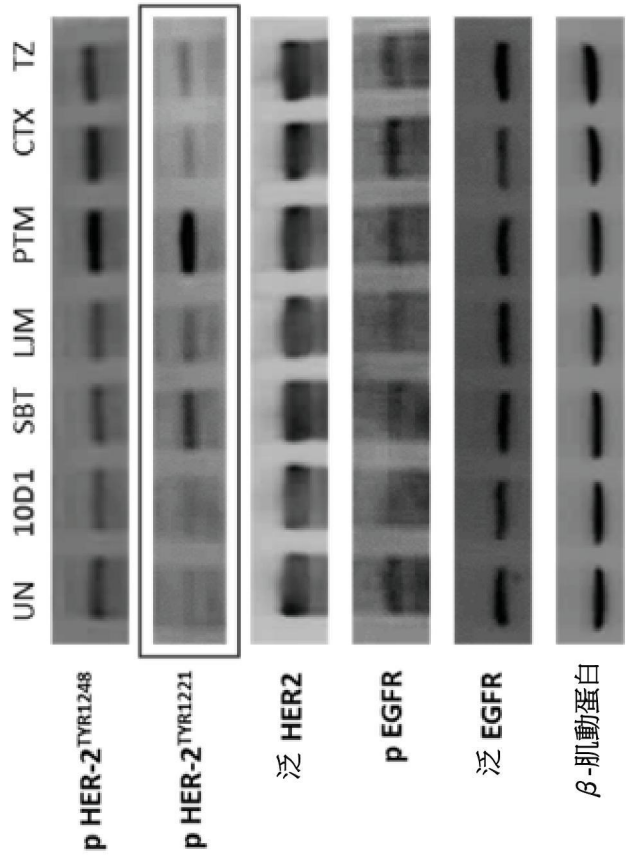
	10D1F	MM-121	LJM-716	同型對照
EGFR:HER3 IC_{50} (M)	4.781e-009	5.419e-008	N.A.	N.A.

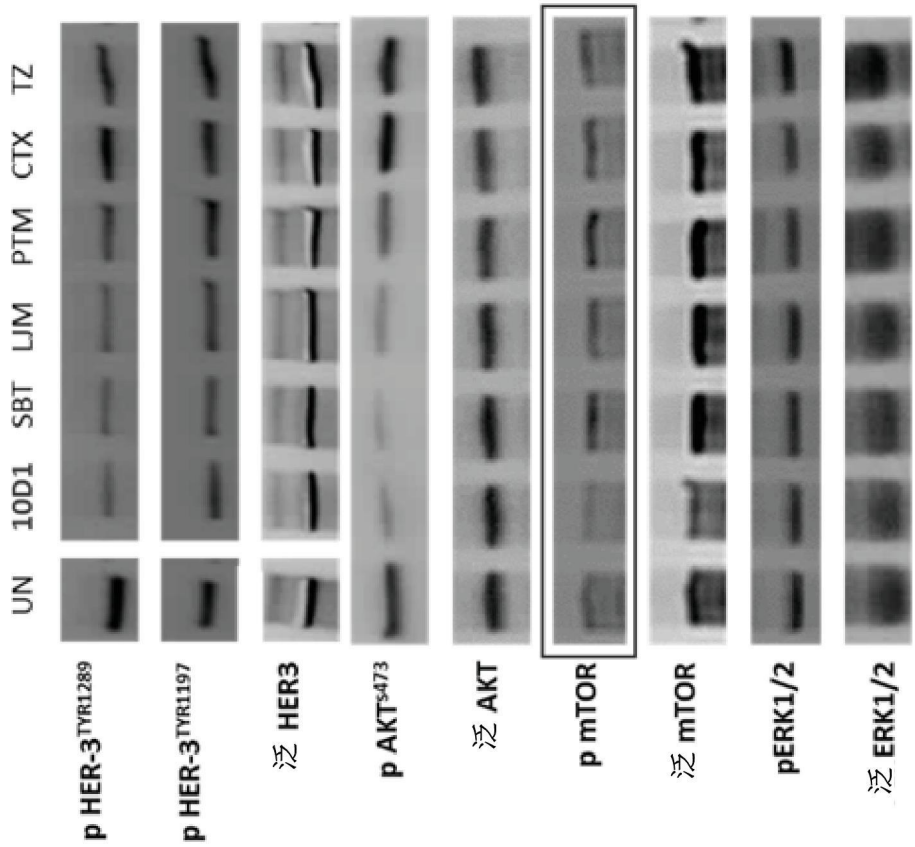
【圖53】



	10D1F.FcA 10D1F hIgG1	10D1F.FcB 10D1F hIgG1 GASDALIE-LCKC	10D1F hIgG1 N297Q	SBT hIgG2	LJM716 hIgG1
EC_{50} (ng/ml)	224.4	68.96	NA	NA	377.3

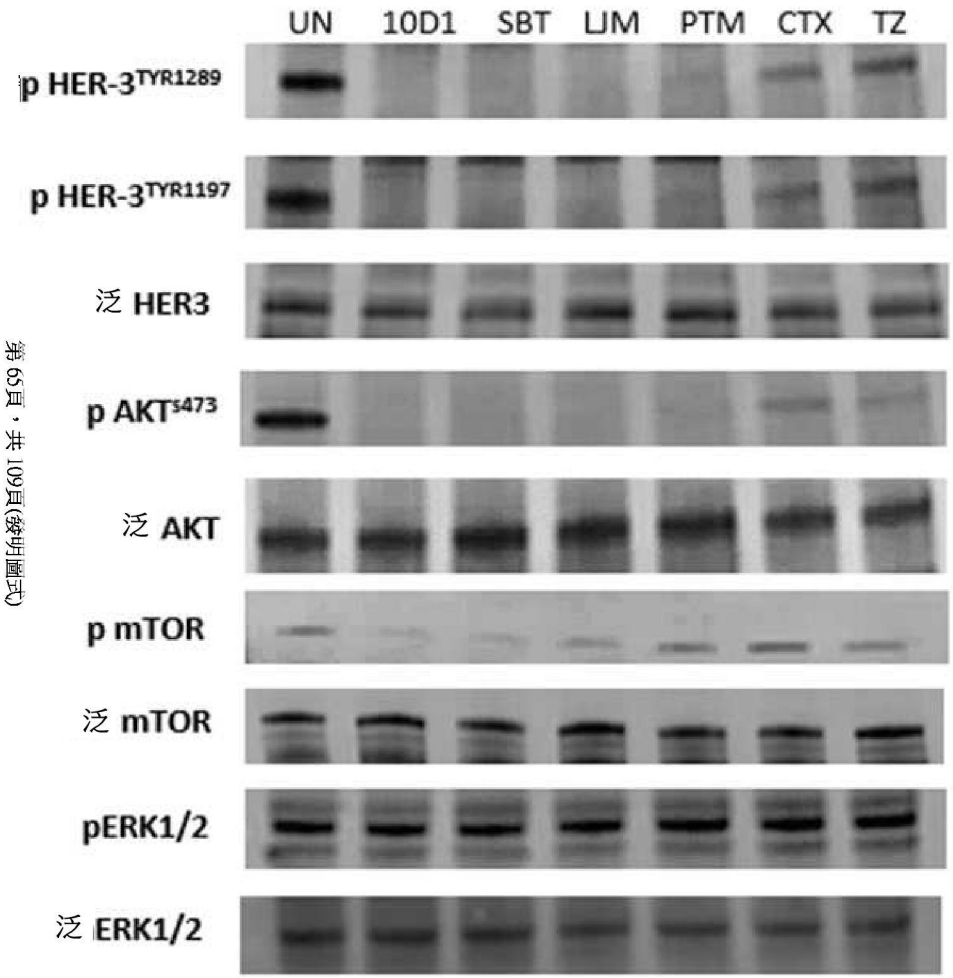
【圖54】

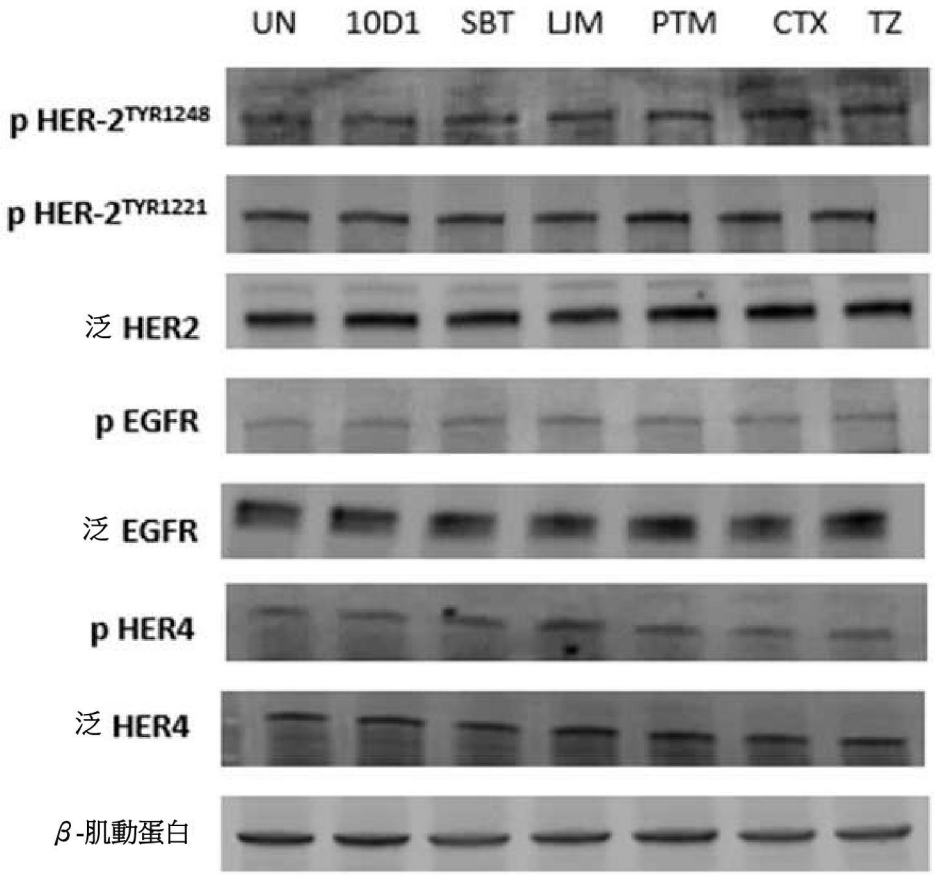




圖註：
UN = 未治療的
10D1 = 10D1F.A
SBT = 塞里班土單抗 (MM-121)
LJM = 依根妥單抗 (LJM-716)
PTM = 帕妥珠單抗
CTX = 西妥昔單抗
TZ = 曲妥珠單抗

【圖55A】

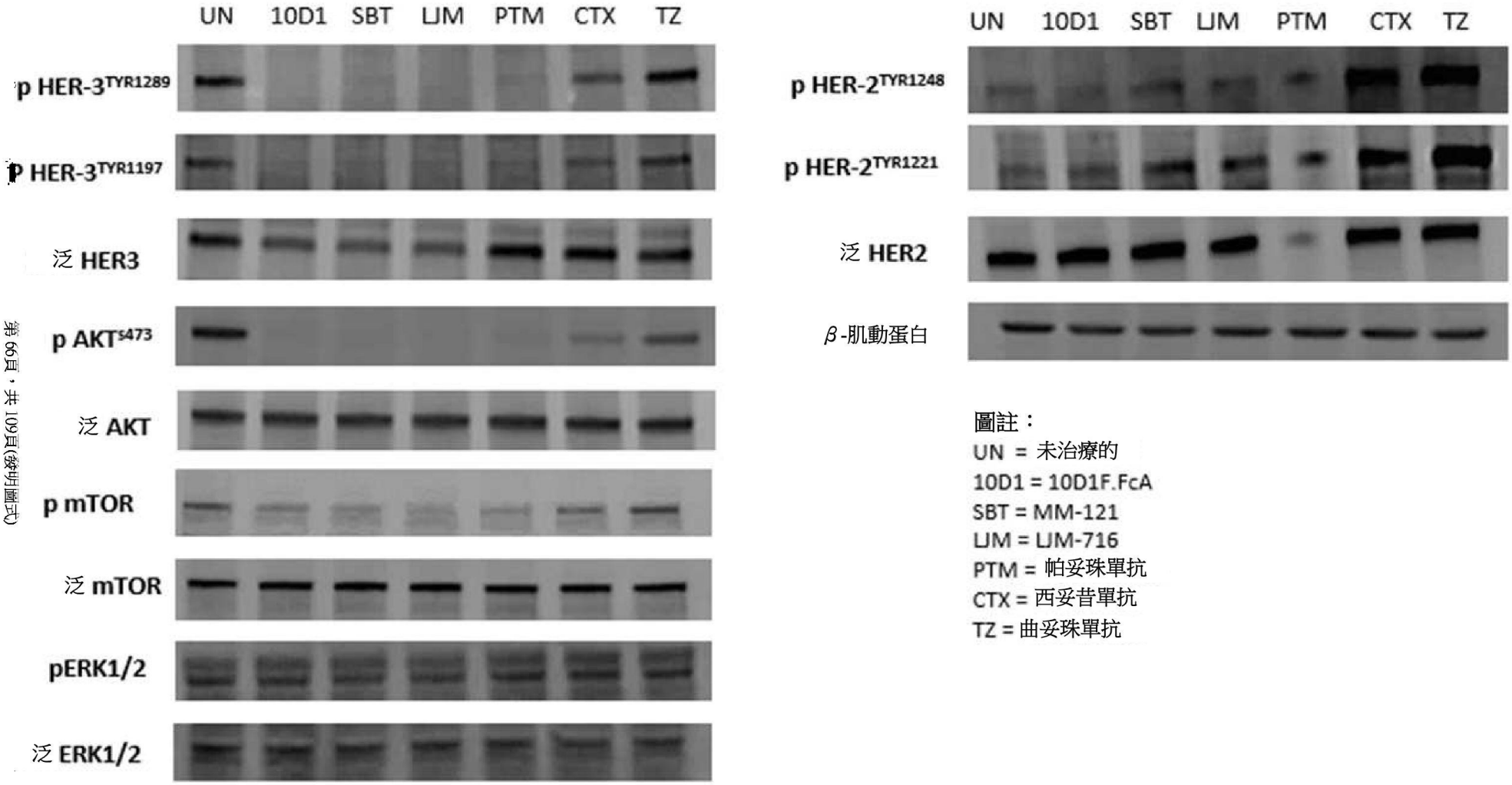




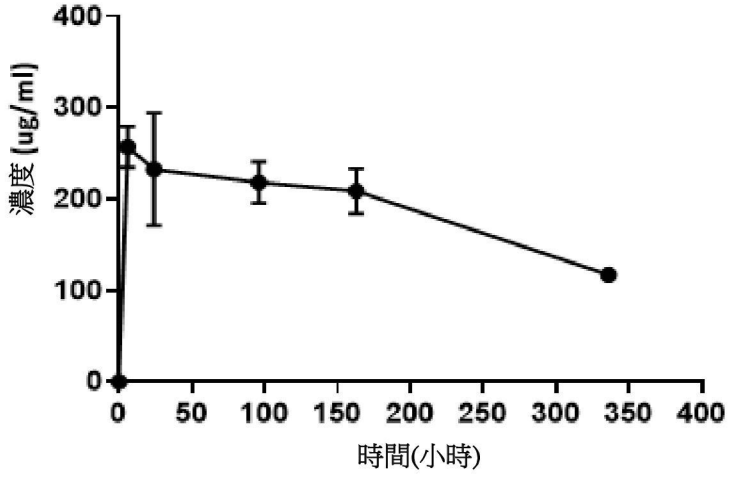
圖註：

UN = 未治療的
10D1 = 10D1F.FcA
SBT = MM-121
LJM = LJM-716
PTM = 帕妥珠單抗
CTX = 西妥昔單抗
TZ = 曲妥珠單抗

【圖55B】

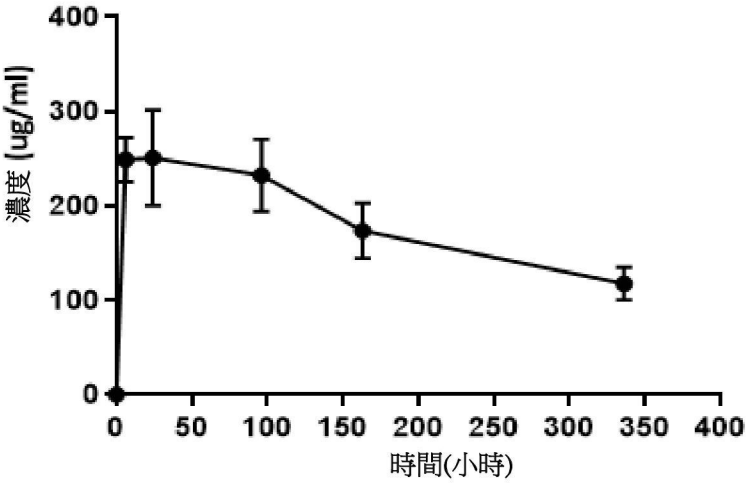

UN
10D1
SBT
LJM
PTM
CTX
TZ
p HER-3TYR1289
p HER-3TYR1197
泛 HER3
p AKTS473
泛 AKT
p mTOR
泛 mTOR
pERK1/2
泛 ERK1/2
p HER-2TYR1248
p HER-2TYR1221
泛 HER2
β-肌動蛋白
圖註：
UN = 未治療的
10D1 = 10D1F.FcA
SBT = MM-121
LJM = LJM-716
PTM = 帕妥珠單抗
CTX = 西妥昔單抗
TZ = 曲妥珠單抗

【圖55C】



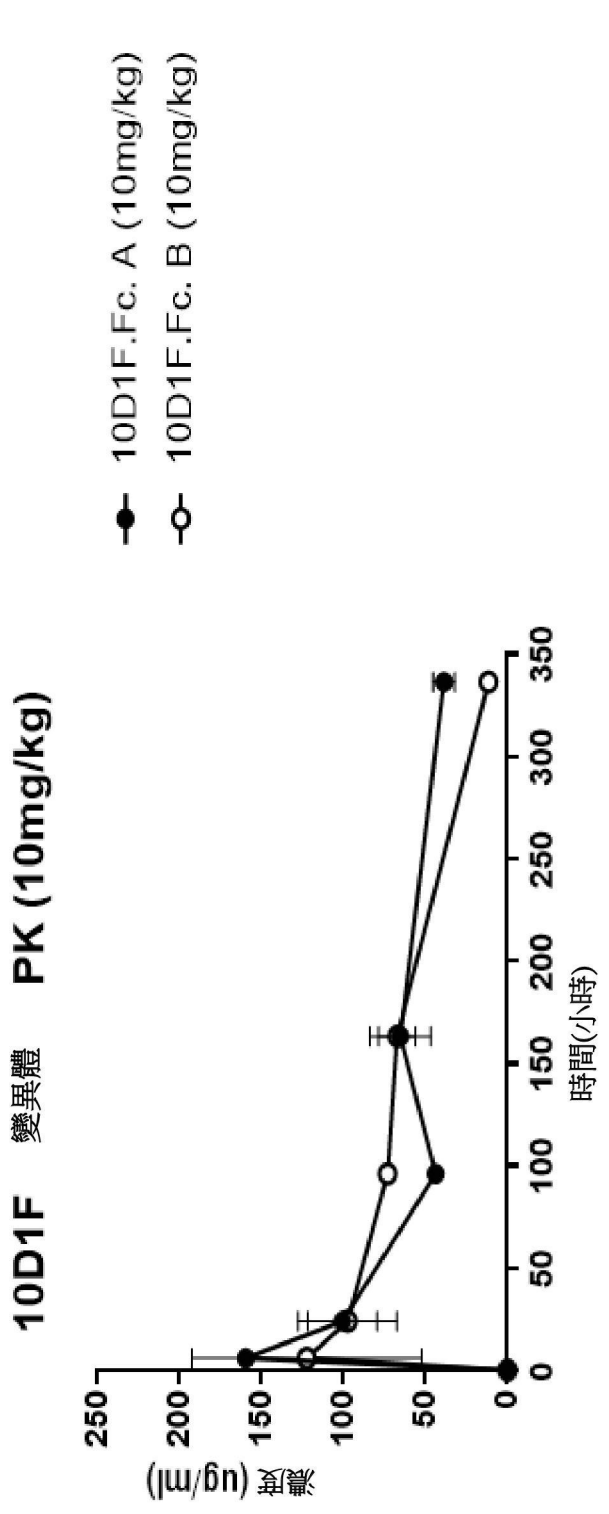
C最大 (ug/ml)	T最大 (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	排除速率 KEL(h-1)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
257.297	6.000	64677.050	107359.970	0.003	252.753	0.005	1.697

