202405018

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202405018 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112121274 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 07 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01) *G01N33/68 (2006.01)*

(30)優先權：2022/06/08 中國大陸 2022106393314

(71)申請人：大陸商上海華奧泰生物藥業股份有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HUAOTA BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
中國大陸
大陸商華博生物醫藥技術（上海）有限公司 (中國大陸) HUABO BIOPHARM (SHANGHAI) CO., LTD. (CN)
中國大陸

(72)發明人：徐錦根 XU, JINGEN (CN) ；賈慧峰 JIA, HUIFENG (CN) ；占 一帆 ZHAN, YIFAN (AU) ；潘現飛 PAN, XIANFEI (CN) ；于海佳 YU, HAIJIA (CN) ；王少杰 WANG, SHAOJIE (CN) ；夏思敏 XIA, SIMIN (CN) ；朱 向陽 ZHU, XIANGYANG (US)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：102 項 圖式數：10 共 106 頁

(54)名稱

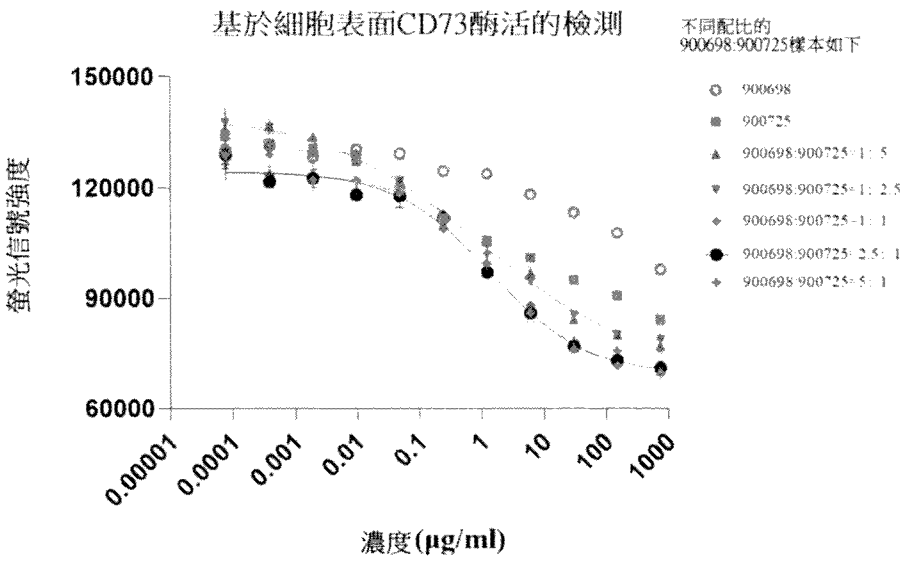
ＣＤ７３抗體雞尾酒療法

(57)摘要

本揭露關於一種藥物組合，其包含特異性結合 CD73 的第一抗原結合蛋白，以及特異性結合 CD73 的第二抗原結合蛋白，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白具有不同的 CD73 抗原結合表位，本揭露還提供了包含該藥物組合的醫藥組成物及其用途。

This application relates to a pharmaceutical combination, comprising a first antigen-binding protein specifically binding to CD73, and a second antigen-binding protein specifically binding CD73, and said first antigen-binding protein and said second antigen-binding protein having different CD73 antigen-binding epitopes. The application also provides a pharmaceutical composition comprising said pharmaceutical combination and use thereof.

指定代表圖：


基於細胞表面CD73酶活的檢測
不同配比的
900698:900725樣本如下
900698
900725
900698:900725=1:5
900698:900725=1:2.5
900698:900725=1:1
900698:900725=2.5:1
900698:900725=5:1
螢光信號強度
150000
120000
90000
60000
0.00001
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(μg/ml)

【圖1】

202405018

【發明摘要】

【中文發明名稱】 CD73抗體雞尾酒療法

【英文發明名稱】 CD73 ANTIBODY COCKTAIL THERAPY

【中文】

本揭露關於一種藥物組合，其包含特異性結合 CD73 的第一抗原結合蛋白，以及特異性結合 CD73 的第二抗原結合蛋白，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白具有不同的 CD73 抗原結合表位，本揭露還提供了包含該藥物組合的醫藥組成物及其用途。

【英文】

This application relates to a pharmaceutical combination, comprising a first antigen-binding protein specifically binding to CD73, and a second antigen-binding protein specifically binding CD73, and said first antigen-binding protein and said second antigen-binding protein having different CD73 antigen-binding epitopes. The application also provides a pharmaceutical composition comprising said pharmaceutical combination and use thereof.