【圖56A】



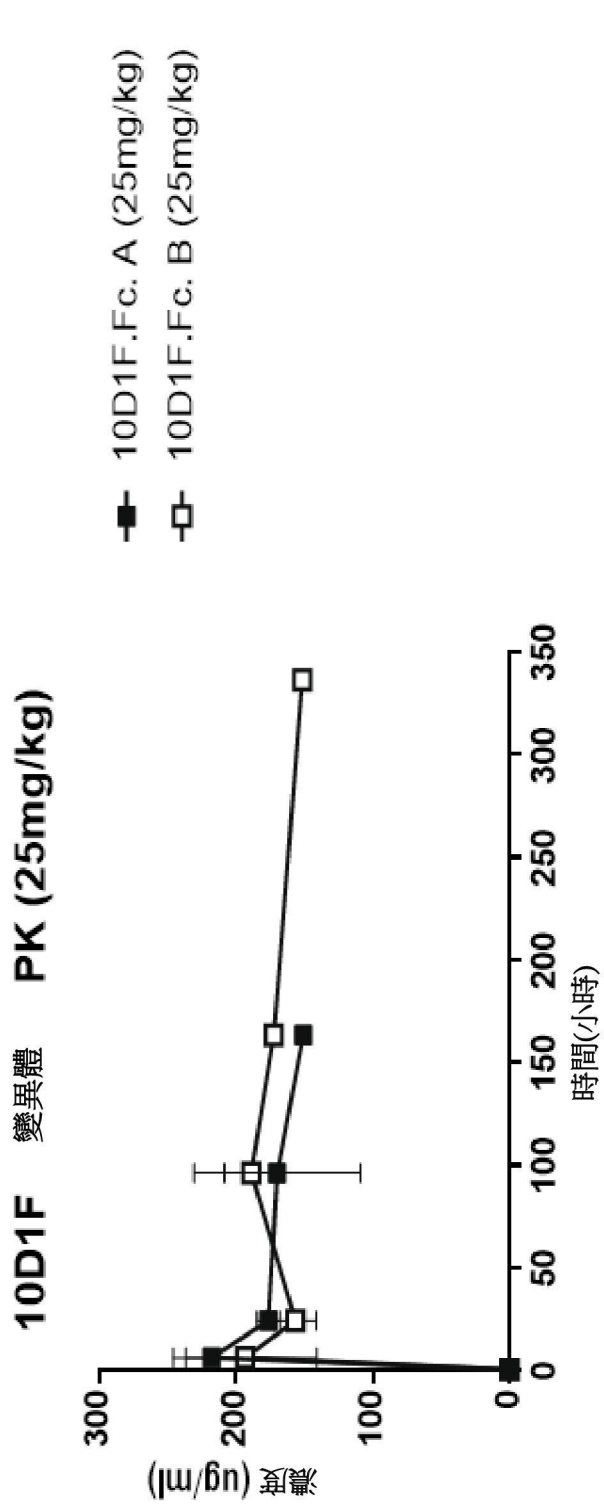
C最大 (ug/ml)	T最大 (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	排除速率 KEL(h-1)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
250.673	24.000	62163.226	108529.704	0.003	273.167	0.005	1.804

【圖56B】



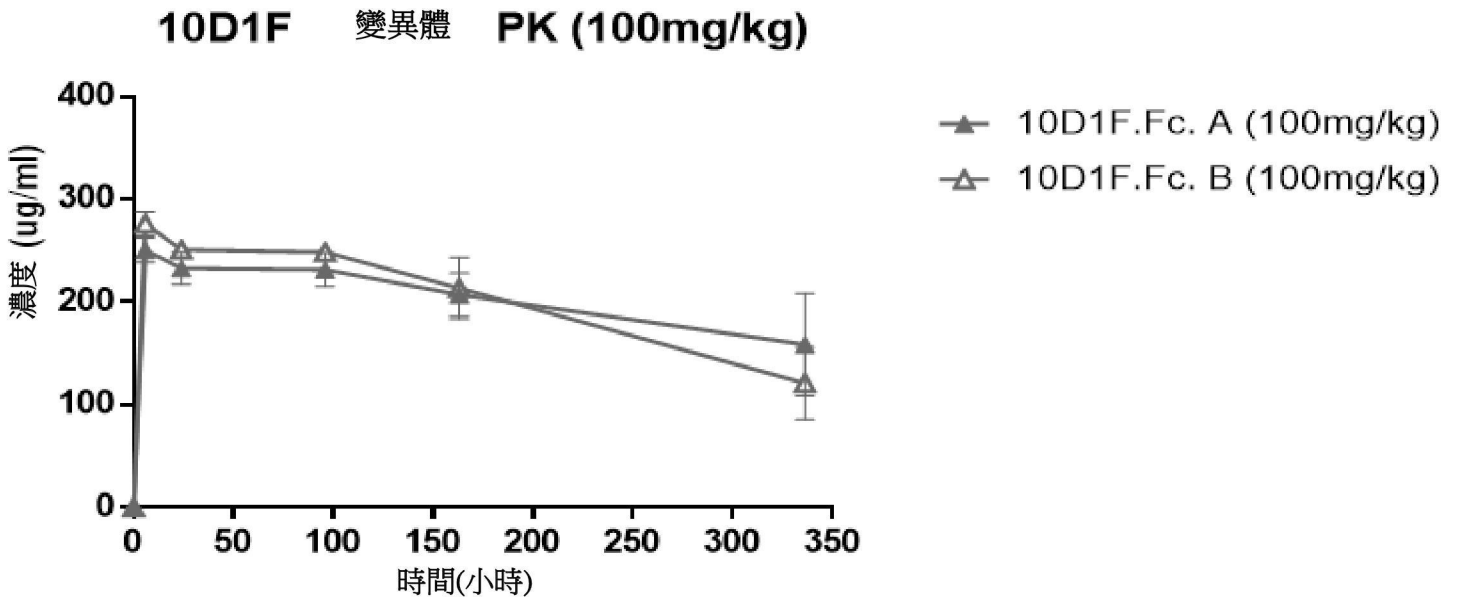
臂	劑量	C 最大 (ug/ml)	T 最大 (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	10 mg/kg	159.851	6.000	21286.213	32543.407	199.434	0.077	23.273
10D1F.Fc.B	10 mg/kg	122.573	6.000	20585.915	22289.688	102.642	0.112	15.741

【圖57A】



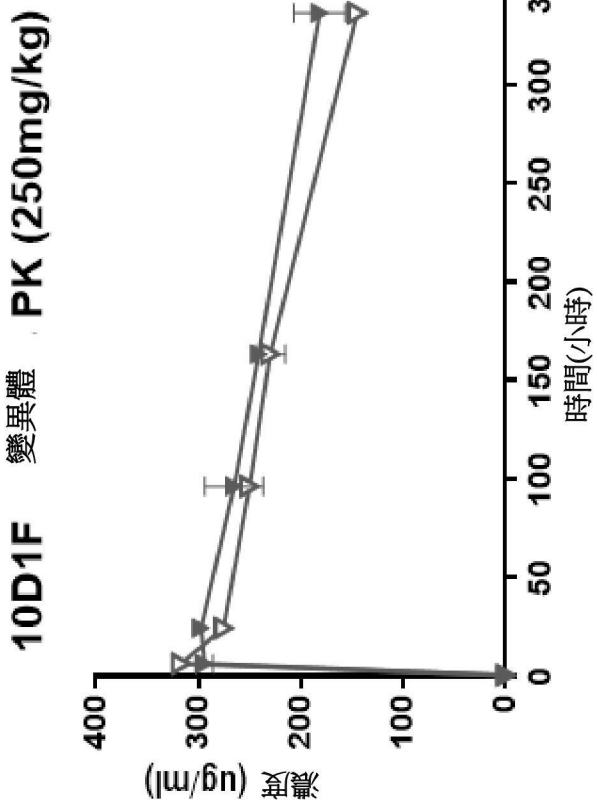
臂	劑量	$C_{最大}$ (ug/ml)	$T_{最大}$ (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	25 mg/kg	217.686	6.000	28911.974	168078.210	639.672	0.037	34.093
10D1F.Fc.B	25 mg/kg	193.450	6.000	57007.087	228551.339	783.712	0.027	31.210

【圖57B】



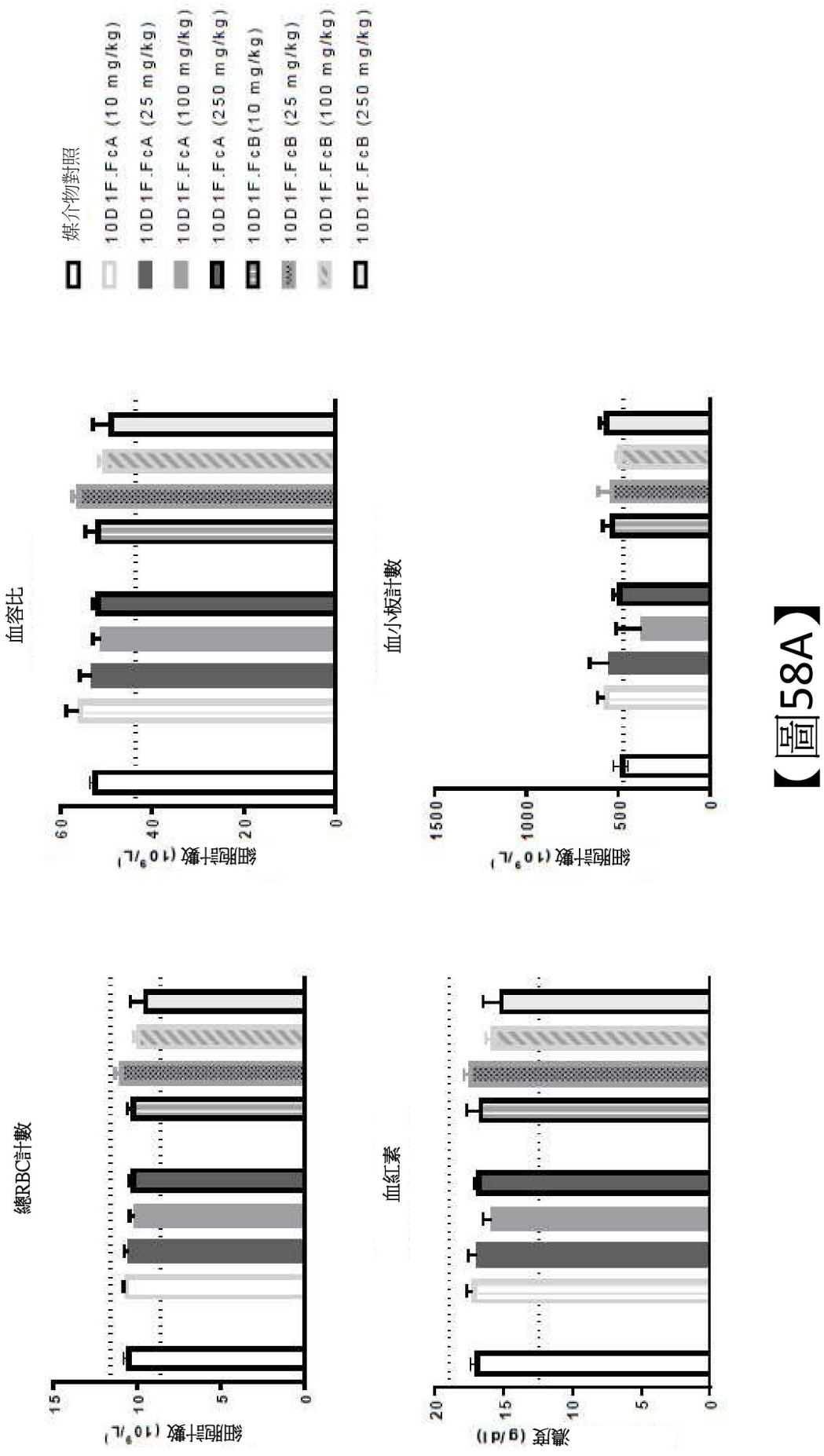
臂	劑量	$C_{最大}$ (ug/ml)	$T_{最大}$ (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	100 mg/kg	250.516	6.000	69078.168	169396.299	438.789	0.148	93.857
10D1F.FcB	100 mg/kg	276.288	6.000	69125.006	108489.826	225.714	0.230	75.978

【圖57C】

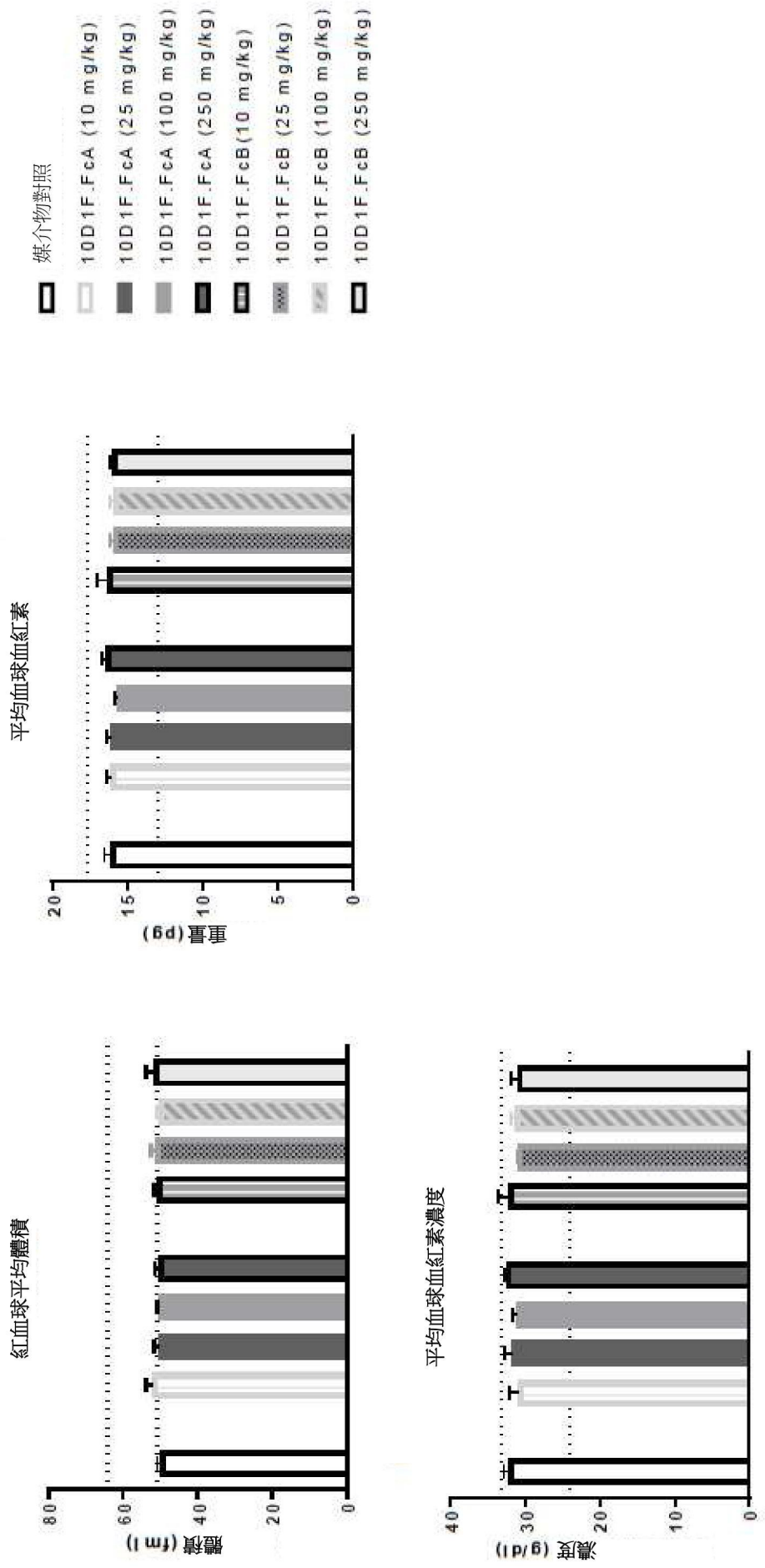


臂	劑量	$C_{最大}$ (ug/ml)	$T_{最大}$ (hr)	AUC0-336 (ug*h/ml)	AUC0-無限大 (ug*h/ml)	T1/2 (hr)	CL (ml/h)	Vd (mL/kg)
10D1F.Fc.A	250 mg/kg	297.919	6.000	81208.032	196765.343	440.240	0.318	200.826
10D1F.FcB	250 mg/kg	317.402	6.000	75091.243	141663.523	317.629	0.441	198.287

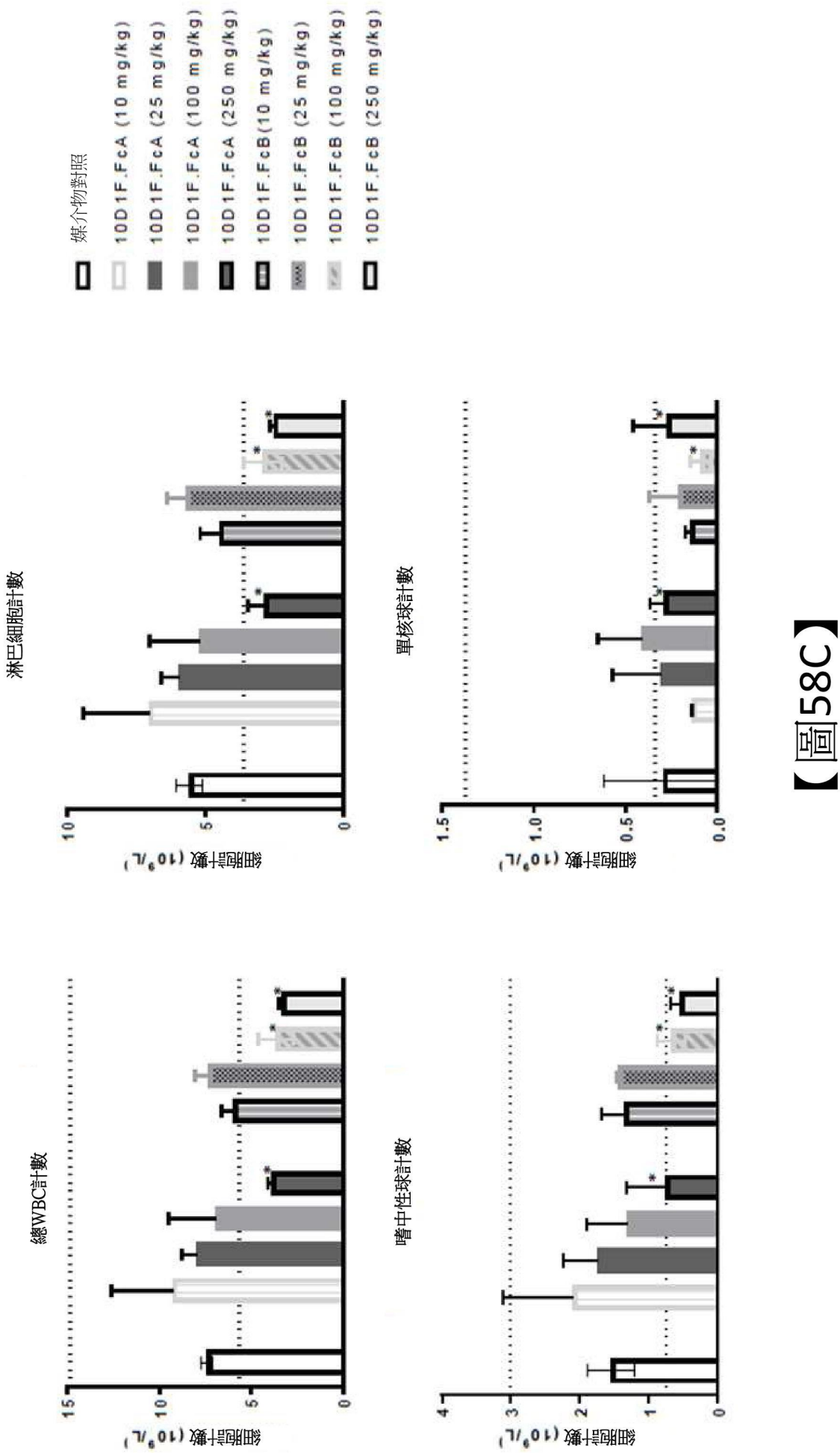
【圖57D】


媒介物對照
10D1F_FcA (10 mg/kg)
10D1F_FcA (25 mg/kg)
10D1F_FcA (100 mg/kg)
10D1F_FcA (250 mg/kg)
10D1F_FcB(10 mg/kg)
10D1F_FcB (25 mg/kg)
10D1F_FcB (100 mg/kg)
10D1F_FcB (250 mg/kg)
血容比
細胞計數 (10⁹/L)
血小板計數
細胞計數 (10⁹/L)
總RBC計數
細胞計數 (10⁹/L)
血紅素
濃度 (g/dl)

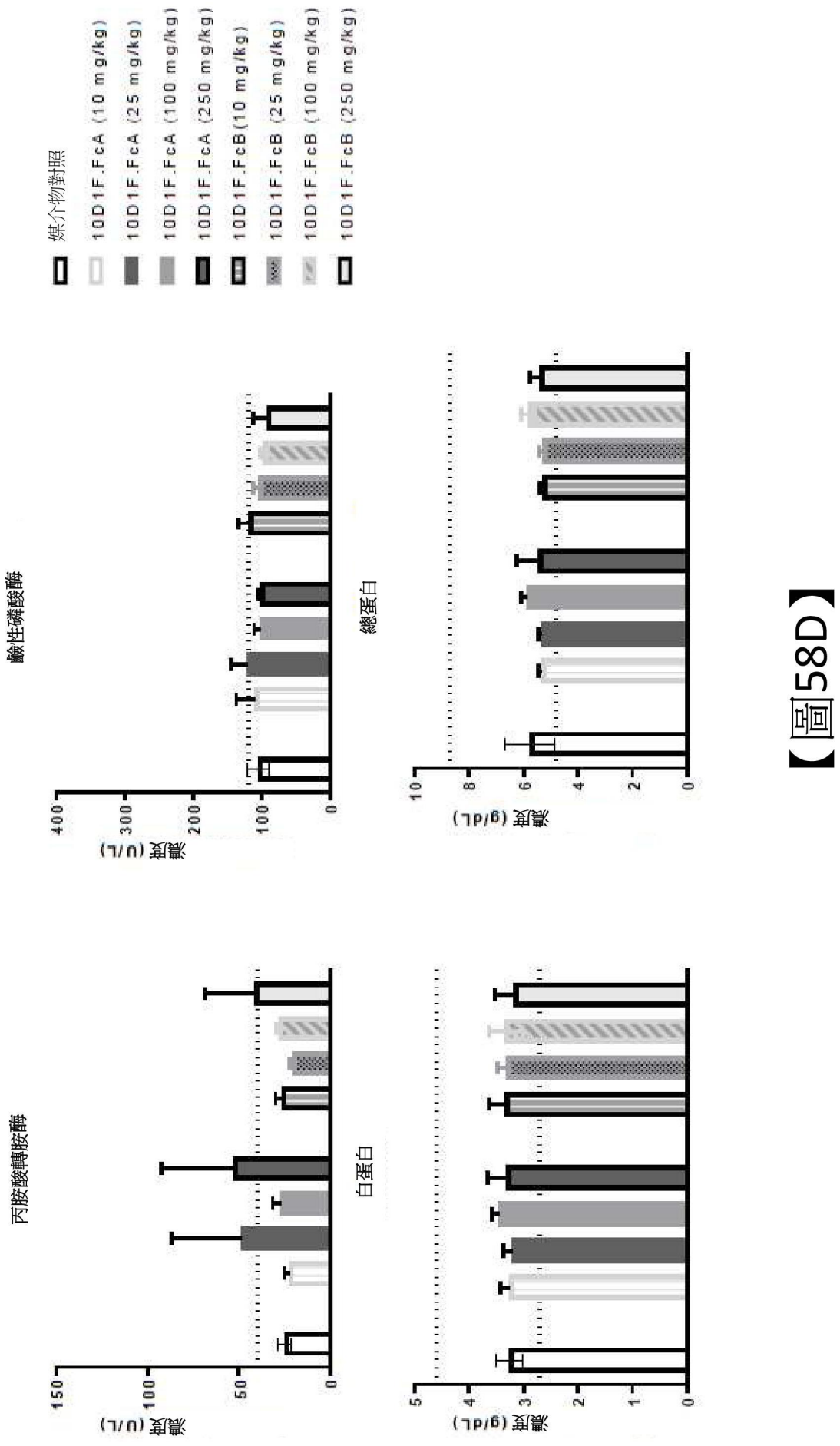
【圖58A】


媒介物對照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
平均血球血紅素
重量 (pg)
0
5
10
15
20
紅血球平均體積
體積 (fm l)
0
20
40
60
80
平均血球血紅素濃度
濃度 (g/dl)
0
10
20
30
40

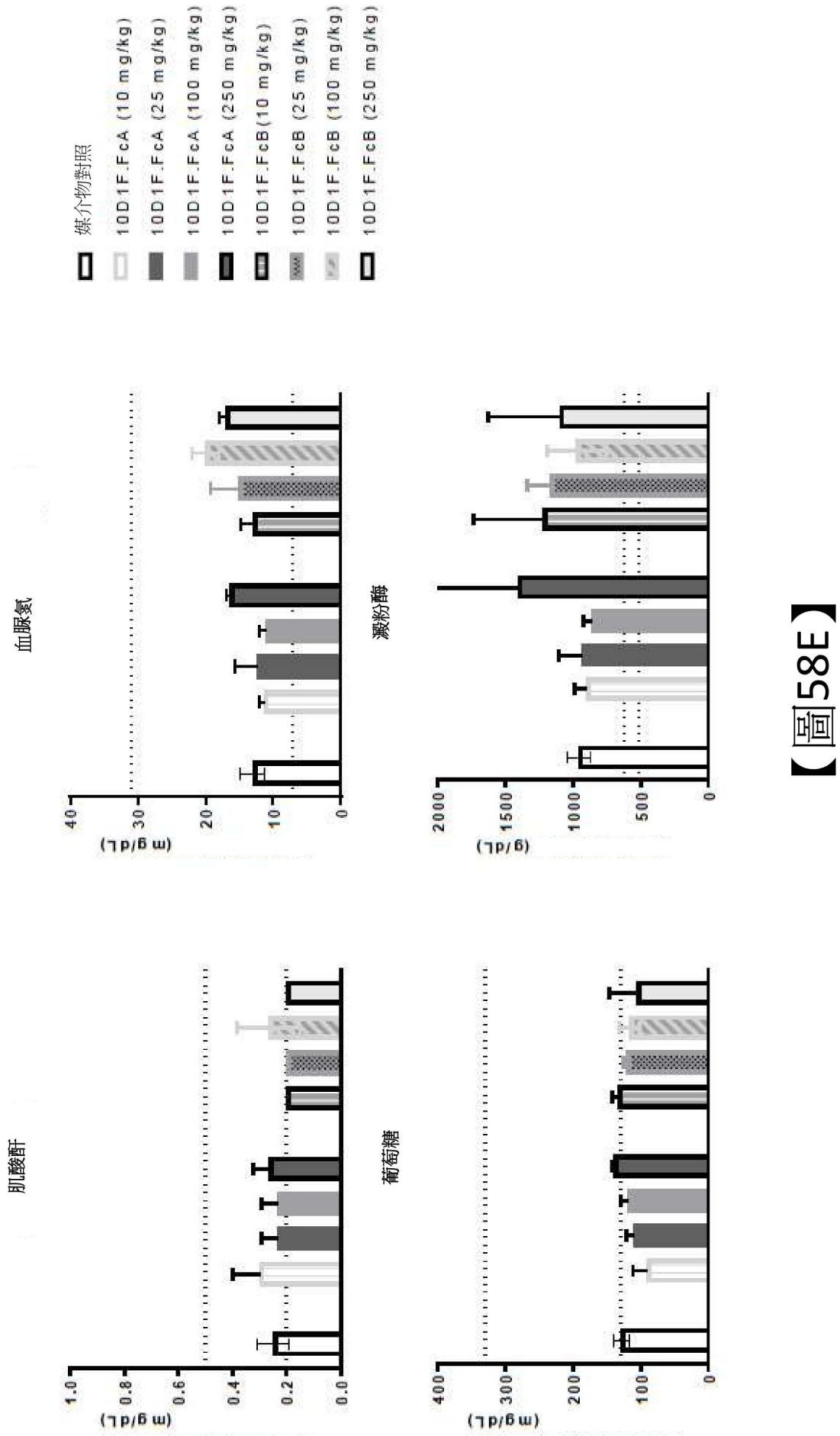
【圖58B】


媒介物對照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
淋巴細胞計數
單核球計數
總WBC計數
嗜中性球計數
細胞計數 (10⁹/L)

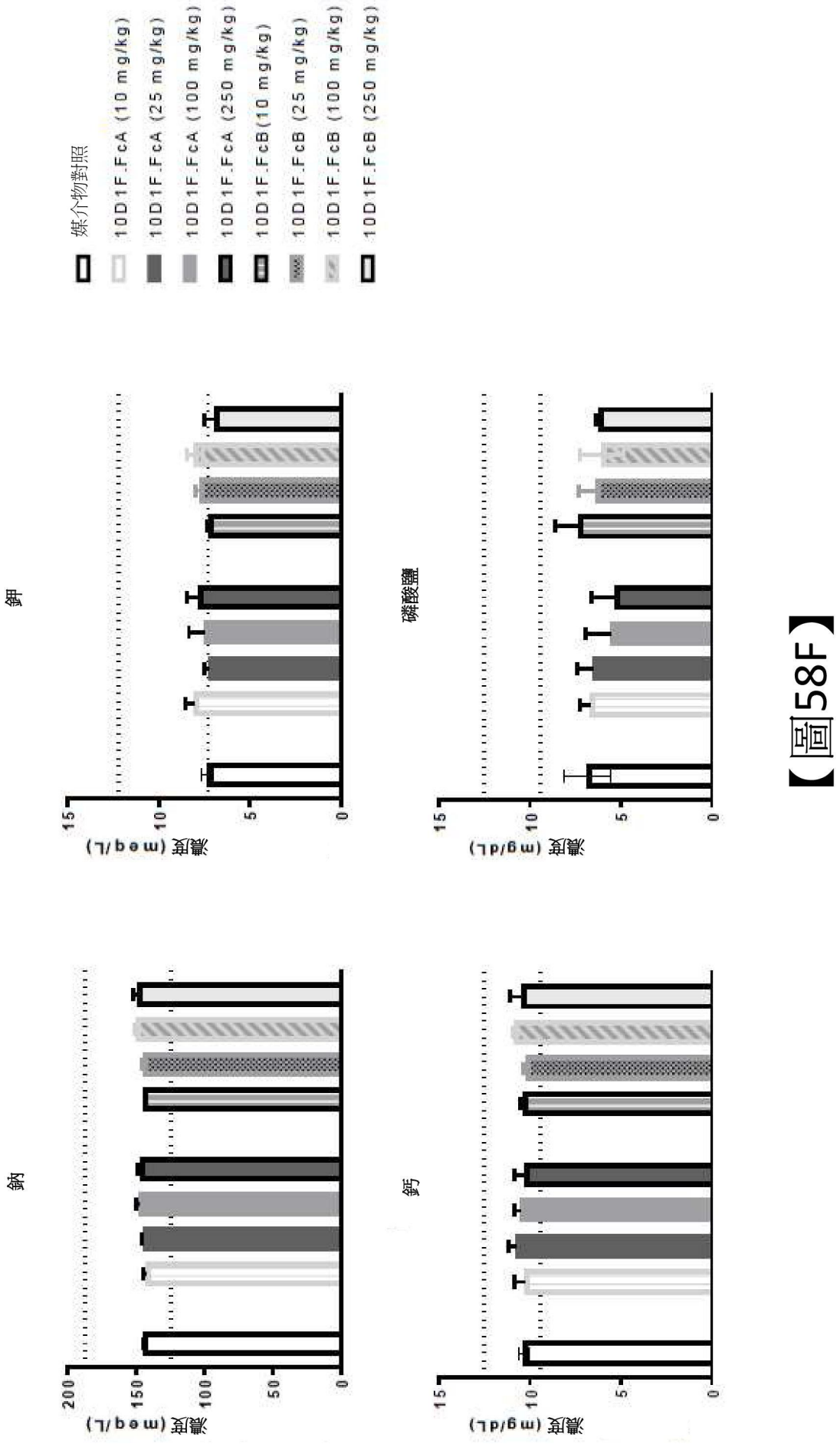
【圖58C】


丙胺酸轉胺酶
濃度 (U/L)
150
100
50
0
白蛋白
濃度 (g/dL)
5
4
3
2
1
0
鹼性磷酸酶
濃度 (U/L)
400
300
200
100
0
總蛋白
濃度 (g/dL)
10
8
6
4
2
0
媒介物對照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)

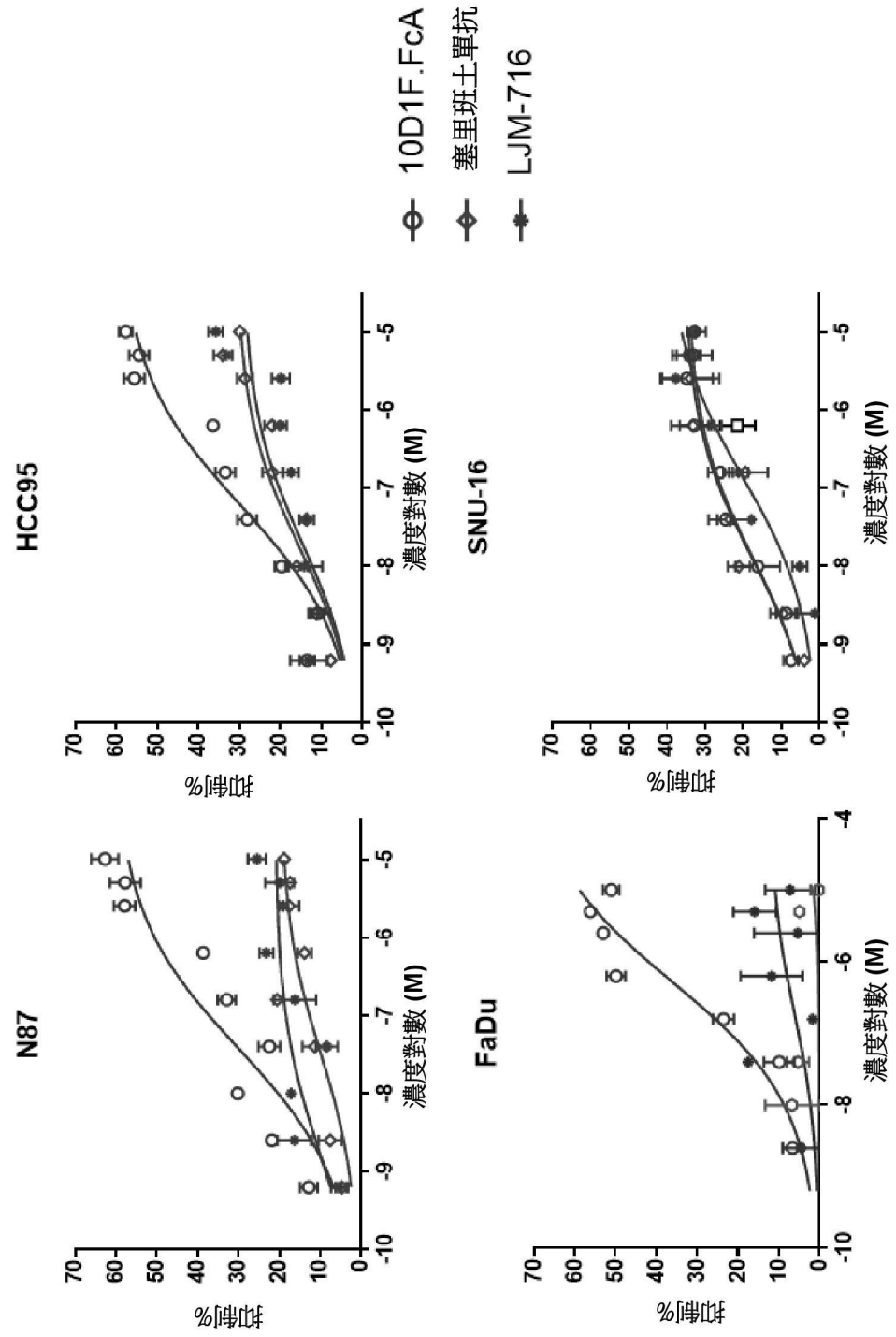
【圖58D】


媒介物對照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
血脲氮
澱粉酶
肌酸酐
葡萄糖
(mg/dL)
(g/dL)
0
10
20
30
40
500
1000
1500
2000
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
100
200
300
400

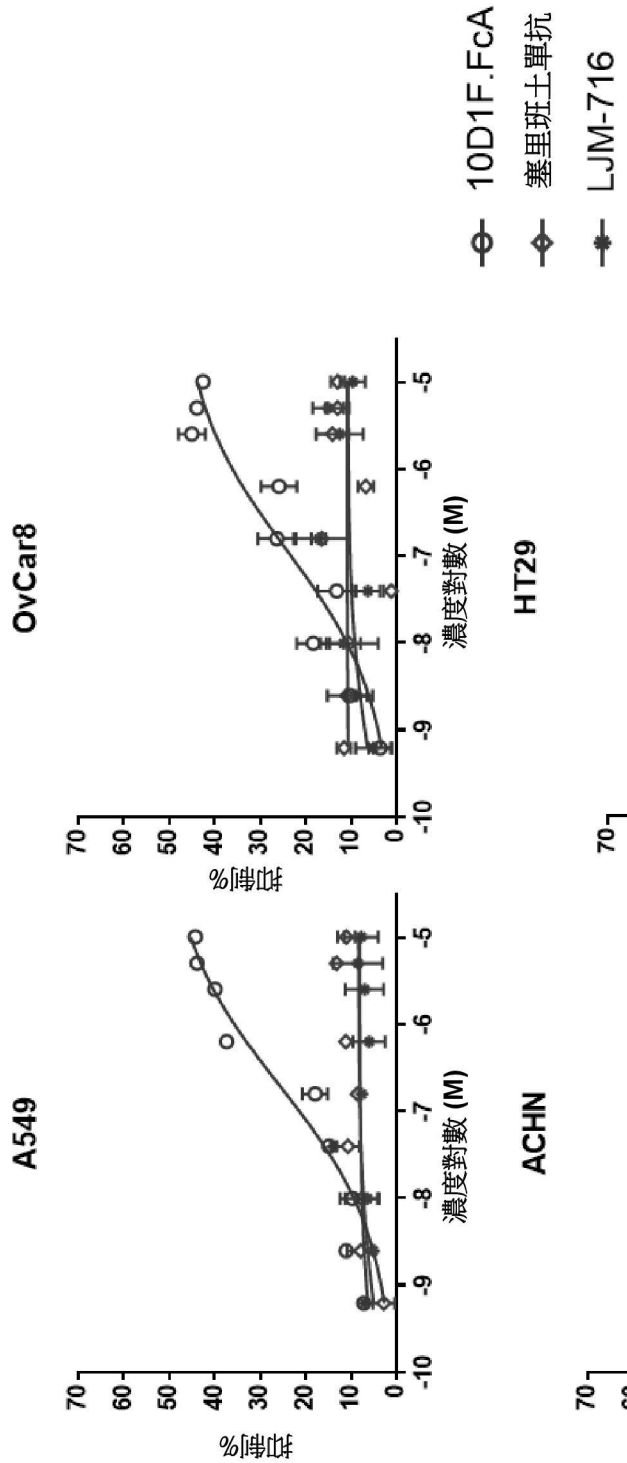
【圖58E】


媒介物對照
10D1F.FcA (10 mg/kg)
10D1F.FcA (25 mg/kg)
10D1F.FcA (100 mg/kg)
10D1F.FcA (250 mg/kg)
10D1F.FcB(10 mg/kg)
10D1F.FcB (25 mg/kg)
10D1F.FcB (100 mg/kg)
10D1F.FcB (250 mg/kg)
鉀
濃度 (meq/L)
磷酸鹽
濃度 (mg/dL)
鈉
濃度 (meq/L)
鈣
濃度 (mg/dL)