【指定代表圖】 圖1

【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】 CD73抗體雞尾酒療法

【英文發明名稱】 CD73 ANTIBODY COCKTAIL THERAPY

【技術領域】

【0001】 本揭露關於生物醫藥領域，具體的關於一種 CD73 抗體雞尾酒療法。

【先前技術】

【0002】 CD73，也稱 NT5E，是一種分子量約為 70Kd 的細胞外 5-核酸酶(NT5E)，藉由糖磷脂醯肌醇(GPI)錨定於細胞表面，主要以二聚體形式存在。在正常生理狀態下，CD73 可表達於多種組織或器官，如肝臟、大腸、腎臟、脾臟、肺、卵巢、淋巴結等組織。

【0003】 大量臨床前研究結果顯示，CD73 在多種腫瘤細胞表面異常高表達，包括腦膠質瘤、乳腺癌、黑色素瘤、非小細胞肺癌、膀胱癌、卵巢癌、結直腸癌等，且臨床數據顯示 CD73 的高表達與腫瘤病人的不良預後密切相關，因此 CD73 可作為多種腫瘤臨床治療及預後的潛在靶標。

【0004】 因此，亟需開發多元的靶向 CD73 的療法，為預防和/或治療 CD73 表達異常引起的疾病提供更多新思路。

【發明內容】

【0005】本揭露提供了一種藥物組合，其包含特異性結合 CD73 的第一抗原結合蛋白，以及特異性結合 CD73 的第二抗原結合蛋白，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白具有不同的 CD73 抗原結合表位。本揭露所述的藥物組合具有下述性質中的一種或多種：(1)能夠特異性結合 CD73 蛋白；(2)與 CD73 蛋白有較高的親和力；(3)能夠抑制腫瘤細胞的生長和/或增殖。

【0006】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白以非競爭方式與 CD73 蛋白結合。

【0007】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白以混合物形式存在。

【0008】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【0009】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 HCDR3，該 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 1 所示的胺基酸序列。

【0010】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 HCDR2，該 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示的胺基酸序列。

【0011】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 HCDR1，該 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 3 所示的胺基酸序列。

【0012】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【0013】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈恆定區。

【0014】在某些實施方式中，該抗體重鏈恆定區源自 IgG 重鏈恆定區。

【0015】在某些實施方式中，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。

【0016】在某些實施方式中，該抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【0017】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈，該抗體重鏈包含 SEQ ID NO: 10 所示的胺基酸序列。

【0018】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【0019】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的胺基酸序列。

【0020】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 12(WAS)所示的胺基酸序列。

【0021】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 13 所示的胺基酸序列。

【0022】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【0023】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈恆定區。

【0024】在某些實施方式中，該抗體輕鏈恆定區源自人 Igκ 恆定區。

【0025】在某些實施方式中，該抗體輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【0026】在某些實施方式中，該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 所示的胺基酸序列。

【0027】在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列。

【0028】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 HCDR3，該 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 21 所示的胺基酸序列。

【0029】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 HCDR2，該 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 所示的胺基酸序列。

【0030】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 HCDR1，該 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 23 所示的胺基酸序列。

【0031】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列。

【0032】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈恆定區。

【0033】 在某些實施方式中，該抗體重鏈恆定區源自 IgG 重鏈恆定區。

【0034】 在某些實施方式中，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。

【0035】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白的抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【0036】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈，該抗體重鏈包含 SEQ ID NO: 28 所示的胺基酸序列。

【0037】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【0038】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 所示的胺基酸序列。

【0039】 在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 30(LAS)所示的胺基酸序列。

【0040】在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 所示的胺基酸序列。

【0041】在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【0042】在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體輕鏈恆定區。

【0043】在某些實施方式中，該抗體輕鏈恆定區源自人 Igκ 恆定區。

【0044】在某些實施方式中，該抗體輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【0045】在某些實施方式中，該第二抗原結合蛋白包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈包含 SEQ ID NO: 36 所示的胺基酸序列。

【0046】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:5~5:1。

【0047】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:5。

【0048】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:2.5。

【0049】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:1。

【0050】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 2.5:1。

【0051】在某些實施方式中，該藥物組合中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 5:1。

【0052】另一方面，本揭露還提供了醫藥組成物，其包含該藥物組合，以及視需要地一種或多種藥學上可接受的載劑。

【0053】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為約 3-300mg/mL。

【0054】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為約 3-150mg/mL。

【0055】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為約 5-100mg/mL。

【0056】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為約 10-100mg/mL。

【0057】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為約 10-50mg/mL。

【0058】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為 30 ±5mg/mL。

【0059】在某些實施方式中，該藥物組合的濃度為 30 ±3mg/mL。

【0060】在某些實施方式中，該藥學上可接受的載劑包含緩衝液。

【0061】在某些實施方式中，該緩衝液包含酸性緩衝液。

【0062】在某些實施方式中，該緩衝液包含中性緩衝液。

【0063】在某些實施方式中，該緩衝液選自下組：醋酸鹽-醋酸緩衝液、組胺酸-組胺酸鹽酸緩衝液、枸櫞酸鹽-枸櫞酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液、組胺酸-醋酸緩衝液、三羥甲基胺基甲烷(Tris)-鹽酸鹽緩衝液、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【0064】在某些實施方式中，該緩衝液選自下組：醋酸鹽-醋酸、枸櫞酸鹽-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸鹽、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【0065】在某些實施方式中，該緩衝液選自下組：醋酸鈉-醋酸、枸櫞酸鈉-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸以及磷酸-枸櫞酸鈉。

【0066】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為約 5-100mM。

【0067】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為約 5-60mM。

【0068】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為約 5-50mM。

【0069】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為約 10-40mM。

【0070】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為 20±5mM。

【0071】在某些實施方式中，該緩衝液的濃度為 20±2mM。

【0072】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 5-7。

【0073】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.5。

【0074】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.3。

【0075】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.1。

【0076】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 6.5±0.3。

【0077】在某些實施方式中，該醫藥組成物的 pH 值為約 7±0.3。

【0078】在某些實施方式中，該藥學上可接受的載劑包含穩定劑。

【0079】在某些實施方式中，該穩定劑選自下組：氯化鈉、胺基酸、糖醇，或其組合。

【0080】在某些實施方式中，該胺基酸選自下組：脯胺酸 (Proline)、精胺酸(Arginine)、甘胺酸(Glycine)、組胺酸(Histidine)、賴胺酸(lysine)、甲硫胺酸(蛋胺酸 Methionine)，或其組合。

【0081】在某些實施方式中，該糖醇選自下組：蔗糖(Sucrose)、甘露醇(Mannitol)、海藻糖(Trehalose)、山梨醇(Sorbitol)，或其組合。

【0082】在某些實施方式中，該穩定劑選自下組：蔗糖、海藻糖、山梨醇、甘露醇、脯胺酸/蔗糖、蛋胺酸/海藻糖、甘胺酸/甘露醇、氯化鈉/蔗糖、精胺酸/蔗糖、以及賴胺酸/海藻糖。

【0083】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 20 wt.%。

【0084】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 10 wt.%。

【0085】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 8 wt.%。

【0086】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 4 ±1 wt.%或 8 ±1 wt.%。

【0087】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 4 ±0.5 wt.%或 8 ±0.5 wt.%。

【0088】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 4 wt.%、5 wt.%、7 wt.%或 8 wt.%。

【0089】在某些實施方式中，該穩定劑的含量為約 8 wt.%。

【0090】在某些實施方式中，該藥學上可接受的載劑包含表面活性劑。

【0091】在某些實施方式中，該表面活性劑選自下組：聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、甘油脂肪酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆，或其組合。

【0092】在某些實施方式中，該聚山梨醇酯選自下組：聚山梨醇酯 20(PS-20，吐溫-20)、聚山梨醇酯 40(PS-40)、聚山梨醇酯 60(PS-60)、聚山梨醇酯 80(PS-80)。

【0093】在某些實施方式中，該表面活性劑選自下組：PS-20(吐溫-20)和 PS-80(吐溫-80)。

【0094】在某些實施方式中，該表面活性劑的濃度為約 0.001%-0.5%。

【0095】在某些實施方式中，該表面活性劑的濃度為約 0.005%-0.1%。

【0096】在某些實施方式中，該表面活性劑的濃度為約 0.005%、0.01%、0.03%、0.05%或 0.1%。

【0097】 在某些實施方式中，該表面活性劑的濃度為約 0.01%。

【0098】 在某些實施方式中，該表面活性劑的濃度為約 0.03%。

【0099】 在某些實施方式中，該藥學上可接受的載劑選自下組：(1)20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80；(2)20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80；(3)20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80；(4)20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80；(5)20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80；(6)20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80；(7)20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80；(8)20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【0100】 另一方面，本揭露提供了該藥物組合和/或該醫藥組成物在製備藥物中的用途，該藥物用於預防和/或治療疾病和/或病症。

【0101】 在某些實施方式中，該疾病和/或病症包括 CD73 介導的疾病和/或病症。

【0102】 在某些實施方式中，該疾病和/或病症包括腫瘤。

【0103】 在某些實施方式中，該腫瘤包括實體瘤和/或血液瘤。

【0104】 在某些實施方式中，該疾病和/或病症選自下組：胰腺癌、乳腺癌和特發性肺纖維化(IPF)。

【0105】 在某些實施方式中，該乳腺癌包括三陰性乳腺癌。

【0106】 另一方面，本揭露還提供了該藥物組合和/或該醫藥組成物在製備檢測試劑盒中的用途，該試劑盒用於檢測 CD73 蛋白的存在和/或含量。

【0107】所屬技術領域具有通常知識者能夠從下文的詳細描述中容易地洞察到本揭露的其它方面和優勢。下文的詳細描述中僅顯示和描述了本揭露的示例性實施方式。如所屬技術領域具有通常知識者將認識到的，本揭露的內容使得所屬技術領域具有通常知識者能夠對所公開的具體實施方式進行改動而不脫離本揭露所涉及發明的精神和範圍。相應地，本揭露的圖式和說明書中的描述僅僅是示例性的，而非為限制性的。