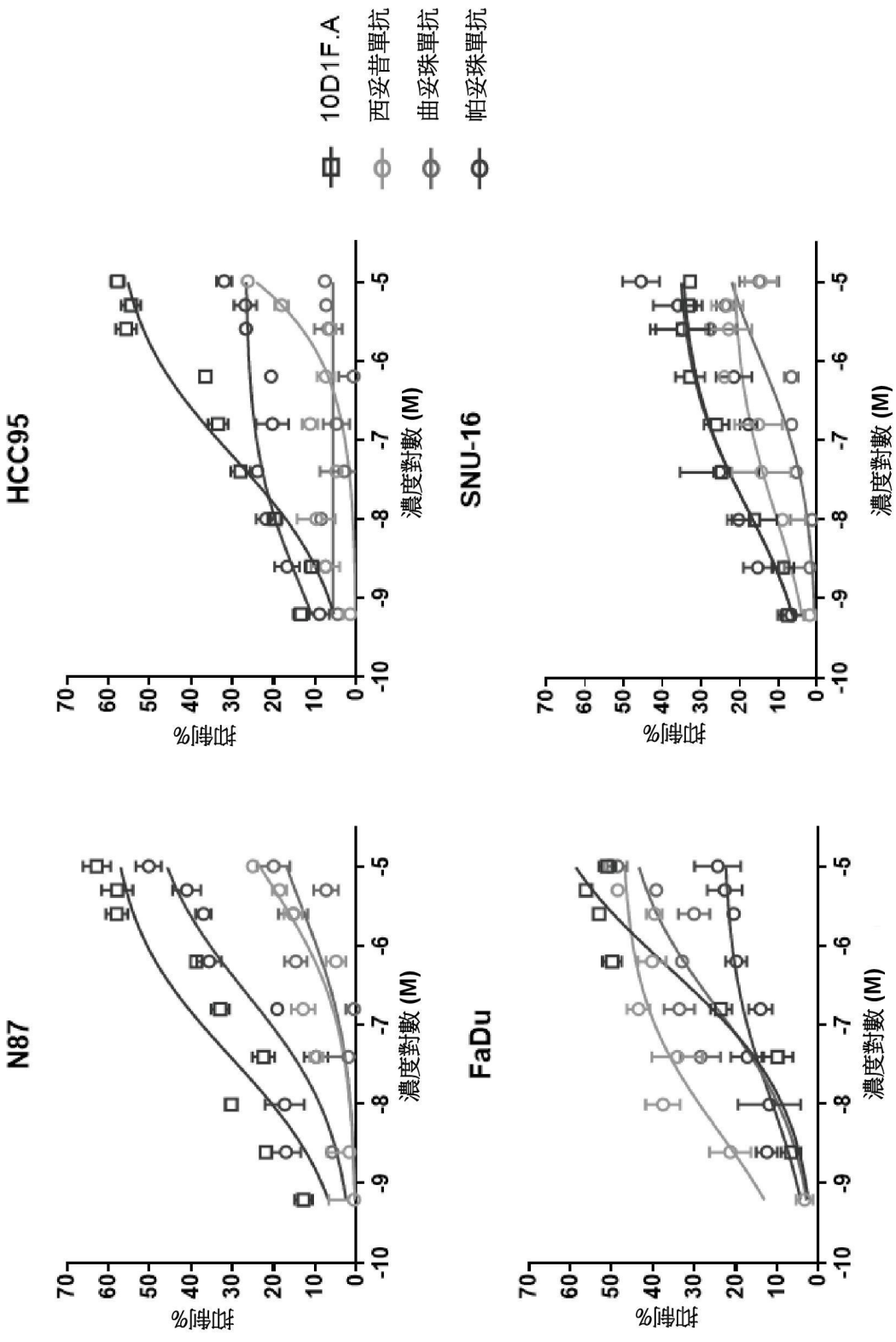
【圖58F】



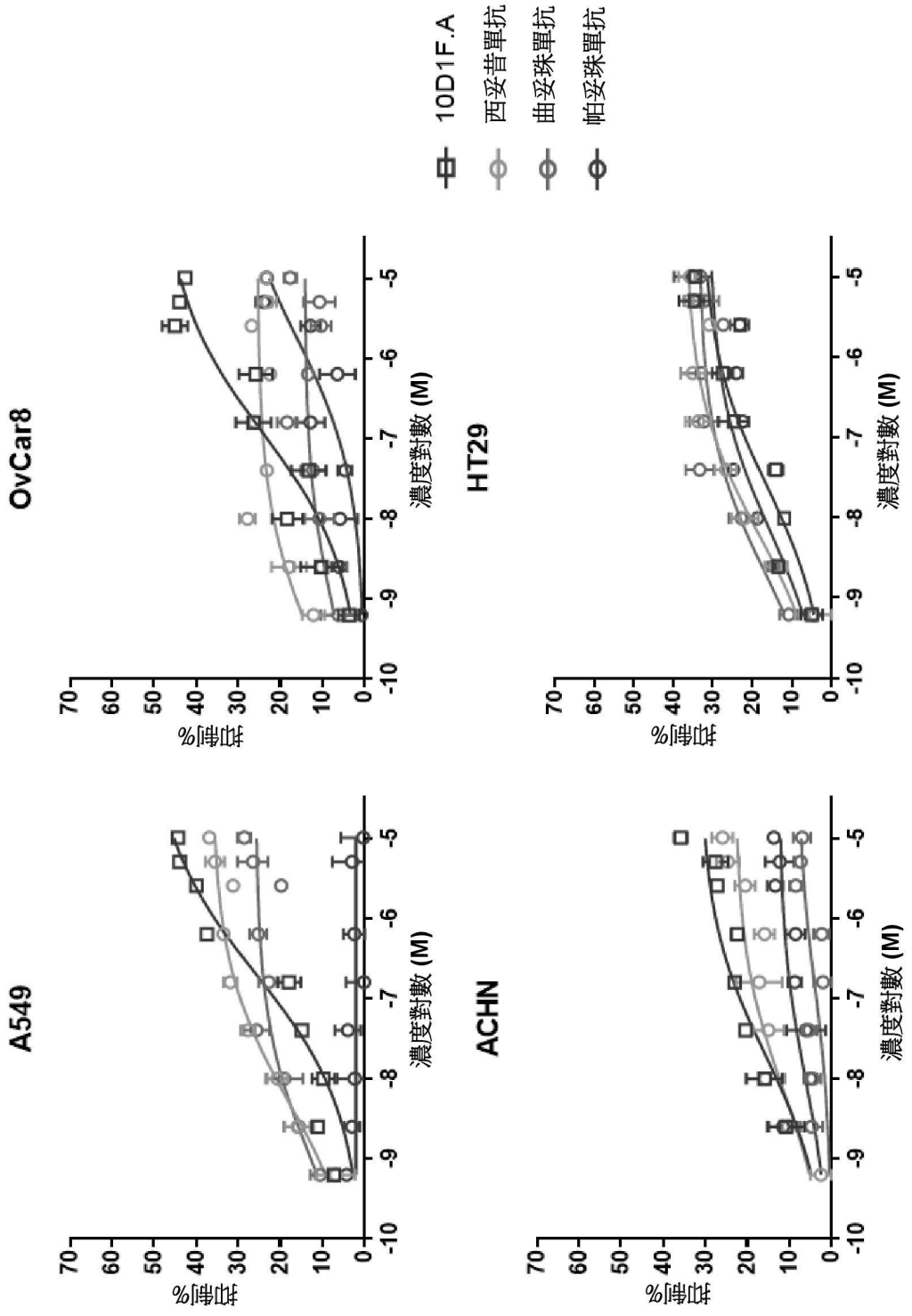
【圖59A】



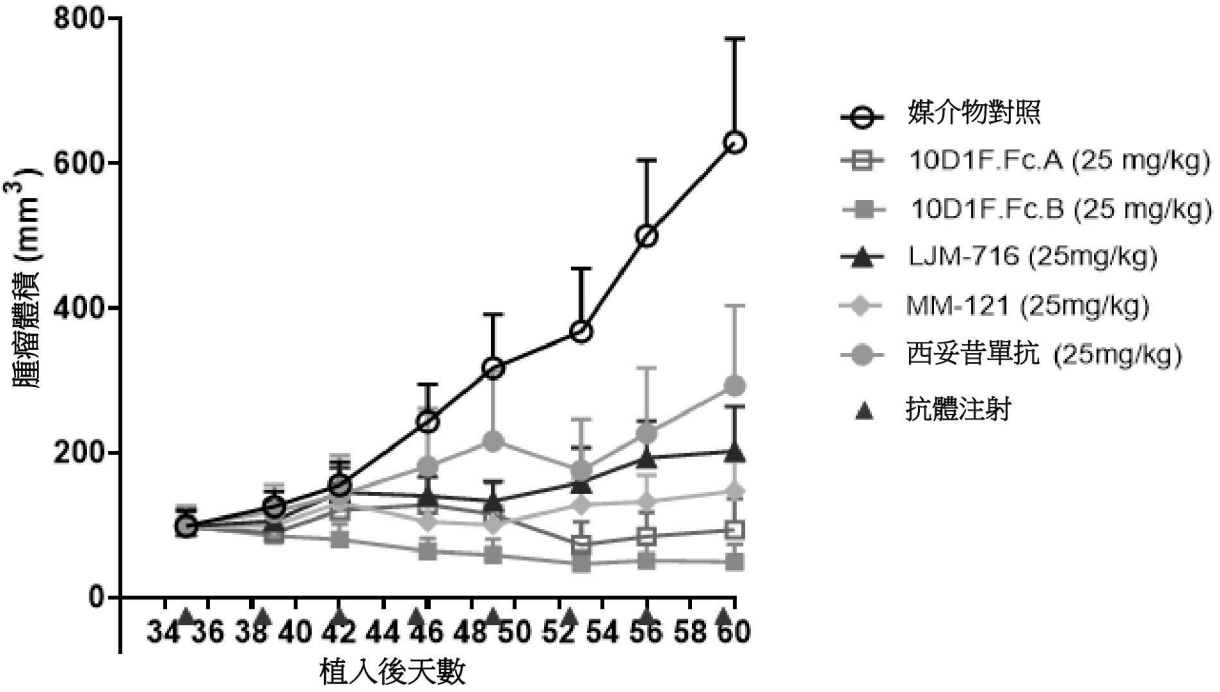
【圖59B】


10D1F.A
西妥昔單抗
曲妥珠單抗
帕妥珠單抗
HCC95
SNU-16
N87
FaDu
抑制%
濃度對數 (M)
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5

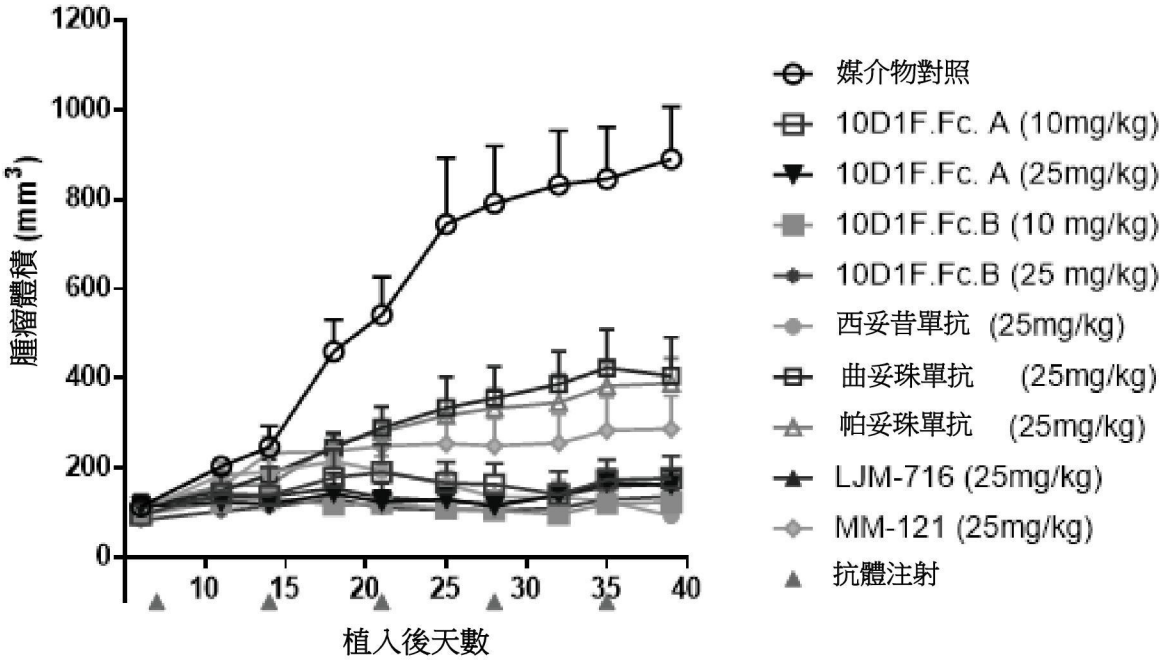
【圖59C】


10D1F.A
西妥昔單抗
曲妥珠單抗
帕妥珠單抗
OvCar8
HT29
A549
ACHN
抑制%
濃度對數 (M)
0
10
20
30
40
50
60
70
-10
-9
-8
-7
-6
-5

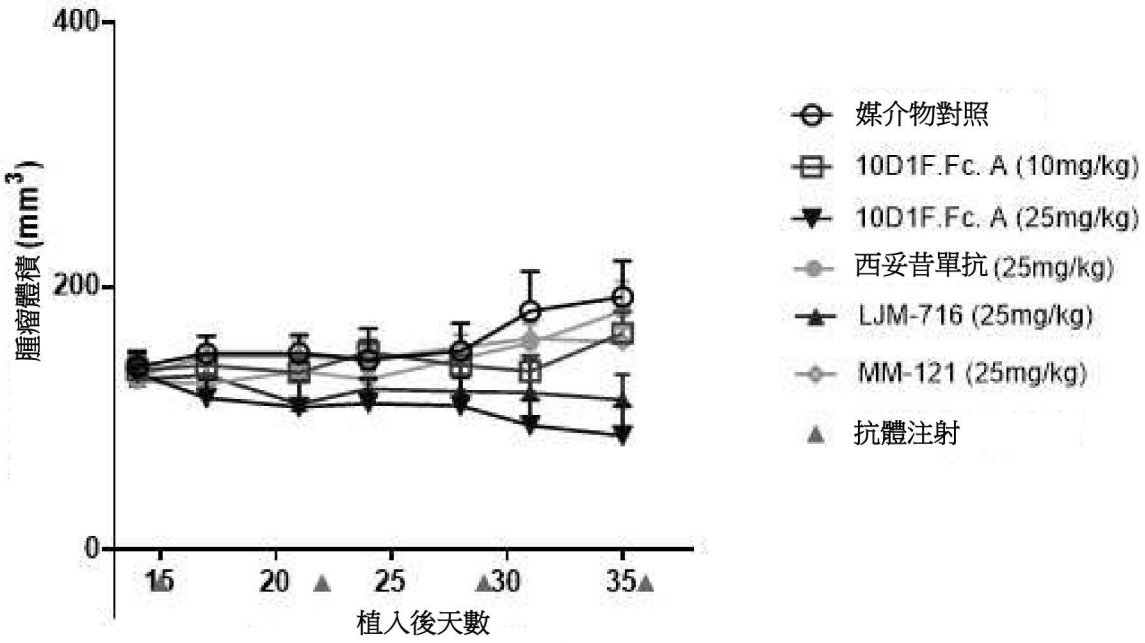
【圖59D】


800
600
400
200
0
腫瘤體積 (mm3)
34 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60
植入後天數
媒介物對照
10D1F.Fc.A (25 mg/kg)
10D1F.Fc.B (25 mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
西妥昔單抗 (25mg/kg)
抗體注射

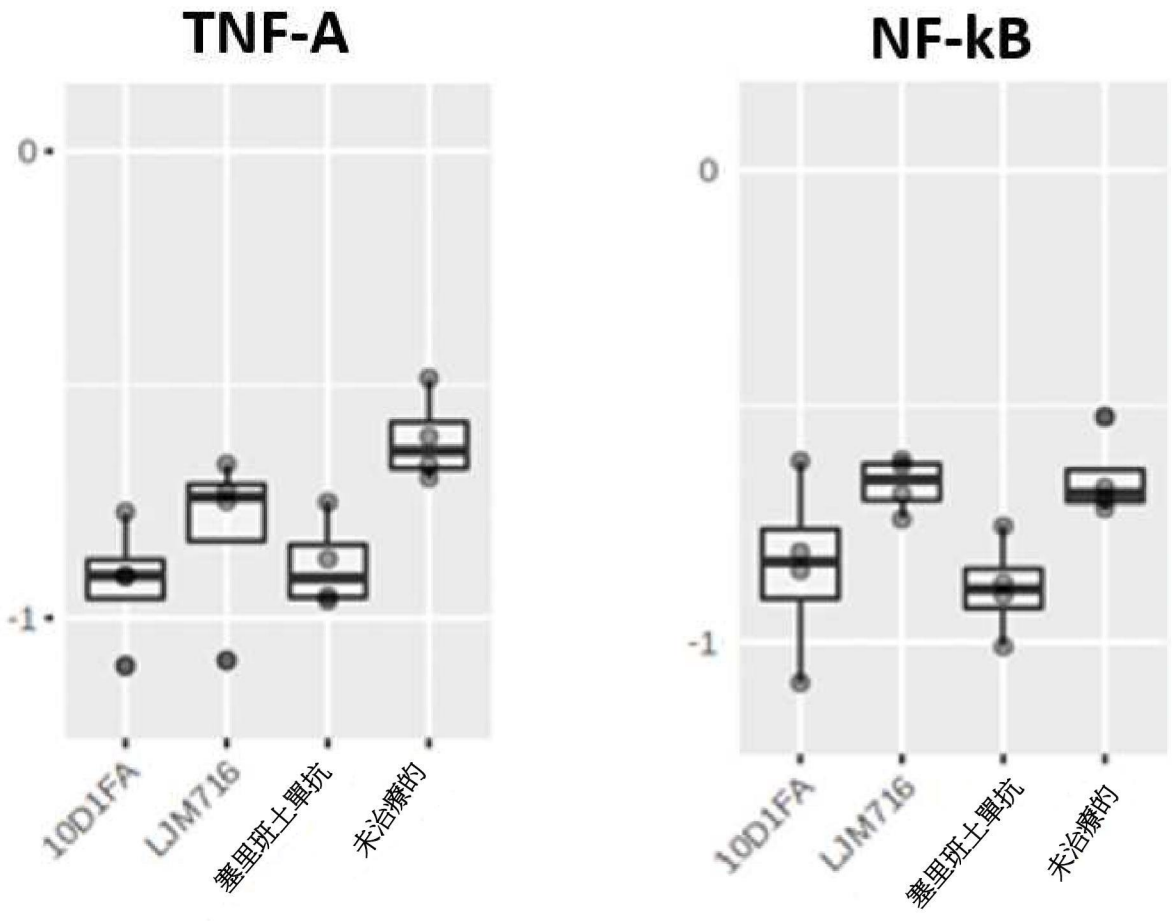
【圖60】


1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘤體積 (mm3)
10 15 20 25 30 35 40
植入後天數
媒介物對照
10D1F.Fc. A (10mg/kg)
10D1F.Fc. A (25mg/kg)
10D1F.Fc.B (10 mg/kg)
10D1F.Fc.B (25 mg/kg)
西妥昔單抗 (25mg/kg)
曲妥珠單抗 (25mg/kg)
帕妥珠單抗 (25mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
抗體注射

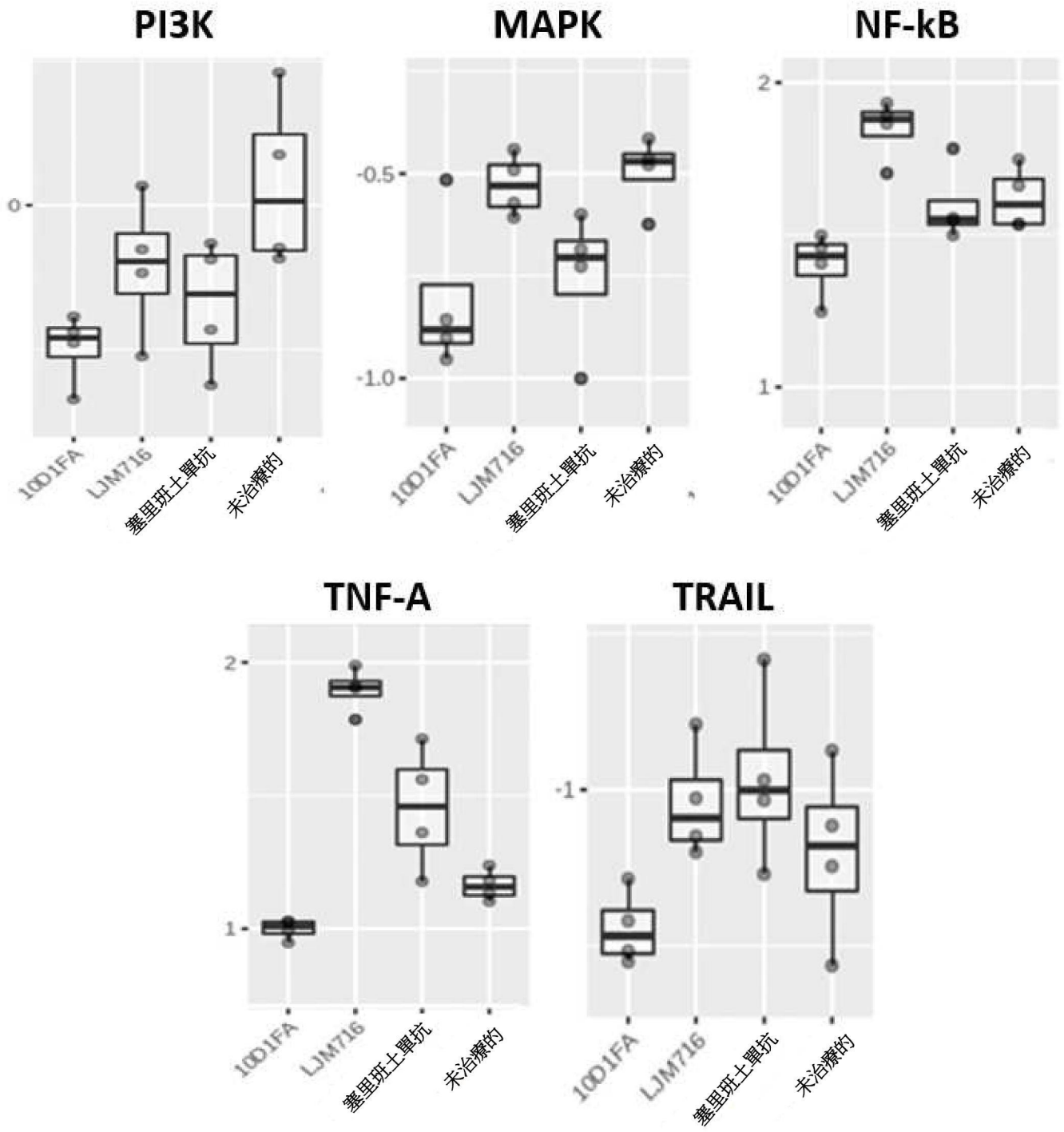
【圖61】


400
200
0
腫瘤體積 (mm^3)
15
20
25
30
35
植入後天數
媒介物對照
10D1F.Fc. A (10mg/kg)
10D1F.Fc. A (25mg/kg)
西妥昔單抗 (25mg/kg)
LJM-716 (25mg/kg)
MM-121 (25mg/kg)
抗體注射