【圖式簡單說明】

【0108】本揭露所涉及的發明的具體特徵如所附申請專利範圍所顯示。藉由參考下文中詳細描述的示例性實施方式和圖式能夠更好地理解本揭露所涉及發明的特點和優勢。對圖式簡要說明如下：

【0109】圖 1 顯示的是本揭露該雞尾酒抗體療法的抑制 CD73 酶活的效果。

【0110】圖 2 顯示的是不同加樣條件下 900698 與 900725 對人 CD73 蛋白結合親和力曲線以及響應值。

【0111】圖 3 顯示的是抗 CD73 雞尾酒抗體在胰腺癌動物模型中的抗腫瘤效果。

【0112】圖 4 顯示的是抗 CD73 雞尾酒抗體在三陰性乳腺癌動物模型中的抗腫瘤效果。

【0113】圖 5 顯示的是特發性肺纖維化(IPF)小鼠模型給藥方案示意圖。

【0114】圖 6 顯示的是特發性肺纖維化(IPF)小鼠模型各組小鼠體重稱量情況。

【0115】 圖 7 顯示的是小鼠氣道高反應性檢測結果(Penh 變化率-Mch 濃度曲線下面積)。

【0116】 圖 8 顯示的是肺泡灌洗液中炎性相關細胞總數及淋巴細胞數計數結果的分類柱狀圖。

【0117】 圖 9 顯示的是特發性肺纖維化的病理評分結果。

【0118】 圖 10 顯示的是實驗中病理評分結果肺組織病理切片代表性圖片。

【實施方式】

【0119】 以下由特定的具體實施例說明本揭露發明的實施方式，熟悉此技術的人士可由本說明書所公開的內容容易地瞭解本揭露發明的其他優點及效果。

【0120】 術語定義

在本揭露中，術語“藥物組合”通常是指至少包含兩種活性成分/治療劑的組合。在一些實施方式中，各個活性成分/治療劑可以各自製備成獨立的製劑(固體、液體、凝膠體等)，在一些實施方式中，各個活性成分/治療劑可以存在於不同的容器中，還可以在需要的時候同時或分別與合適的載體配製成期望的製劑；在一些實施方式中，各個活性成分/治療劑可以是不同來源的；在一些實施方式中，各個活性成分/治療劑可以以混合物的形式存在。

【0121】 在本揭露中，術語“CD73”也稱“NT5E”、“分化簇 73”、“5’-核苷酸酶(5’-NT)”或“胞外 5’-核苷酸酶”。該術語涵蓋“全長”、未加工的 CD73 以及由細胞加工所產生的任何形式的 CD73。在本揭露中，術語“CD73”包括全長野生型

CD73 及其突變體、片段、變體、同種型和同源物。在某些實施方式中，該 CD73 可以包括人 CD73。例如針對人 CD73 的序列可以見 Uniprot 登錄號 P21589 下。

【0122】 在本揭露中，術語“抗原結合蛋白”通常指從天然狀態下經人工手段獲得的具有抗原結合能力的蛋白。該“抗原結合蛋白”可以包含結合抗原的部分和視需要地，允許抗原結合部分採用促進該抗原結合部分結合抗原的構象的框架或構架部分。抗原結合蛋白可以包含例如抗體來源的蛋白框架區(FR)或具有移植的 CDR 或 CDR 衍生物的備選蛋白框架區或人工框架區。此類框架包括，但不限於包含被引入例如以穩定抗原結合蛋白的三維結構的突變的抗體來源的框架區以及包含例如生物相容性聚合物的完全合成的框架區。參見例如 Korndorfer 等, 2003,Proteins:Structure,Function,andBioinformatics,53(1):121-129 (2003); Roque 等, Biotechnol. Prog. 20:639-654(2004)。抗原結合蛋白的實例包括但不限於：人抗體、人源化抗體；嵌合抗體；重組抗體；單鏈抗體；雙功能抗體；三功能抗體；四功能抗體；Fab，Fab’，Fv 片段，$F(ab')_2$，$F(ab)_2$，scFv，di-scFv，dAb，IgD 抗體；IgE 抗體；IgM 抗體；IgG1 抗體；IgG2 抗體；IgG3 抗體；或 IgG4 抗體以及其片段。

【0123】 在本揭露中，術語“可變結構域”與“可變區”可以互換使用，通常指抗體重鏈和/或輕鏈的一部分。重鏈和輕鏈的可變結構域可以分別稱為“V_H”和“V_L”(或者分別稱為“VH”和“VL”)。這些結構域通常是抗體的變化最大的部分(相對於相同類型的其它抗體)，且包含抗原結合位點。

【0124】 在本揭露中，術語“可變”通常指在抗體之間可變結構域的某些區段在序列上可能存在較大差異。可變結構域介導抗原結合並決定特定抗體對其特定抗原的特異性。然而，可變性並非在整個可變結構域範圍內均勻分佈。它通

常集中在輕鏈和重鏈可變結構域中稱為高變區(CDR 或 HVR)的三個區段中。可變結構域的更高度保守的部分稱為框架區(FR)。天然重鏈和輕鏈的可變結構域各自包含四個 FR 區，大多數採用 β-折疊構型，藉由三個 CDR 連接，其形成環形連接，並且在一些情況下形成 β-折疊結構的一部分。每條鏈中的 CDR 藉由 FR 區緊密靠近地保持在一起，並且來自另一條鏈的 CDR 一同促進抗體的抗原結合位點的形成(參見 Kabat et al, Sequences of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md. (1991))。

【0125】 在本揭露中，術語"抗體"通常指免疫球蛋白或其片段或其衍生物，涵蓋包括抗原結合位點的任何多肽，無論其是在體外還是體內產生的。該術語包括但不限於多株的、單株的、單特異性的、多特異性的、非特異性的、人源化的、單鏈的、嵌合的、合成的、重組的、雜化的、突變的和移植的抗體。除非另外被術語"完整的"修飾，如在"完整的抗體"中，為了本發明的目的，術語"抗體"也包括抗體片段，比如 Fab、$F(ab')_2$、Fv、scFv、Fd、dAb 和保持抗原結合功能(例如，特異性結合 CLDN18.2)的其它抗體片段。通常，這樣的片段應當包括抗原結合結構域。基本的 4 鏈抗體單元是由兩個相同的輕(L)鏈和兩個相同的重(H)鏈組成的異四聚體糖蛋白。IgM 抗體由 5 個基本的異四聚體單元與另外一個稱為 J 鏈的多肽組成，且含有 10 個抗原結合位點，而 IgA 抗體包括 2-5 個可以與 J 鏈相結合聚合形成多價組合的基本 4 鏈單元。就 IgG 而言，4 鏈單元一般為約 150,000 道爾頓。每個 L 鏈藉由一個共價二硫鍵與 H 鏈連接，而兩個 H 鏈藉由一個或多個取決於 H 鏈同種型的二硫鍵相互連接。每個 H 和 L 鏈還具有規則間隔的鏈內二硫化橋鍵。每個 H 鏈在 N 末端具有可變結構域(VH)，對於 α 和 γ 鏈各自繼之以三個恆定結構域(CH)、對於 μ 和 ε 同種型繼之以四個 CH 結構域。每個 L 鏈在

N 末端具有可變結構域(VL)，在其另一端具有恆定結構域。VL 與 VH 對應，且 CL 與重鏈的第一恆定結構域(CH1)相對應。特定的胺基酸殘基被認為在輕鏈和重鏈可變結構域之間形成界面。VH 和 VL 配對一起形成單個抗原結合位點。對於不同類別抗體的結構和性質，參見例如 Basic and Clinical Immunology, 8th Edition, Daniel P. Sties, Abba I. Terr and Tristram G. Parsolw (eds), Appleton & Lange, Norwalk, Conn., 1994，第 71 頁和第 6 章。來自任何脊椎動物物種的 L 鏈可以基於其恆定結構域的胺基酸序列被分為兩種明顯不同的類型中的一種，稱為 κ 和 λ。根據重鏈(CH)恆定結構域的胺基酸序列，可以將免疫球蛋白分為不同的類別或同種型。目前存在五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，具有分別被命名為 α、δ、ε、γ 和 μ 的重鏈。基於 CH 序列和功能方面的相對小的差異，將 γ 和 α 類進一步分成亞類，例如，人表達下述亞類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgK1。

【0126】 在本揭露中，術語“CDR”也稱“互補決定區”，通常指抗體可變結構域中的區域，其序列是高度可變的和/或形成結構定義環。例如，抗體可包括六個 CDR；在 VH 中三個(HCDR1、HCDR2、HCDR3)，和在 VL 中三個(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。在某些實施方案中，僅由重鏈組成的天然存在的駱駝抗體在缺乏輕鏈的情況下，其功能也能夠正常且穩定。參見，例如 , Hamers-Casterman et al., Nature 363:446-448 (1993); Sheriff et al, Nature Struct. Biol. 3:733-736 (1996)。