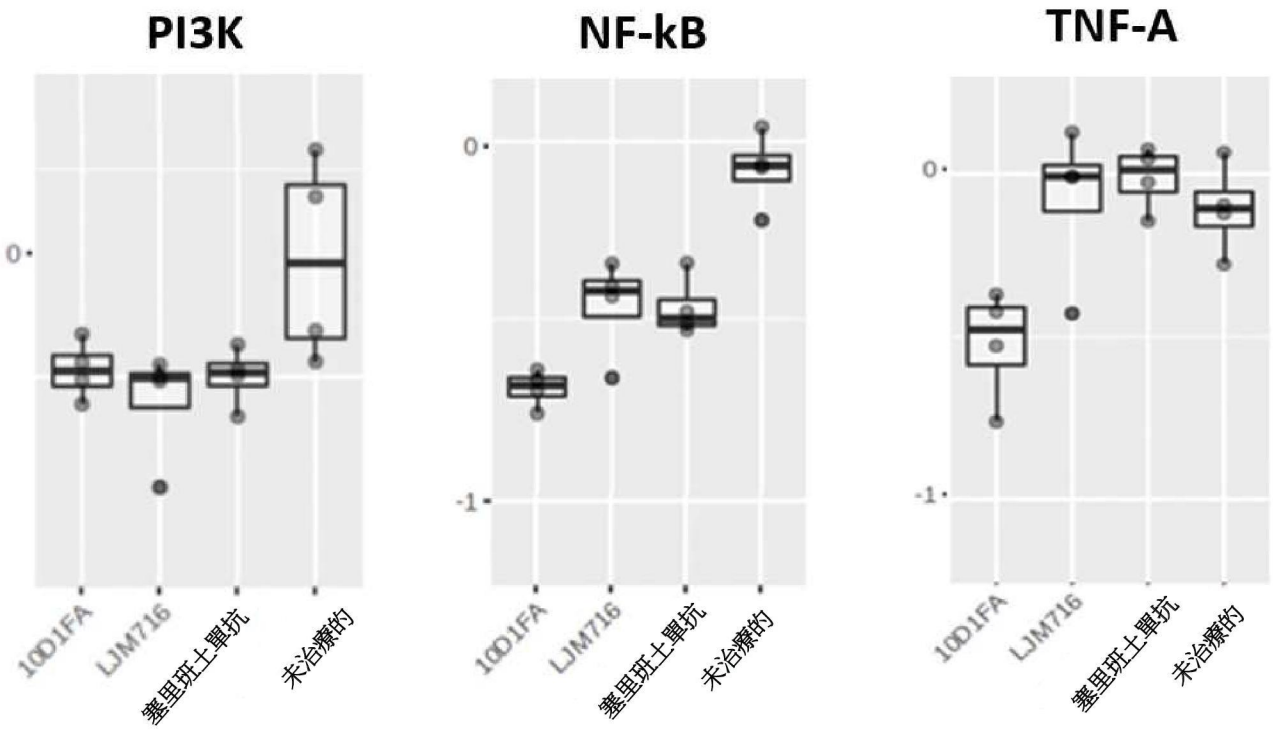
【圖62】


TNF-A
NF-kB
0
-1
10D1FA
LJM716
塞里班土單抗
未治療的

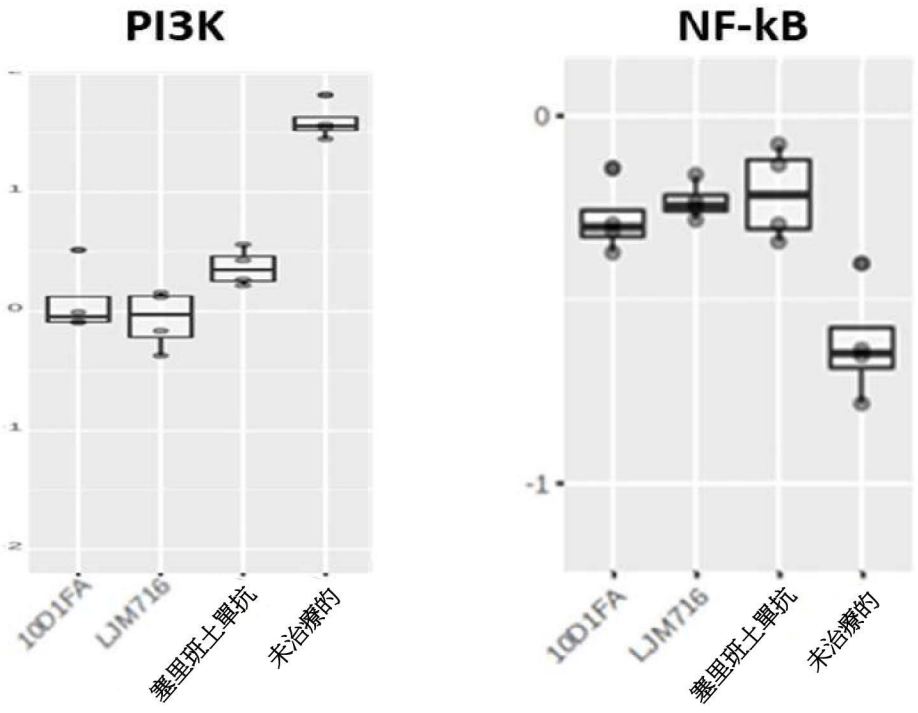
【圖63A】


PI3K
MAPK
NF-kB
TNF-A
TRAIL
0
-0.5
-1.0
2
1
-1
10D1FA
LJM716
塞里班土單抗
未治療的

【圖63B】

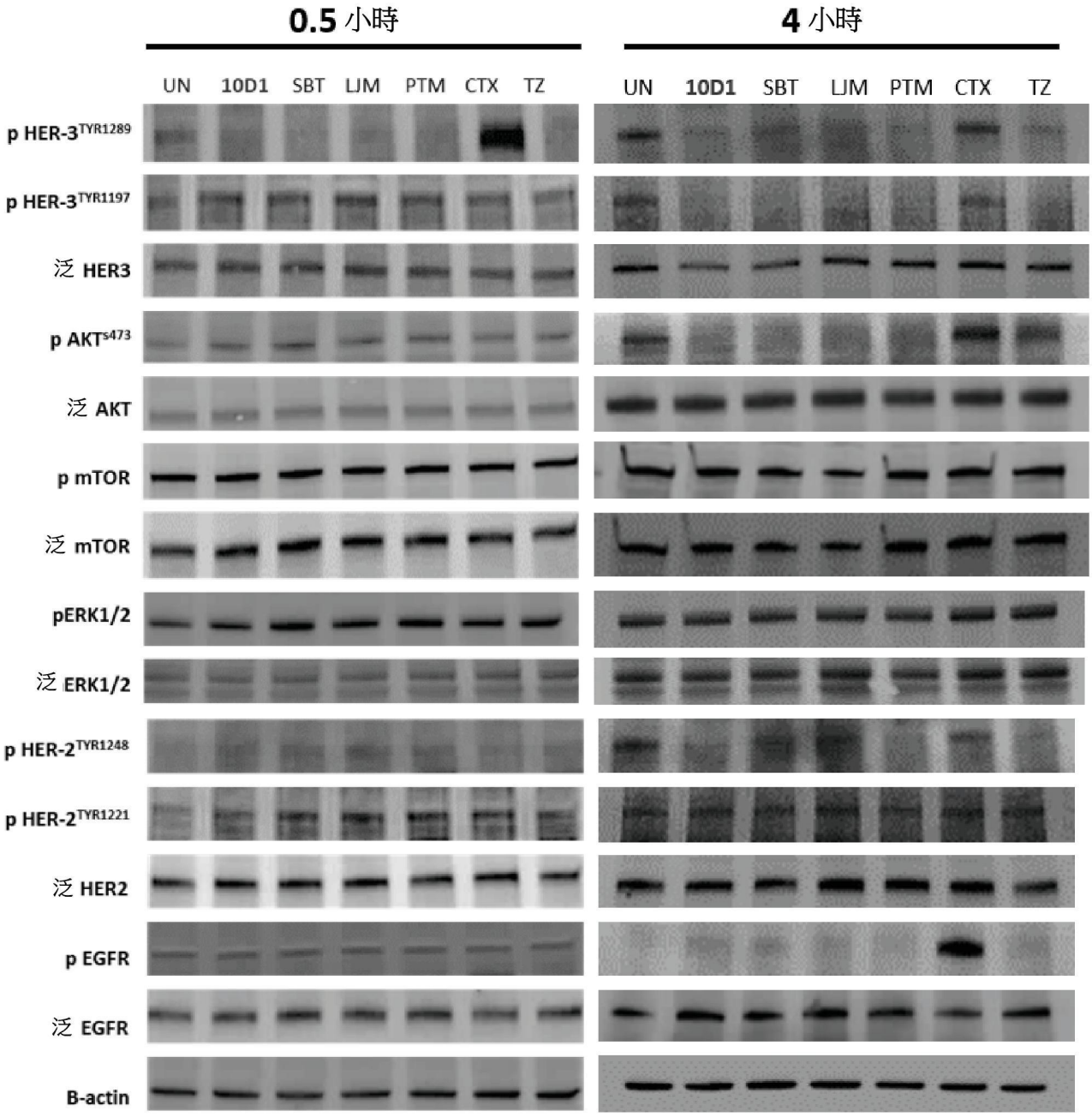

PI3K
NF-kB
TNF-A
0
-1
10D1FA
LJM716
塞里班土單抗
未治療的

【圖63C】


PI3K
NF-kB
0
-1
10D1FA
LJM716
塞里班土單抗
未治療的

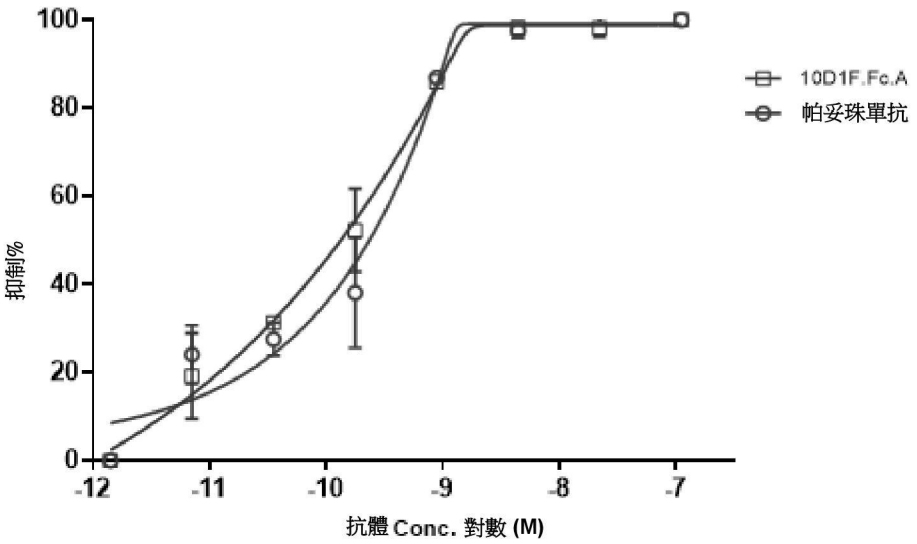
s

【圖63D】



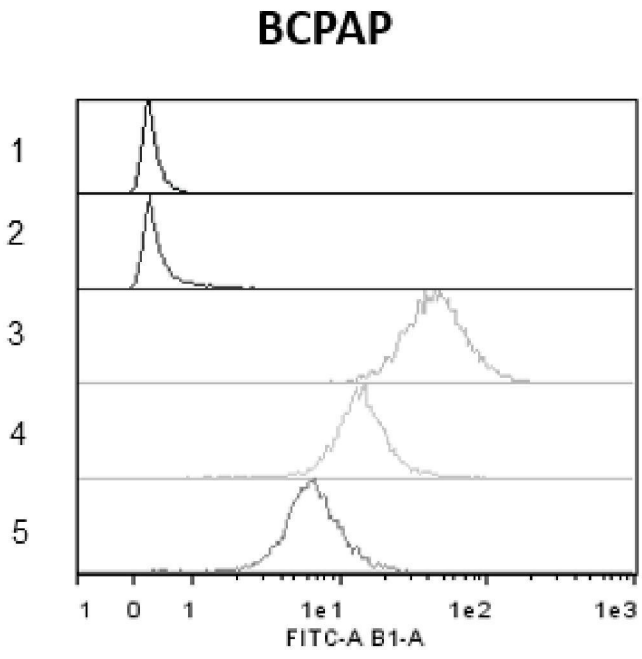
圖註：
UN = 未治療的
10D1 = 10D1F.A
SBT = 塞里班土單抗 (MM-121)
LJM = 西妥昔單抗 (LJM-716)
PTM = 曲妥珠單抗
CTX = 帕妥珠單抗

【圖64】

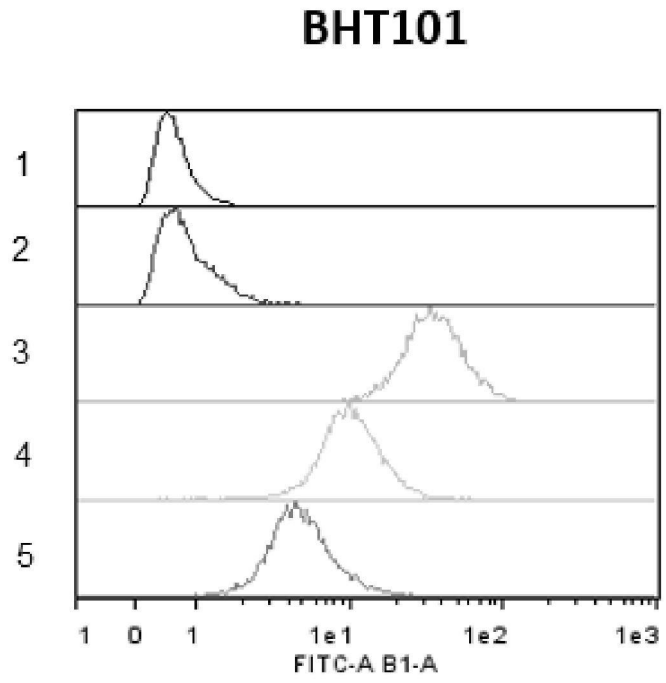


	10D1F.FcA	帕妥珠單抗	同型
IC_{50} (M)	3.715e-011	2.481e-010	NA

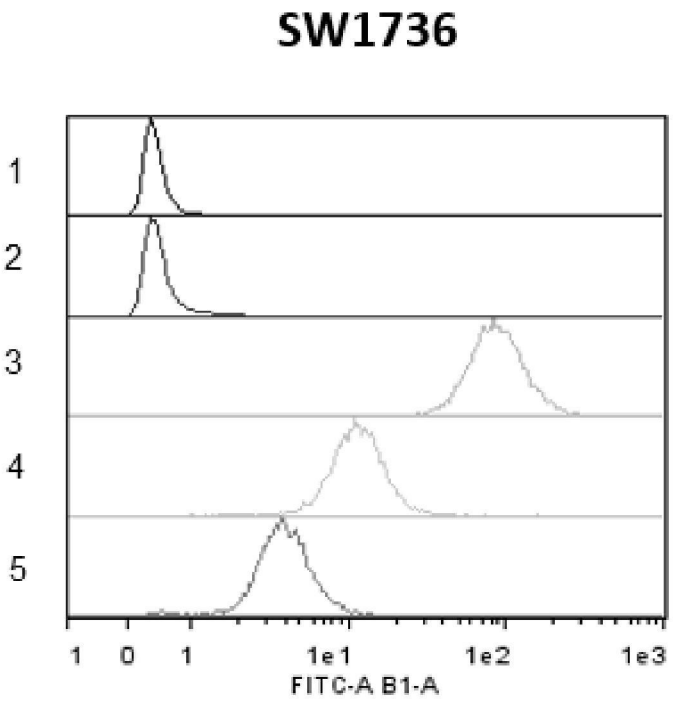
【圖65】



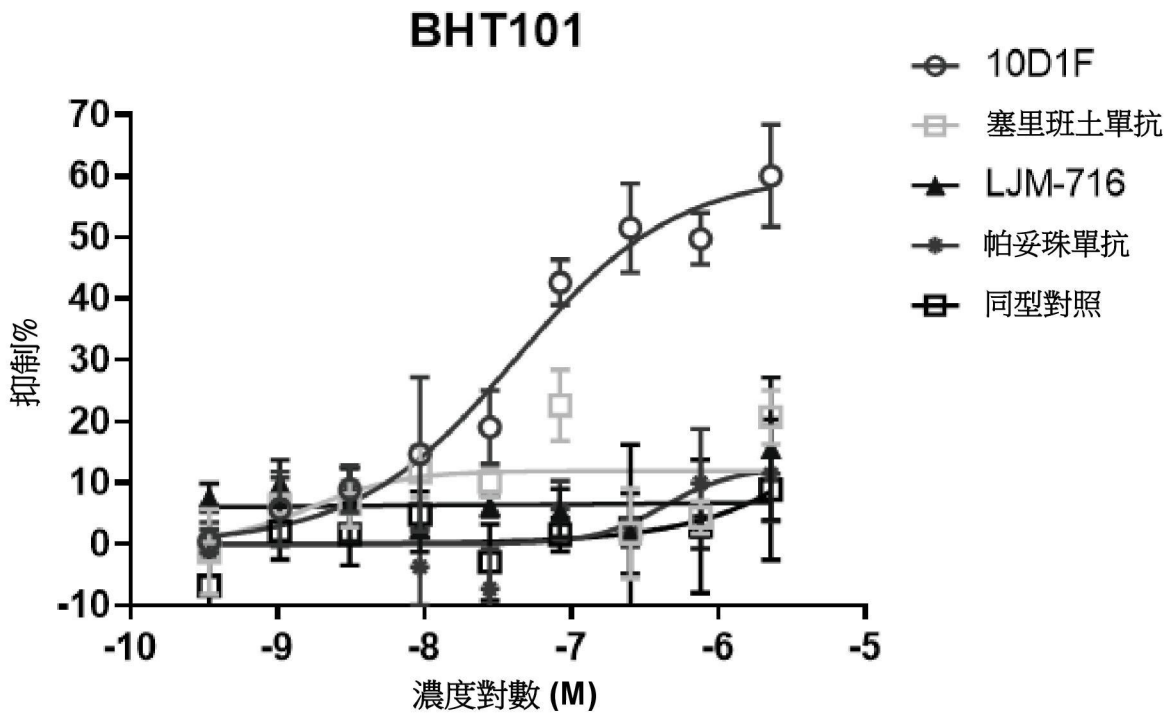
【圖66A】


BHT101
1
2
3
4
5
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A

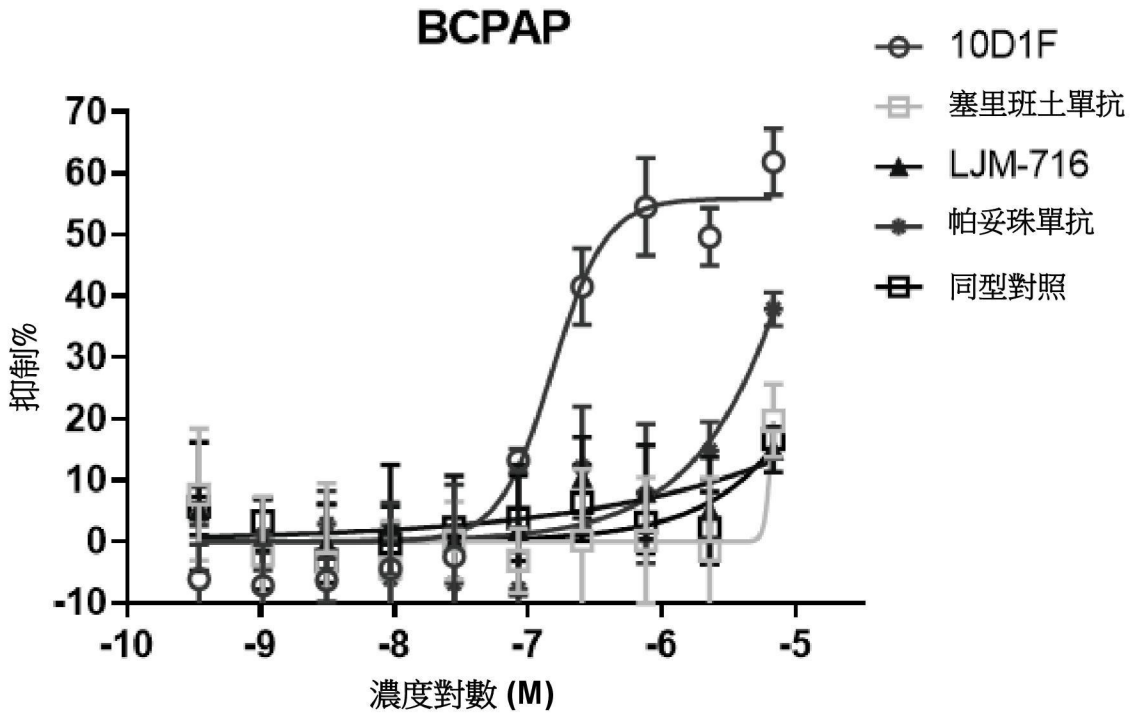
【圖66B】


SW1736
1
2
3
4
5
1 0 1 1e1 1e2 1e3
FITC-A B1-A

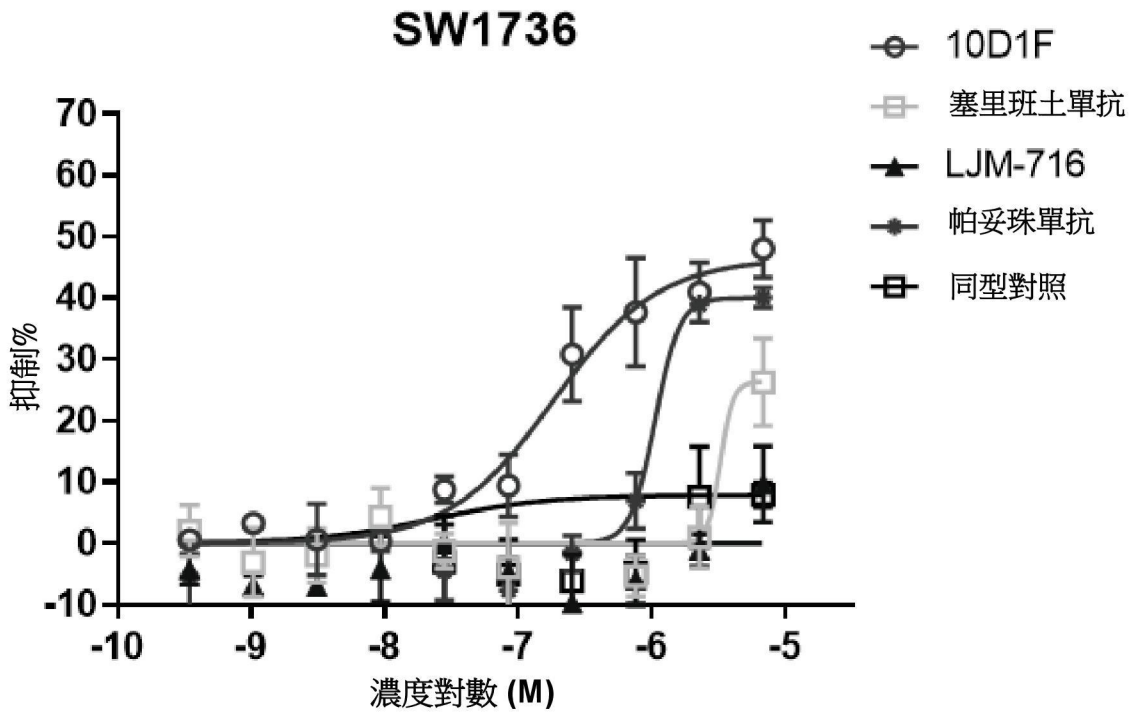
【圖66C】


BHT101
10D1F
塞里班土單抗
LJM-716
帕妥珠單抗
同型對照
抑制%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)

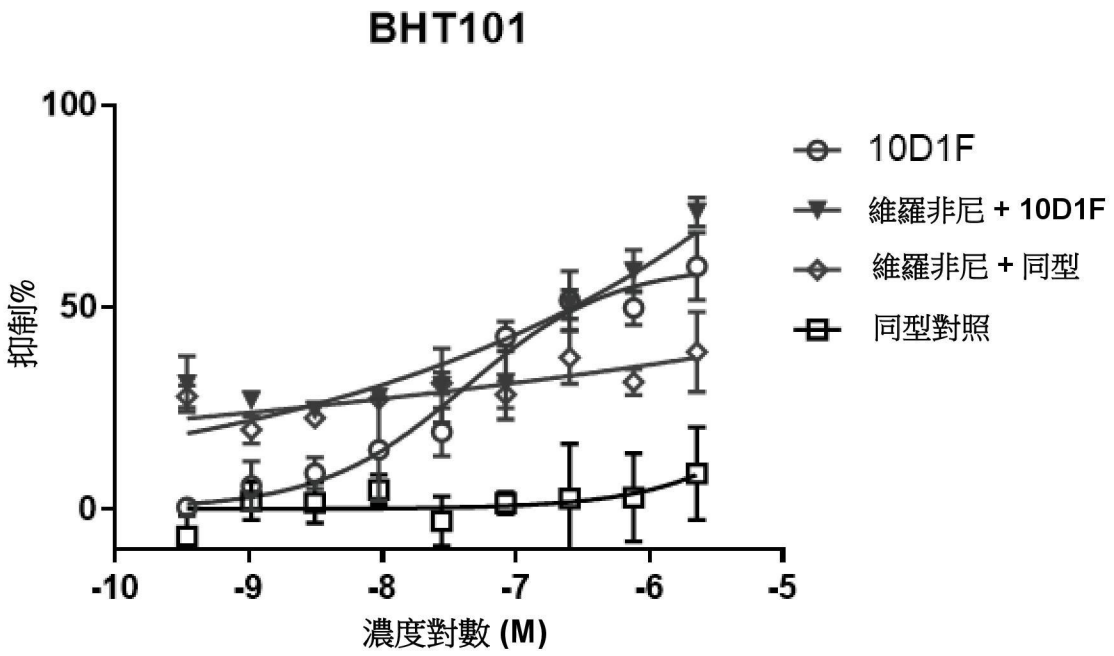
【圖67A】


BCPAP
10D1F
塞里班土單抗
LJM-716
帕妥珠單抗
同型對照
抑制%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)

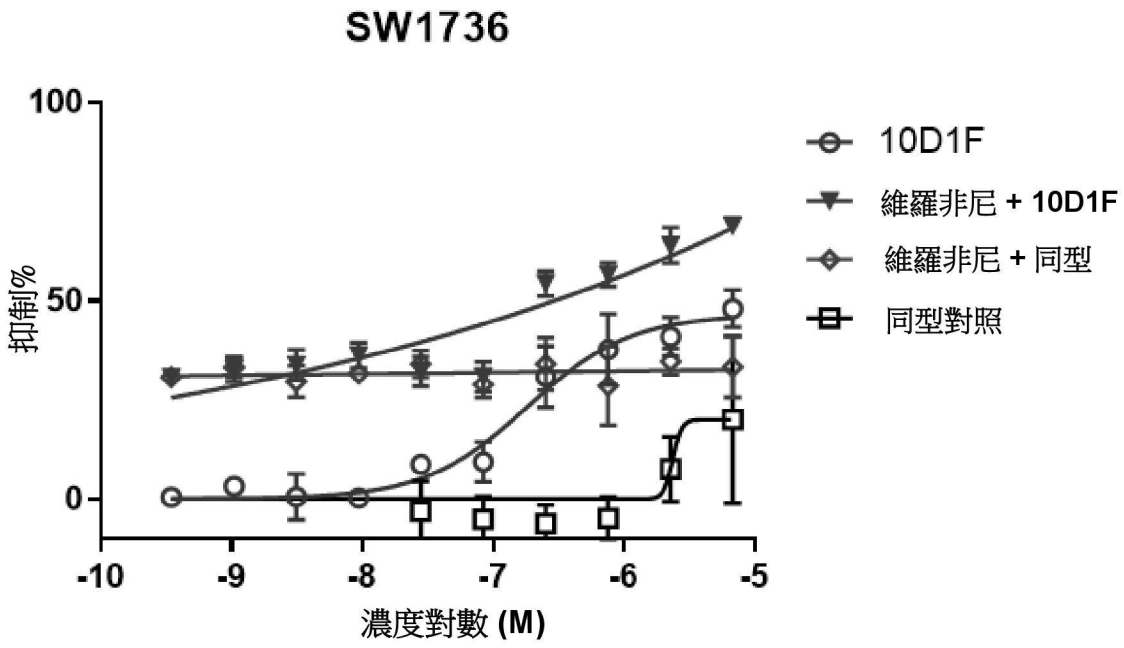
【圖67B】


SW1736
10D1F
塞里班土單抗
LJM-716
帕妥珠單抗
同型對照
抑制%
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)

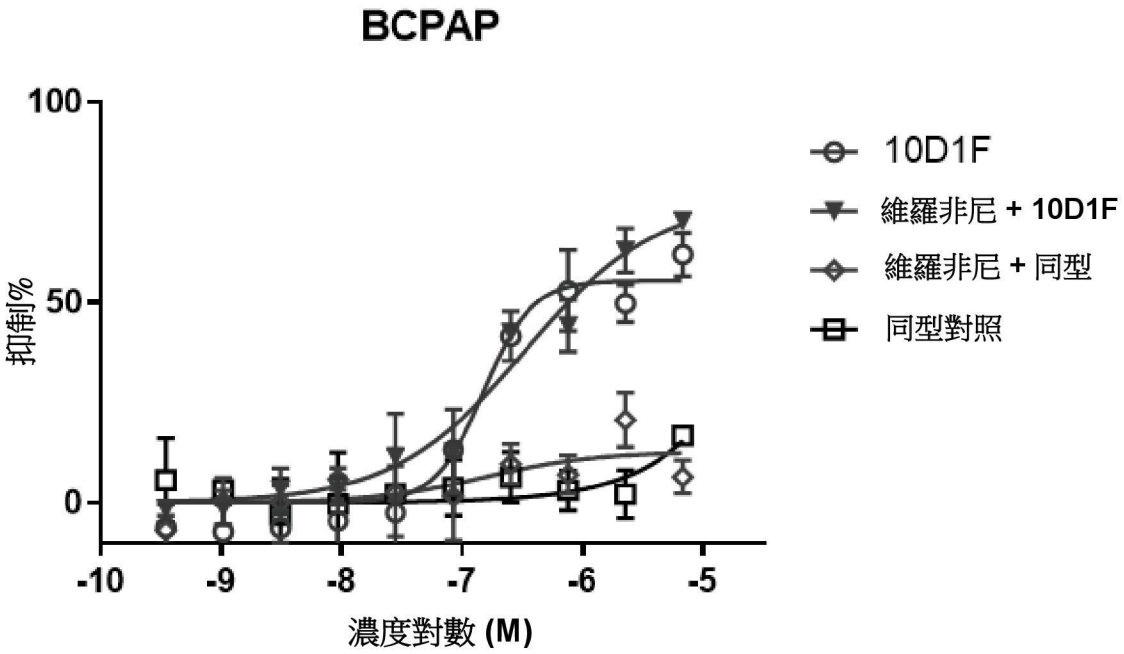
【圖67C】


BHT101
10D1F
維羅非尼 + 10D1F
維羅非尼 + 同型
同型對照
抑制%
100
50
0
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)

【圖68A】


SW1736
100
50
0
抑制%
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)
10D1F
維羅非尼 + 10D1F
維羅非尼 + 同型
同型對照

【圖68B】


BCPAP
100
50
0
抑制%
-10
-9
-8
-7
-6
-5
濃度對數 (M)
10D1F
維羅非尼 + 10D1F
維羅非尼 + 同型
同型對照

【圖68C】

治療臂	劑量	紅血球						
		RBC計數 (10^9/L)	血紅素 (g/dl)	血容比 (%)	貧血參數			血小板計數 (10^9/L)
					MCV (fml)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	
媒介物	0	10.59	17.075	52.9275	50	16.125	32.25	490.5
10D1F	10 mg/kg	10.74	17.23	55.97	52.00	16.07	30.87	574.00
	25 mg/kg	10.55	16.97	53.37	50.33	16.10	31.87	555.00
	100 mg/kg	10.16	15.90	51.20	50.33	15.63	31.10	378.00
	250 mg/kg	10.32	16.97	52.13	50.33	16.43	32.53	501.67

【圖69A】

治療臂	劑量	白血球			
		WBC 計數 (10^9/ L)	淋巴細胞 計數 (10^9/ L)	單核球計數 (10^9/ L)	嗜中性球 計數 (10^9/ L)
媒介物	0	7.43	5.58	0.30	1.55
10D1F	10 mg/kg	9.30	7.06	0.14	2.10
	25 mg/kg	8.00	5.94	0.31	1.74
	100 mg/kg	6.92	5.19	0.41	1.31
	250 mg/kg	3.92	2.88	0.29	0.75

【圖69B】

治療臂	劑量 (mg/kg)	時間 (hrs)	生物化學				
			肝臟 (U/L)			腎臟 (mg/dL)	
			ALB	ALT	ALP	CREA	BUN
媒介物	0	96	3.25	25.00	104.50	0.25	13.00
10D1F	10	336	3.26	22.67	109.33	0.30	11.33
	25		3.20	48.67	121.00	0.23	12.33
	100		3.43	27.00	101.33	0.23	11.00
	250		3.30	53.00	101.33	0.27	16.33

治療臂	劑量	生物化學					
		胰臟		電解質			
		GLU (mg/dL)	AMY (U/L)	NA (meq/L)	K (meq/L)	P (mg/dL)	CA (mg/dL)
媒介物	0	128.75	959.75	144.75	7.35	6.83	10.35
10D1F	10 mg/kg	91.00	904.67	143.00	8.07	6.67	10.30
	25 mg/kg	109.67	938.00	144.33	7.30	6.50	10.77
	100 mg/kg	119.00	862.00	148.33	7.47	5.53	10.57
	250 mg/kg	139.00	1407.67	146.67	7.83	5.33	10.30

【圖69C】

治療臂	時間 (hrs)	紅血球						
		RBC計數 (10^9/L)	血紅素 (g/dl)	血容比 (%)	貧血參數			血小板計數 (10^9/L)
					MCV (fml)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	
媒介物	0	5.30	13.21	54.84	59.33	17.20	28.63	398.0
	6	4.55	8.97	51.38	60.67	16.77	29.90	362.0
	24	5.84	13.59	39.51	56.67	18.03	30.77	411.3
	96	7.76	10.87	52.41	60.67	17.60	30.23	488.7
	168	5.81	11.49	42.31	59.67	17.27	29.90	573.7
	336	7.51	16.41	49.23	60.67	16.83	29.03	685.0
10D1F	0	12.13	13.05	66.59	55.50	17.10	26.20	339.5
	6	11.96	12.95	66.88	57.00	17.35	25.90	392.0
	24	8.05	15.20	49.68	62.00	18.90	30.60	248.5
	96	8.07	15.65	49.34	61.00	19.40	31.80	337.5
	168	6.25	12.40	40.99	65.50	19.80	30.20	577.0
	336	7.35	13.60	47.13	64.00	18.25	28.40	440.0

【圖70A】

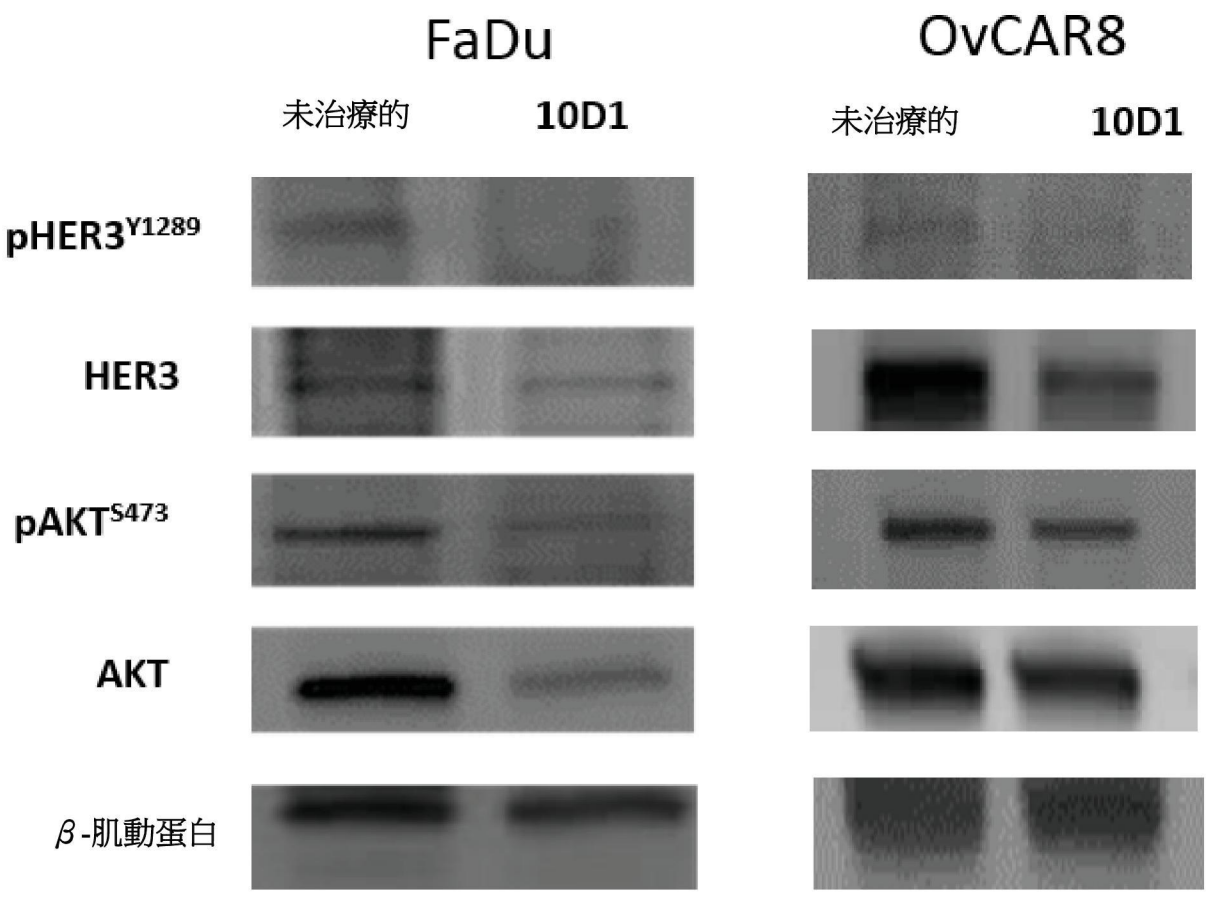
治療臂	時間 (hrs)	白血球			
		WBC 計數 (10^9/ L)	淋巴細胞 計數 (10^9/ L)	單核球計數 (10^9/ L)	嗜中性球 計數 (10^9/ L)
媒介物	0	13.22	10.12	1.43	3.08
	6	8.09	9.01	1.20	2.57
	24	9.82	9.08	0.89	2.08
	96	7.61	7.59	0.97	1.97
	168	11.02	9.23	1.24	2.05
	336	9.67	6.14	0.64	2.06
10D1F	0	10.61	2.87	0.27	2.47
	6	13.40	5.57	0.99	1.84
	24	10.70	7.55	0.84	2.32
	96	10.24	8.04	0.71	1.49
	168	4.68	3.45	0.18	1.05
	336	11.04	9.02	0.62	1.40

【圖70B】

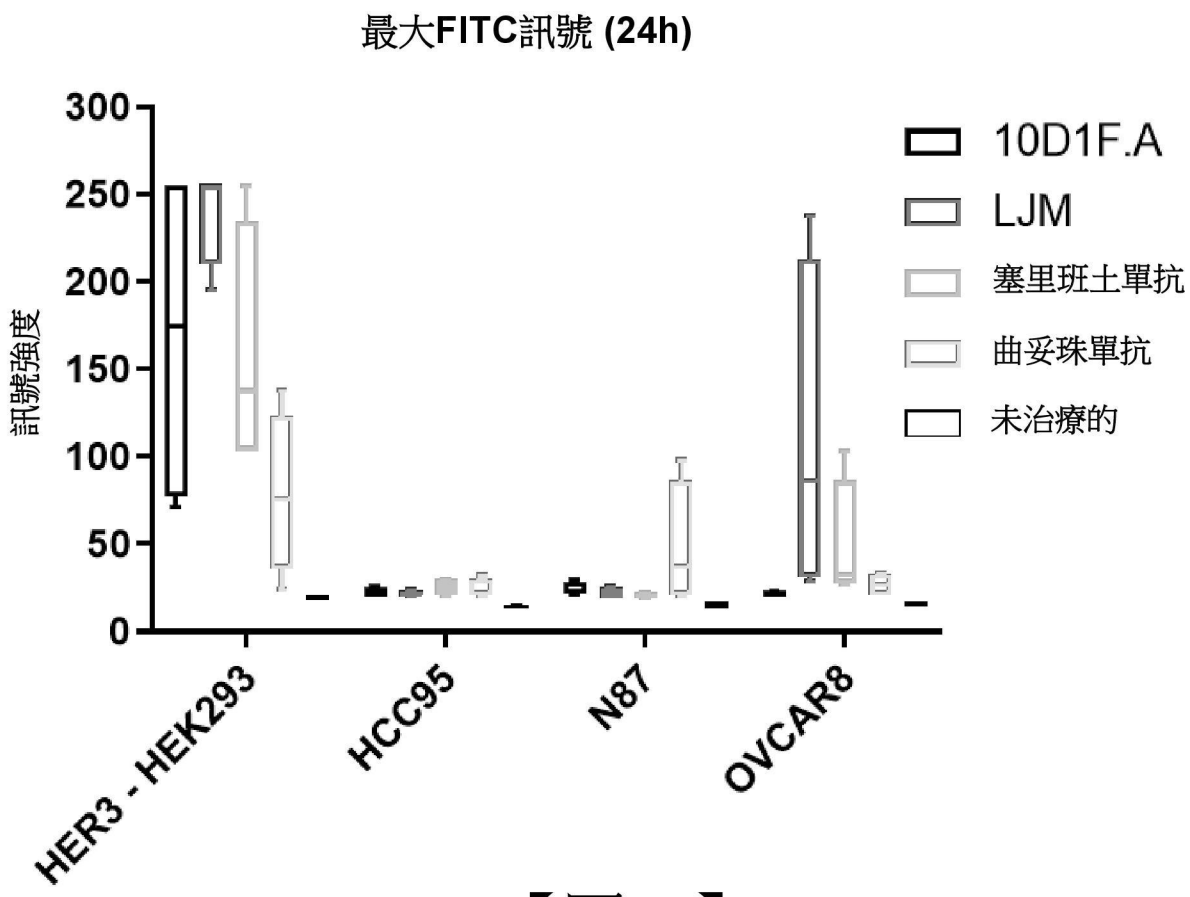
治療臂	劑量 (mg/kg)	時間 (hrs)	生物化學			
			肝臟 (U/L)		腎臟 (mg/dL)	
			ALB	ALP	CREA	BUN
媒介物	0	0	4.80	6.77	0.40	10.00
		6	5.03	6.37	0.37	12.00
		24	3.87	6.57	0.40	12.33
		96	3.93	6.63	0.40	12.00
		168	4.70	6.90	0.40	10.67
		336	4.97	6.53	0.33	13.33
10D1F	250	0	5.05	5.55	0.30	13.50
		6	4.40	5.95	0.35	12.50
		24	4.30	7.40	0.40	12.50
		96	4.70	7.00	0.40	12.00
		168	5.00	6.50	0.55	13.50
		336	4.45	6.15	0.30	7.00