【0127】 在本揭露中，術語“FR”通常指抗體可變結構域的更高度保守的部分，其被稱為框架區。通常，天然重鏈和/或輕鏈的可變結構域各自包含四個 FR 區，即在 VH 中四個(H-FR1、H-FR2、H-FR3、和 H-FR4)，和/或在 VL 中四個(L-FR1、L-FR2、L-FR3、和 L-FR4)。

【0128】 在本揭露中，術語“抗原結合片段”通常指具有特異結合抗原能力的一個或多個片段。在本揭露中，該抗原結合片段可以包括 Fab、Fab’、$F(ab)_2$、Fv 片段、$F(ab')_2$、scFv、di-scFv 和/或 dAb。

【0129】 在本揭露中，術語“Fab”通常指抗體的抗原結合片段。如上所述，可以使用木瓜蛋白酶消化完整的抗體。抗體經木瓜蛋白酶消化後產生兩個相同的抗原結合片段，即“Fab”片段，和殘餘的“Fc”片段(即 Fc 區，同上)。Fab 片段可以由一條完整的 L 鏈與一條重鏈的可變區和該 H 鏈(V_H)的第一恆定區(C_H1)組成。

【0130】 在本揭露中，術語“Fab ´ 片段”通常指人單株抗體的單價抗原結合片段，該片段比 Fab 片段稍大。例如，Fab ´ 片段可以包括所有輕鏈，所有重鏈可變區以及重鏈的所有或部分第一和第二恆定區。例如，Fab ´ 片段還可包括重鏈的部分或所有的 220-330 個胺基酸殘基。

【0131】 在本揭露中，術語“F(ab')2”通常指藉由胃蛋白酶消化完整抗體所產生的抗體片段。F(ab')2 片段含有由二硫鍵維持在一起的兩個 Fab 片段和部分鉸鏈區。F(ab')2 片段具有二價抗原結合活性並且能夠交聯抗原。

【0132】 在本揭露中，術語“Fv 片段”通常指人單株抗體的單價抗原結合片段，包括所有或部分重鏈可變區和輕鏈可變區，並且缺乏重鏈恆定區和輕鏈恆定區。重鏈可變區和輕鏈可變區包括例如 CDR。例如，Fv 片段包括重鏈和輕鏈的約 110 個胺基酸的所有或部分胺基端可變區。

【0133】 在本揭露中，術語“scFv”通常指包含至少一個包括輕鏈的可變區抗體片段和至少一個包括重鏈的可變區的抗體片段的融合蛋白，其中該輕鏈和重鏈可變區是鄰接的(例如經由合成接頭例如短的柔性多肽接頭)，並且能夠以單

鏈多肽形式表達，且其中該 scFv 保留其所來源的完整抗體的特異性。除非特別說明，否則如本揭露中使用的那樣，scFv 可以以任何順序(例如相對於多肽的 N-末端和 C 末端)具有該 VL 和 VH 可變區，scFv 可以包括 VL-接頭-VH 或可以包括 VH-接頭-VL。

【0134】 在本揭露中，術語"dAb"通常是指具有 VH 域、VL 域或具有 VH 域或 VL 域的抗原結合片段，參考例如 Ward 等人(Nature,1989Oct 12；341(6242)：544-6)，參考 Holt 等人,Trends Biotechnol.,2003,21(11)：484-490；以及參考例如 WO 06/030220、WO 06/003388 和 DomantisLtd 的其它公佈的專利申請。

【0135】 在本揭露中，術語"單株抗體"通常指單分子組成的抗體分子製備物。單株抗體通常針對單個抗原位點具有高度特異性。而且，與常規多株抗體製劑(通常具有針對不同決定簇的不同抗體)不同，各單株抗體是針對抗原上的單個決定簇。除了它們的特異性之外，單株抗體的優點在於它們可以藉由融合瘤培養合成，不受其他免疫球蛋白污染。修飾語"單株"表示從基本上同質的抗體群體獲得的抗體的特徵，並且不被解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，本揭露使用的單株抗體可以在融合瘤細胞中製備，或者可以藉由重組 DNA 方法製備。

【0136】 在本揭露中，術語"嵌合抗體"通常是指其中可變區源自一個物種，而恆定區源自另一個物種的抗體。通常，可變區源自實驗動物諸如齧齒動物的抗體("親本抗體")，且恆定區源自人類抗體，使得所得嵌合抗體與親本(例如小鼠來源)抗體相比，在人類個體中引發不良免疫反應的可能性降低。