治療臂	時間 (hrs)	生物化學					
		胰臟		電解質			
		GLU (mg/dL)	AMY (U/L)	NA (meq/L)	K (meq/L)	P (mg/dL)	CA (mg/dL)
媒介物	0	119.3	514.3	138.3	6.87	6.87	11.50
	6	141.0	537.3	142.7	5.73	5.00	11.50
	24	130.3	594.3	139.7	5.37	7.43	11.53
	96	117.0	503.3	141.3	5.90	7.17	11.60
	168	122.7	562.7	144.0	7.10	6.93	11.30
	336	135.7	643.0	139.7	6.27	7.80	11.17
10D1F	0	125.0	465.5	141.0	6.30	6.70	10.75
	6	123.5	521.0	143.5	6.00	7.25	11.05
	24	131.0	646.5	140.5	7.05	7.85	11.75
	96	111.0	632.5	140.0	6.85	8.05	11.85
	168	146.0	574.0	137.0	5.30	7.05	11.20
	336	100.5	821.5	139.0	5.35	7.30	11.45

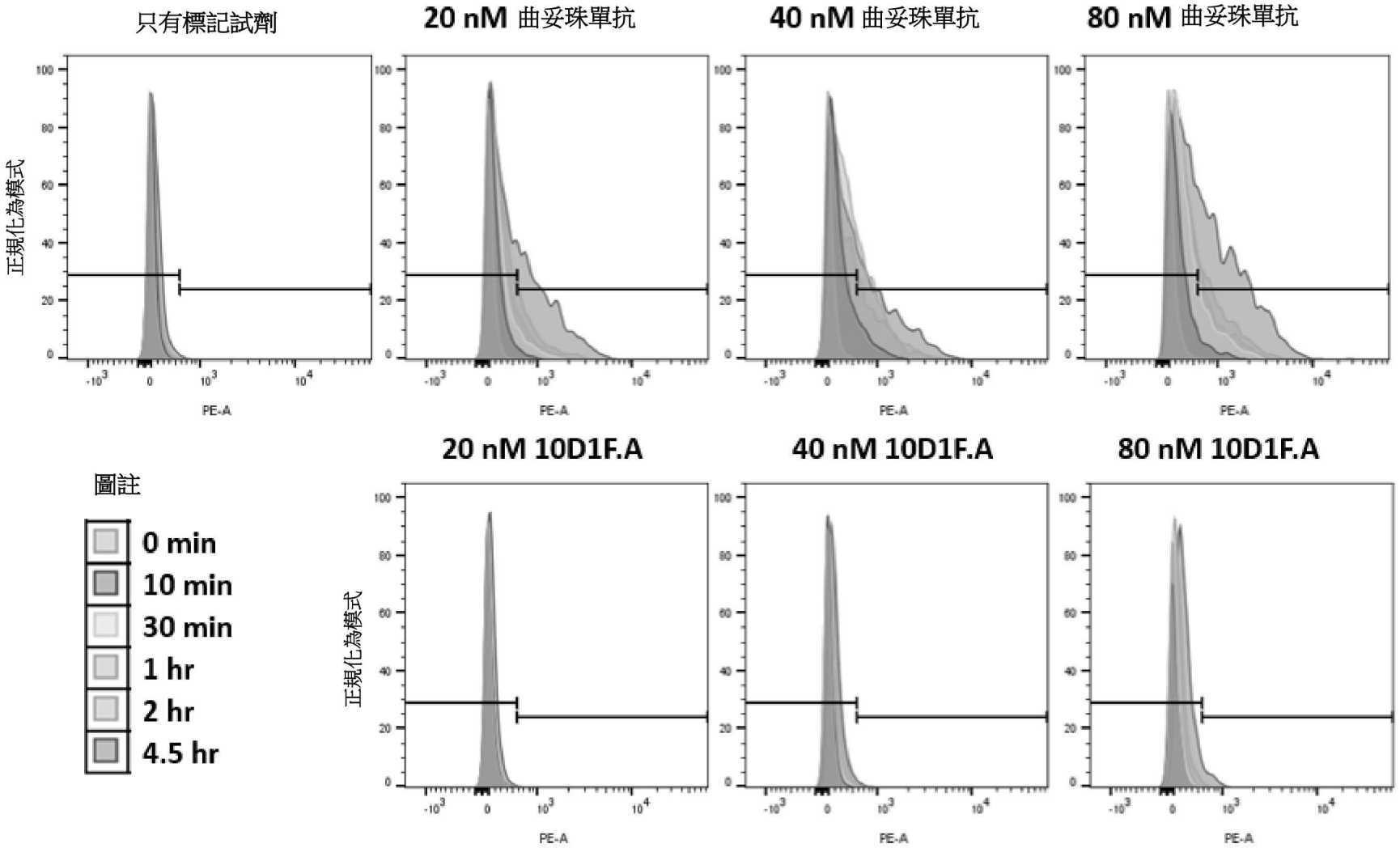
【圖70C】


FaDu
OvCAR8
未治療的
10D1
未治療的
10D1
pHER3Y1289
HER3
pAKTS473
AKT
β-肌動蛋白

【圖71】


最大FITC訊號 (24h)
訊號強度
300
250
200
150
100
50
0
HER3 - HEK293
HCC95
N87
OVCAR8
10D1F.A
LJM
塞里班土單抗
曲妥珠單抗
未治療的

【圖72】


只有標記試劑
20 nM 曲妥珠單抗
40 nM 曲妥珠單抗
80 nM 曲妥珠單抗
20 nM 10D1F.A
40 nM 10D1F.A
80 nM 10D1F.A
正規化為模式
PE-A
圖註
0 min
10 min
30 min
1 hr
2 hr
4.5 hr

【圖73A】

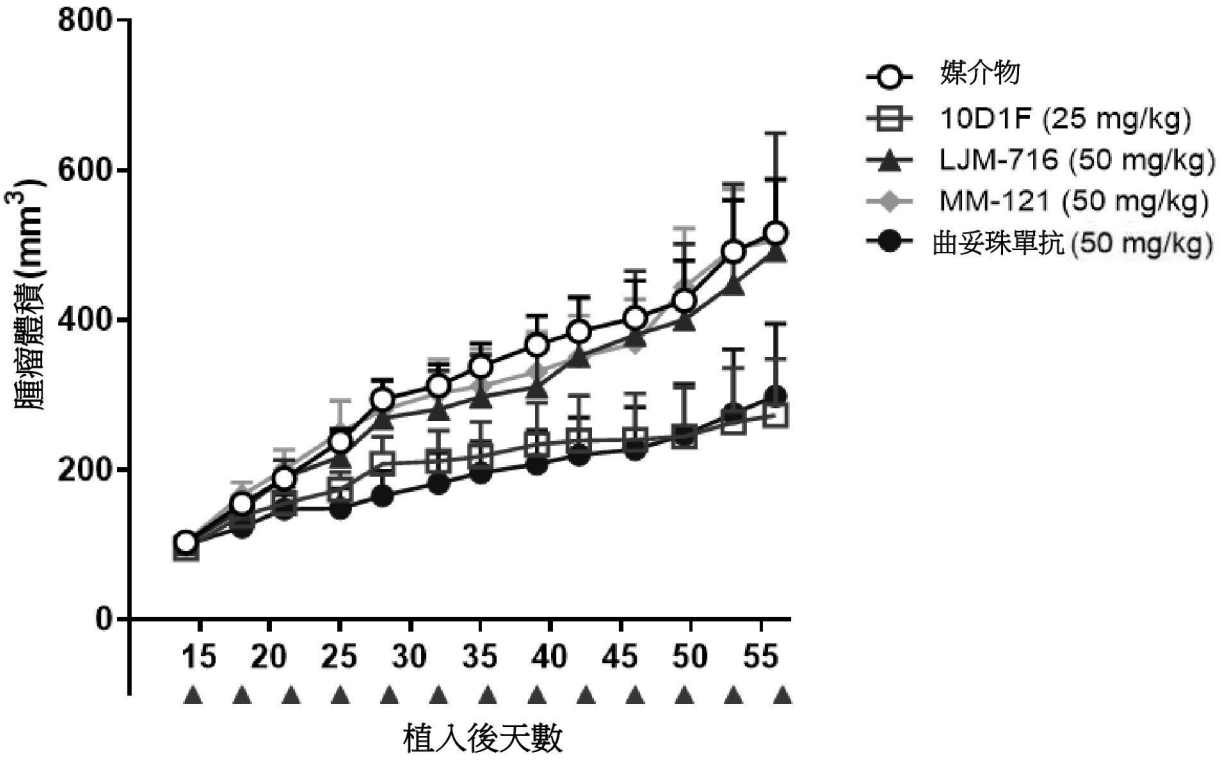
MFI

	0 min	10 min	30 min	1 hr	2 hrs	4.5 hrs
80 nM 10D1F.A	110	108	129	148	184	279
40 nM 10D1F.A	104	114	129	145	178	204
20 nM 10D1F.A	105	110	117	119	127	156
80 nM 曲妥珠單抗	133	270	393	435	528	802
40 nM 曲妥珠單抗	124	298	294	495	465	614
20 nM 曲妥珠單抗	115	194	266	305	354	578
沒有 Ab + 120 nM Zenon	102	116	117	128	143	182

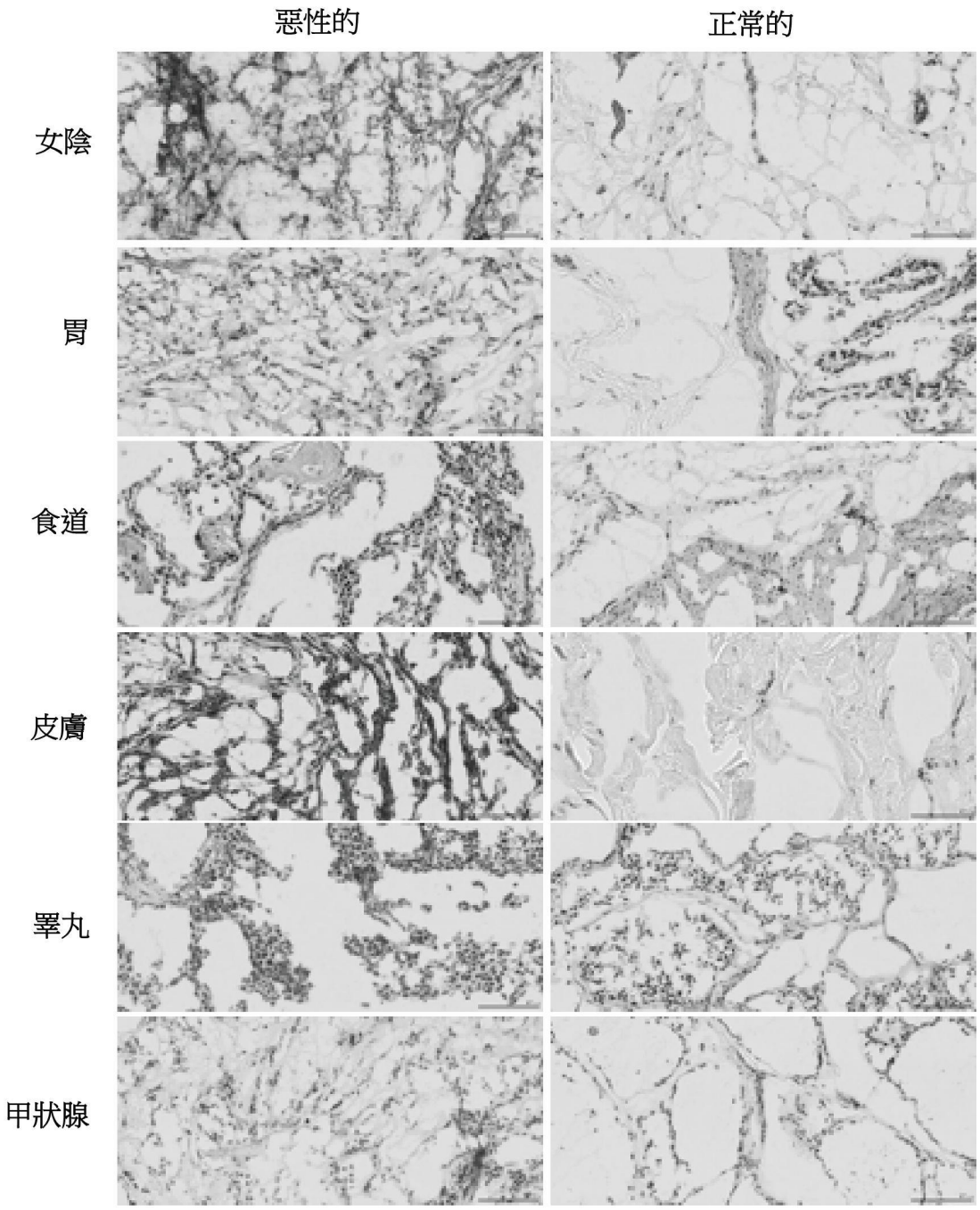
PE+細胞的百分比

	0 min	10 min	30 min	1 hr	2 hrs	4.5 hrs
80 nM 10D1F.A	0.13 %	0 %	0.26 %	0.50 %	0.97 %	6.43 %
40 nM 10D1F.A	0.14 %	0.21 %	0.37 %	0.38 %	1.01 %	1.72 %
20 nM 10D1F.A	0.093 %	0.094 %	0 %	0.18 %	0.22 %	0.43 %
80 nM 曲妥珠單抗	0.90 %	9.64 %	21.7 %	26.9 %	35.6 %	56.0 %
40 nM 曲妥珠單抗	0.49 %	14.4 %	13.2 %	34.3 %	31.4 %	42.5 %
20 nM 曲妥珠單抗	0.14 %	3.73 %	11.1 %	15.2 %	20.3 %	41.8 %
沒有 Ab + 120 nM Zenon	0.039 %	0.086 %	0.35 %	0.18 %	0.26 %	1.06 %

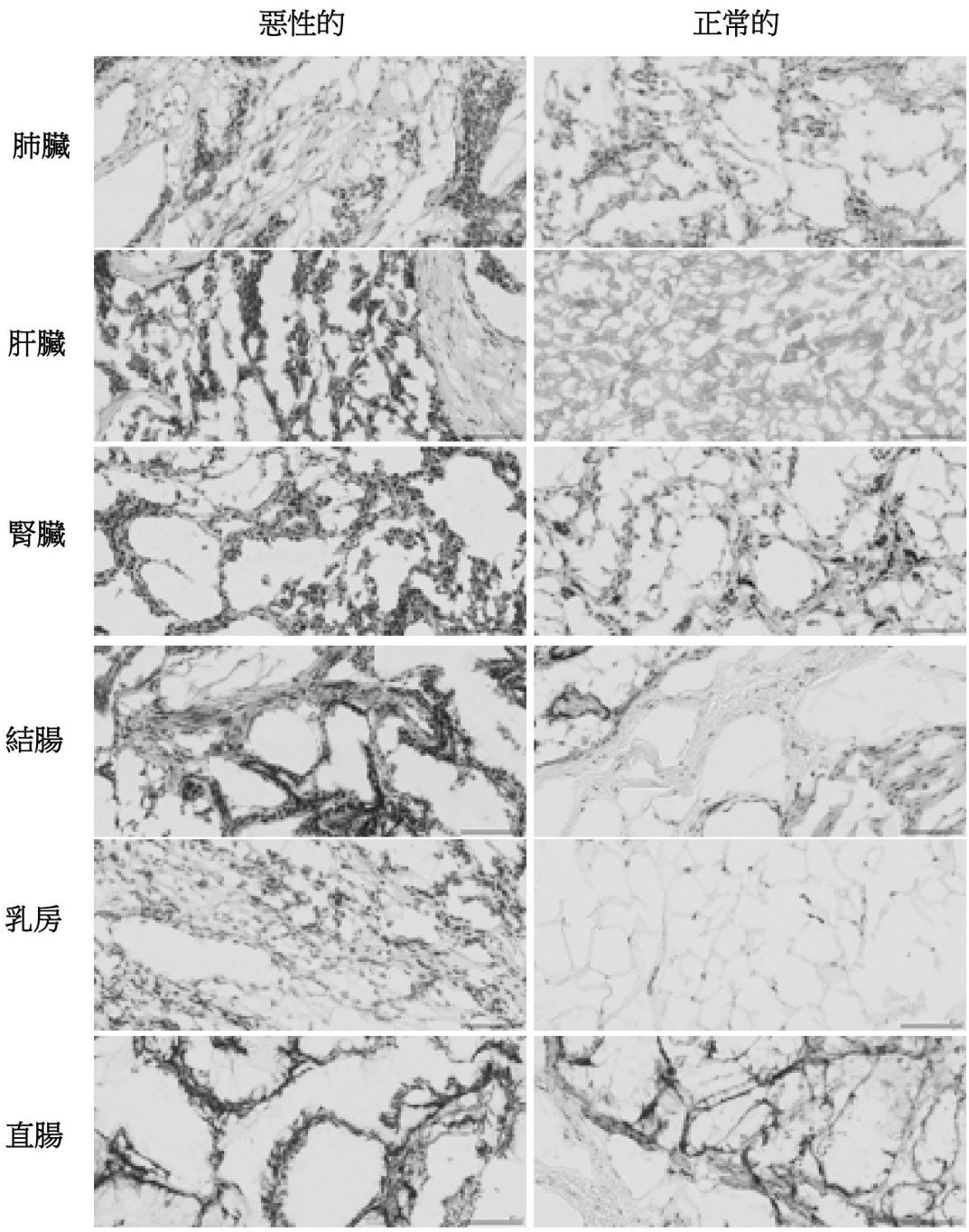
【圖73B】


800
600
400
200
0
腫瘤體積(mm3)
15 20 25 30 35 40 45 50 55
植入後天數
媒介物
10D1F (25 mg/kg)
LJM-716 (50 mg/kg)
MM-121 (50 mg/kg)
曲妥珠單抗 (50 mg/kg)