【0137】 在本揭露中，術語"人源化抗體"通常是指非人抗體(例如小鼠抗體)的 CDR 區以外的部分或全部有的胺基酸被源自人免疫球蛋白的相應的胺基

酸置換的抗體。在 CDR 區中，胺基酸的小的添加、缺失、插入、置換或修飾也可以是允許的，只要它們仍保留抗體結合特定抗原的能力。人源化抗體可視需要地包含人類免疫球蛋白恆定區的至少一部分。“人源化抗體”保留類似於原始抗體的抗原特異性。非人(例如鼠)抗體的“人源化”形式可以最低限度地包含衍生自非人免疫球蛋白的序列的嵌合抗體。在某些情形中，可以將人免疫球蛋白(受體抗體)中的 CDR 區殘基用具有所期望性質、親和力和/或能力的非人物種(供體抗體)(諸如小鼠，大鼠，家兔或非人靈長類動物)的 CDR 區殘基替換。在某些情形中，可以將人免疫球蛋白的 FR 區殘基用相應的非人殘基替換。此外，人源化抗體可包含在受體抗體中或在供體抗體中沒有的胺基酸修飾。進行這些修飾可以是為了進一步改進抗體的性能，諸如結合親和力。

【0138】 術語“全人源抗體”通常指僅包含人類免疫球蛋白蛋白質序列的抗體。如果其是在小鼠中、在小鼠細胞中或在衍生自小鼠細胞的融合瘤中生產，那麼全人源抗體可能含有鼠糖鏈。類似地，“小鼠抗體”或“大鼠抗體”分別指僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列的抗體。可藉由噬菌體展示或其它分子生物學方法，在人體內、在具有人類免疫球蛋白種系序列的轉基因動物體內生成全人源抗體。可用於製造抗體的示例性技術在美國專利：6,150,584、6,458,592、6,420,140 中描述。其它技術，如使用文庫，是本領域已知的。

【0139】 在本揭露中，術語“直接相連”與術語“間接相連”相對，術語“直接相連”通常是指直接連接。例如，該直接相連可以為物質間沒有間隔子而直接相連的情況。該間隔子可以是連接子。例如，該連接子可以為肽連接子。術語“間接相連”通常是指物質間不直接相連的情況。例如，該間接相連可以為藉由間隔

子而連接的情況。例如，在本揭露所述的分離的抗原結合蛋白中，卒中該 L-FR1 的 C 末端與該 LCDR1 的 N 末端可以直接或間接相連。

【0140】 在本揭露中，術語“醫藥組成物”通常指用於預防/治療疾病或病症的組成物。該醫藥組成物可以包含一種或多種活性成分，以及視需要地藥學上可接受的載劑。例如，該醫藥組成物還可以包含一種或多種(藥學上有效的)載劑、穩定劑、賦形劑、稀釋劑、增溶劑、表面活性劑、乳化劑和/或防腐劑的合適的製劑。組成物的可接受成分在所用劑量和濃度下較佳地對接受者無毒。本發明的醫藥組成物包括但不限於液體、冷凍和凍乾組成物。

【0141】 在本揭露中，術語“藥學上可接受的載劑”通常包括藥劑學可接受的載體、賦形劑和/或或穩定劑，它們在所採用的劑量和濃度對暴露於其的細胞或哺乳動物是無毒的。生理學可接受的載體可包括例如緩衝劑、抗氧化劑、低分子量(少於約 10 個殘基)多肽、蛋白質、親水性聚合物、胺基酸、單糖、二糖和其它碳水化合物、螯合劑、糖醇、成鹽反荷離子，例如鈉；和/或非離子表面活性劑。

【0142】 在本揭露中，術語“受試者”通常指人類或非人類動物，包括但不限於貓、狗、馬、豬、奶牛、羊、兔、小鼠、大鼠或猴。

【0143】 在本揭露中，術語“腫瘤”通常指由異常細胞生長形成的贅生物或實體病變。在本揭露中，腫瘤可以是實體瘤或非實體瘤。

【0144】 在本揭露中，涉及的蛋白質、多肽和/或胺基酸序列，還應理解為至少包含以下的範圍：與該蛋白質或多肽具備相同或類似功能的變體或同源物。

【0145】 在本揭露中，該變體可以為，例如在該蛋白質和/或該多肽(例如，特異性結合 CD73 的抗體或其片段)的胺基酸序列中經過取代、缺失或添加一個

或多個胺基酸的蛋白質或多肽。例如，該功能性變體可包含已經藉由至少 1 個，例如 1-30 個、1-20 個或 1-10 個，又例如 1 個、2 個、3 個、4 個或 5 個胺基酸取代、缺失和/或插入而具有胺基酸改變的蛋白質或多肽。該功能性變體可基本上保持改變(例如取代、缺失或添加)之前的該蛋白質或該多肽的生物學特性。例如，該功能性變體可保持改變之前的該蛋白質或該多肽的至少 60%、70%、80%、90%或 100%的生物學活性(例如抗原結合能力)。例如，該取代可以為保守取代。