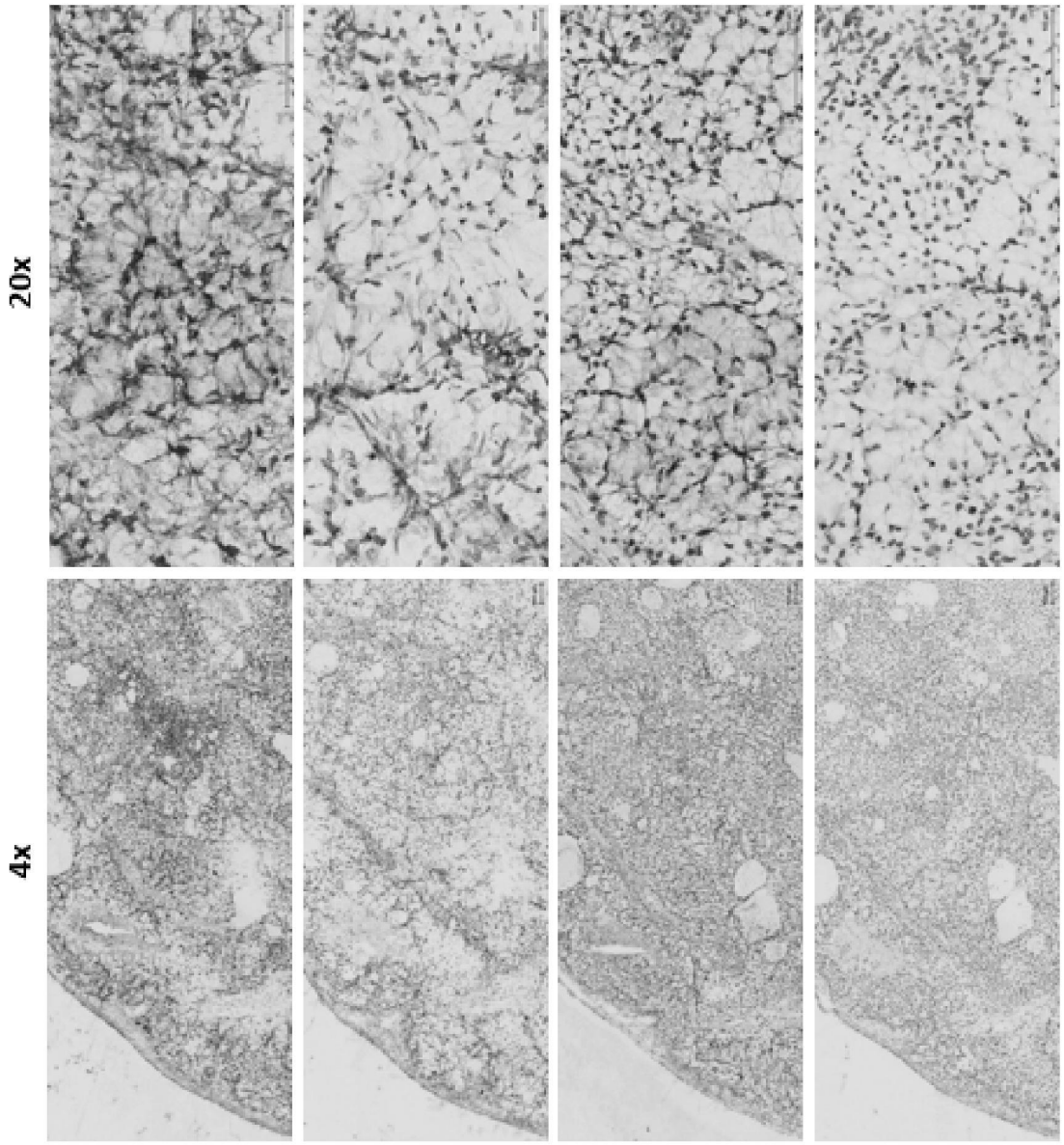
【圖74】



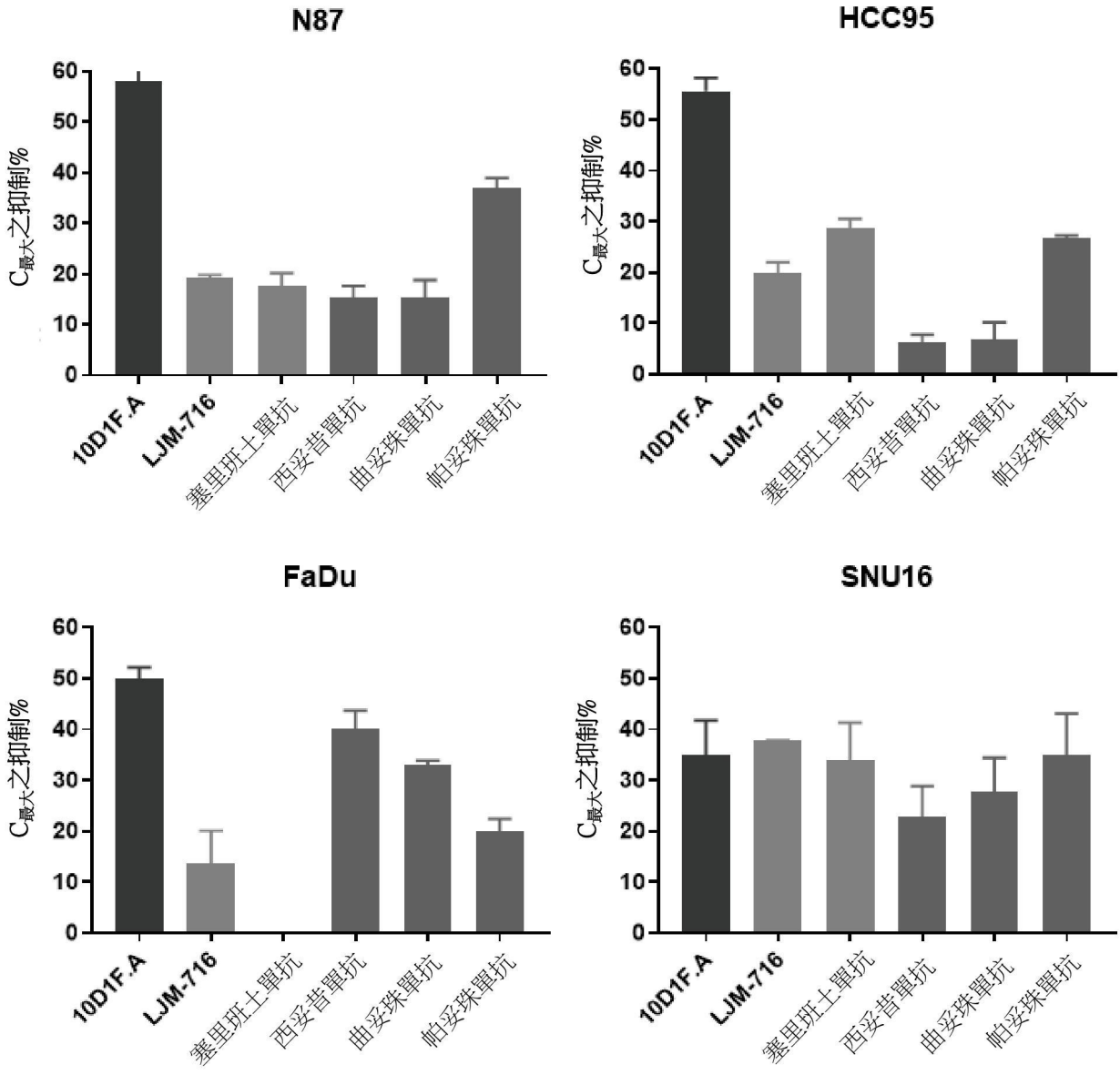
【圖75A】



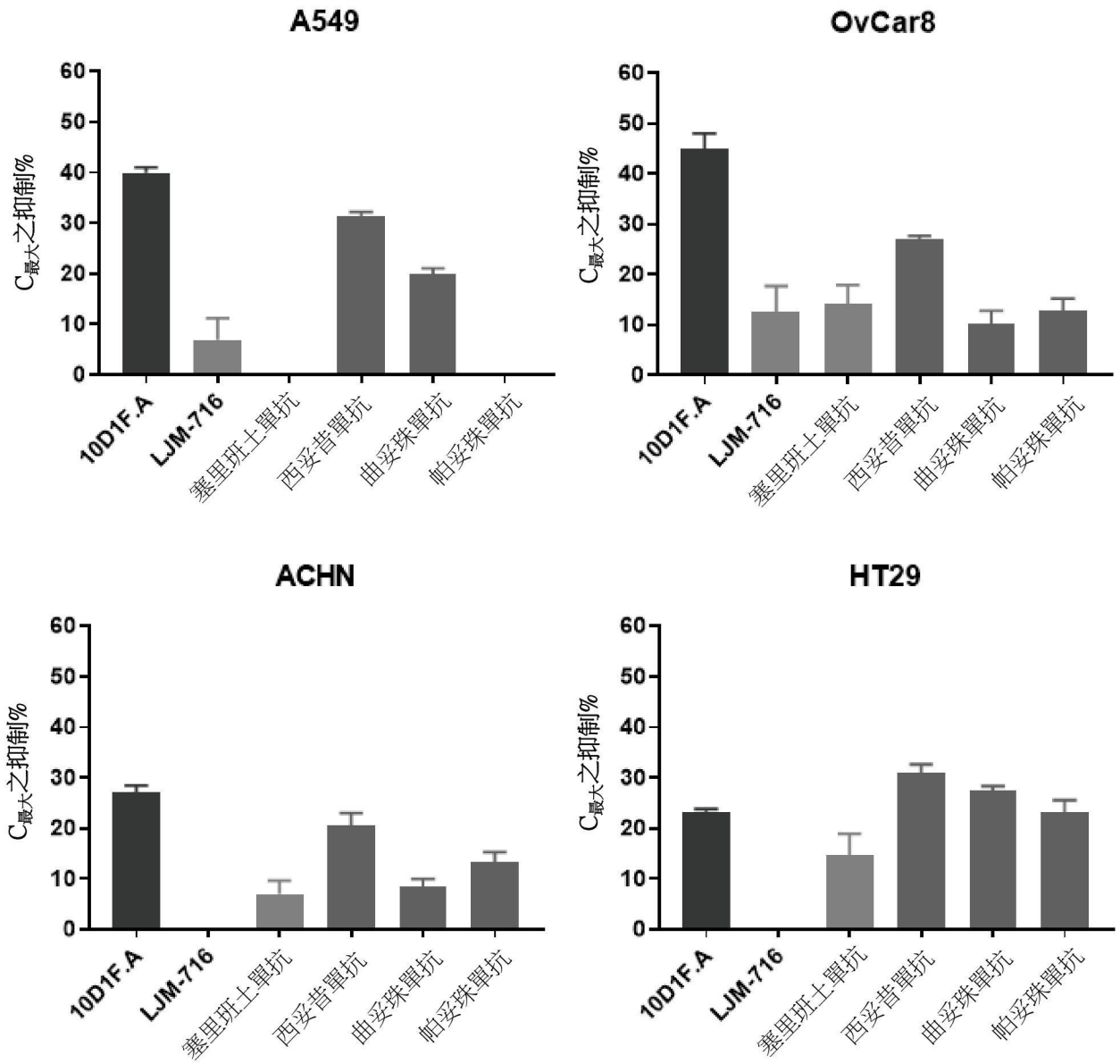
【圖75B】


20x
4x
兔抗-HER3 (sino)
+
山羊抗兔HRP
沒有初級
+
山羊抗兔HRP
10D1F
+
山羊抗人類HRP
沒有初級
+
山羊抗人類HRP

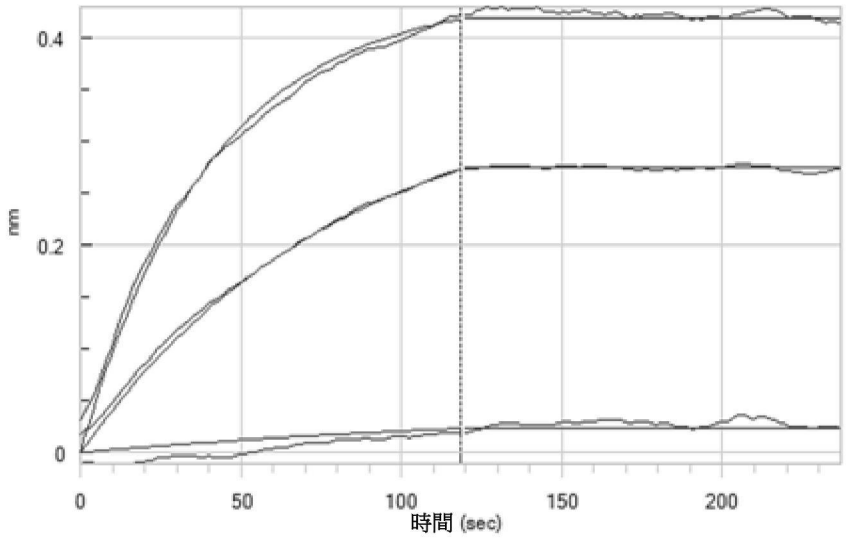
【圖76】


N87
HCC95
FaDu
SNU16
C最大之抑制%
0
10
20
30
40
50
60
10D1F.A
LJM-716
塞里班土單抗
西妥昔單抗
曲妥珠單抗
帕妥珠單抗

【圖77A】

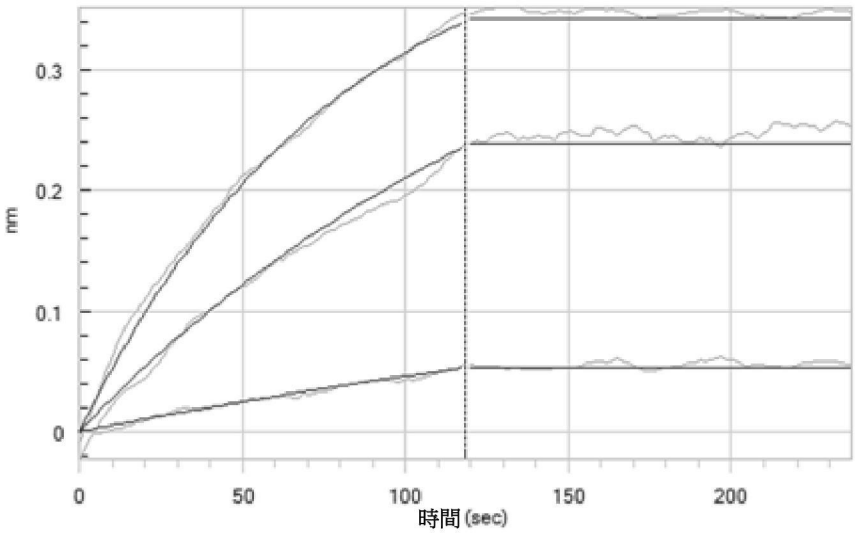

A549
OvCar8
ACHN
HT29
C最大之抑制%
0
10
20
30
40
50
60
10D1F.A
LJM-716
塞里班土單抗
西妥昔單抗
曲妥珠單抗
帕妥珠單抗

【圖77B】



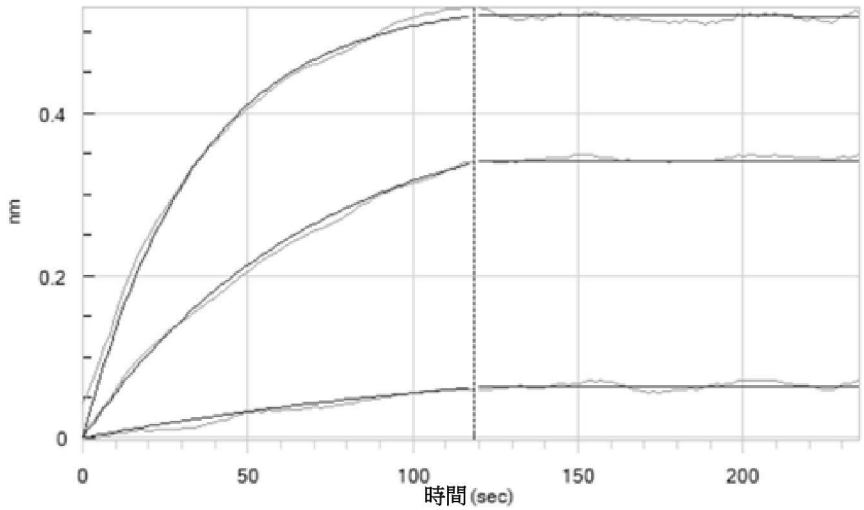
$k_{締合}(M^{-1}\ s^{-1})$	K_d	$k_{dis}\ (s^{-1})$
1.99 E5	< 1 pM	< 1E-7

【圖78A】



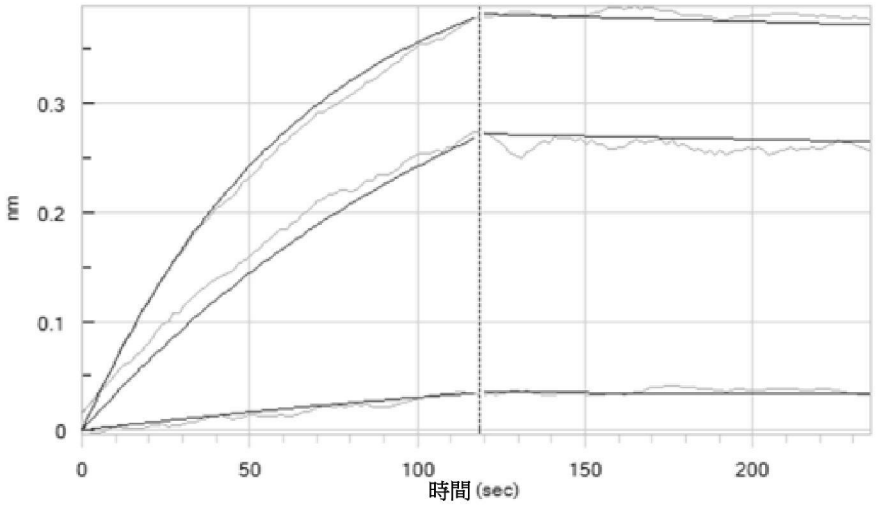
$k_{締合}(M^{-1}\ s^{-1})$	K_d	$k_{dis}\ (s^{-1})$
1.99 E5	< 1 pM	< 1E-7

【圖78B】



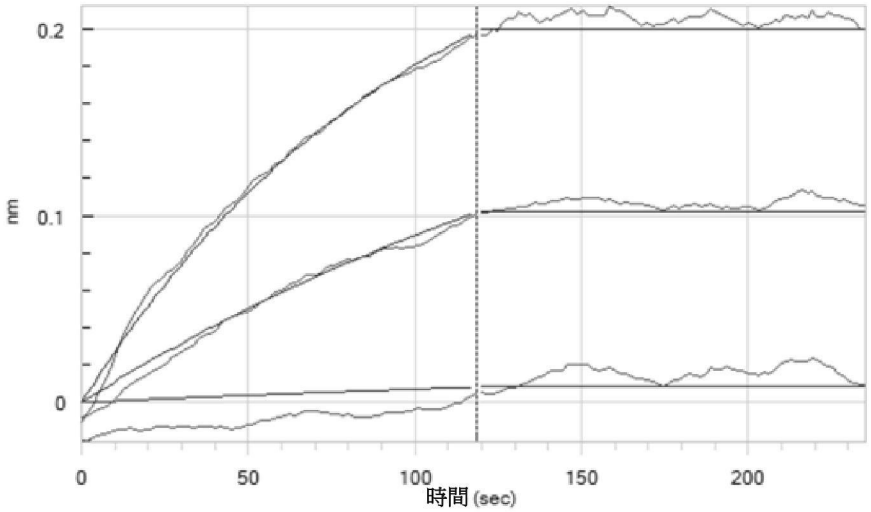
$k_{締合}$ (M^{-1} s^{-1})	K_d	k_{dis} (s^{-1})
2.3 E5	**0.73 nM**	1.68 E-5

【圖78C】



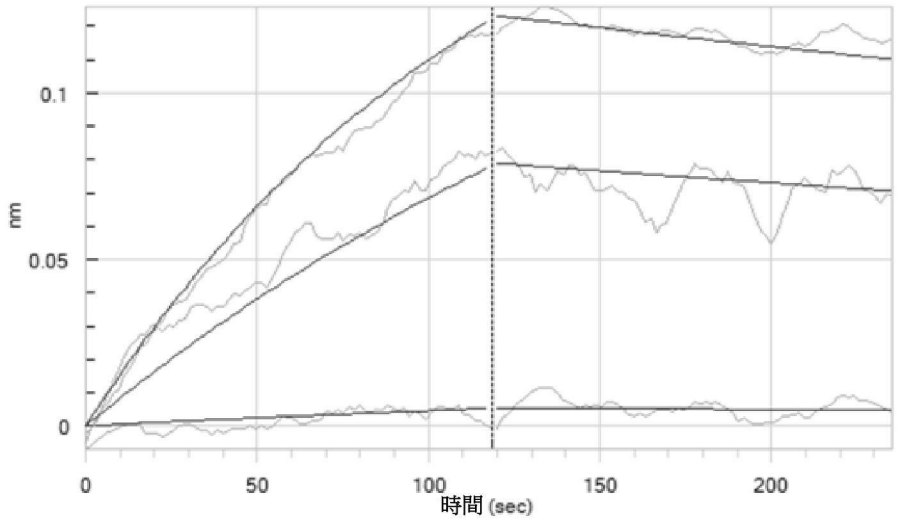
$k_{締合}$ (M^{-1} s^{-1})	K_d	k_{dis} (s^{-1})
1.2 E5	**1.92 nM**	2.31 E-4

【圖78D】



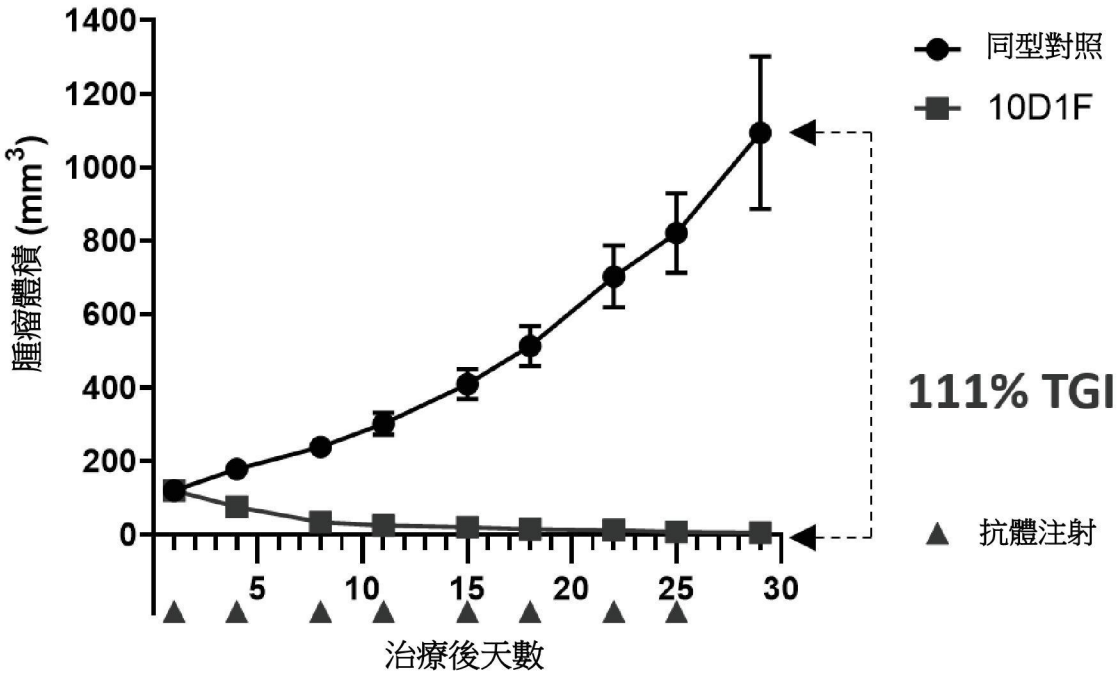
$k_{締合}(M^{-1}\ s^{-1})$	K_d	$k_{dis}\ (s^{-1})$
7.98 E4	**< 1 pM**	< 1E-7

【圖78E】



$k_{締合}(M^{-1}\ s^{-1})$	K_d	$k_{dis}\ (s^{-1})$
5.75 E4	**16.8 nM**	9.66E-4

【圖78F】


1400
1200
1000
800
600
400
200
0
腫瘤體積 (mm3)
5
10
15
20
25
30
治療後天數
同型對照
10D1F
111% TGI
抗體注射

【圖79】