【0146】 在本揭露中，該同源物可以為與該蛋白質和/或該多肽(例如，特異性結合 CD73 的抗體或其片段)的胺基酸序列具有至少約 85%(例如，具有至少約 85%、約 90%、約 91%、約 92%、約 93%、約 94%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%、約 99%或更高的)序列同源性的蛋白質或多肽。

【0147】 在本揭露中，該同源性通常是指兩個或多個序列之間的相似性、類似或關聯。可以藉由以下方式計算“序列同源性百分比”：將兩條待比對的序列在比較窗中進行比較，確定兩條序列中存在相同核酸鹼基(例如，A、T、C、G、I)或相同胺基酸殘基(例如，Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、Asp、Glu、Asn、Gln、Cys 和 Met)的位置的數目以得到匹配位置的數目，將匹配位置的數目除以比較窗中的總位置數(即，窗大小)，並且將結果乘以 100，以產生序列同源性百分比。為了確定序列同源性百分數而進行的比對，可以按本領域已知的多種方式實現，例如，使用可公開獲得的計算機軟件如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign(DNASTAR)軟件。所屬技術領域具有通常知識者可以確定用於比對序列的適宜參數，包括為實現正在比較的全長序列範圍內或目標序列區域內最大比對所需要的任何算法。該同源性也可以藉由以下的方法測定：FASTA 和 BLAST。對 FASTA 算法的描述可以參見 W. R.

Pearson 和 D. J. Lipman 的“用於生物學序列比較的改進的工具”，美國國家科學院院刊(Proc. Natl. Acad. Sci.)，85：2444-2448，1988；和 D. J. Lipman 和 W. R. Pearson 的“快速靈敏的蛋白質相似性搜索”，Science，227：1435-1441，1989。對 BLAST 算法的描述可參見 S. Altschul, W. Gish, W. Miller, E. W. Myers 和 D. Lipman 的“一種基本的局部對比(alignment)搜索工具”，分子生物學雜誌，215：403-410，1990。

【0148】 在本揭露中，術語“包括”通常是指包含、總括、含有或包涵的含義。在某些情況下，也表示“為”、“由……組成”的含義。

【0149】 在本揭露中，術語“約”通常是指在指定數值以上或以下 0.5%-10% 的範圍內變動，例如在指定數值以上或以下 0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%、或 10%的範圍內變動。

[發明詳述]

【0150】 一方面，本揭露提供一種藥物組合，其包含特異性結合 CD73 的第一抗原結合蛋白，以及特異性結合 CD73 的第二抗原結合蛋白。

【0151】 在本揭露中，該第一抗原結合蛋白具有下述性質中的一種或多種：

(1)能夠特異性結合 CD73 或其功能活性片段；

(2)能夠抑制 CD73 的酶活性；

(3)能夠誘導細胞表面的 CD73 的內吞；

(4)能夠抑制腫瘤細胞的生長和/或增殖。

【0152】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白可具有不同的 CD73 抗原結合表位。

【0153】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白可以非競爭方式與 CD73 蛋白結合。

【0154】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可與該第二抗原結合蛋白以混合物形式存在。例如，該第一抗原結合蛋白可與該第二抗原結合蛋白存在於同一容器中，混合放置。

【0155】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【0156】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 HCDR3，該 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 1 所示的胺基酸序列。

【0157】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 HCDR2，該 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 2 所示的胺基酸序列。

【0158】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 HCDR1，該 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 3 所示的胺基酸序列。

【0159】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 3 所示的胺基酸序列，該 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 2 所示的胺基酸序列，且該 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 1 所示的胺基酸序列。

【0160】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 H-FR1，該 H-FR1 的 C 端與該 HCDR1 的 N 端直接或間接相連，且該 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 4 所示的胺基酸序列。

【0161】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 H-FR2，該 H-FR2 位於該 HCDR1 和該 HCDR2 之間，且該 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 5 所示的胺基酸序列。

【0162】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 H-FR3，該 H-FR3 位於該 HCDR2 和該 HCDR3 之間，且該 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 6 所示的胺基酸序列。

【0163】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 H-FR4，該 H-FR4 的 N 端與該 H-FR3 的 C 端直接或間接相連，且該 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 7 所示的胺基酸序列。

【0164】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4。例如，該 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 24 所示的胺基酸序列，該 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 5 或 SEQ ID NO: 25 所示的胺基酸序列，該 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 6 或 SEQ ID NO: 26 所示的胺基酸序列，且該 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的胺基酸序列。

【0165】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【0166】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體重鏈恆定區。

【0167】在本揭露中，該抗體重鏈恆定區源自 IgG 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG1 重鏈恆定區或人 IgG4 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【0168】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體重鏈，該抗體重鏈可包含 SEQ ID NO: 10 所示的胺基酸序列。

【0169】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【0170】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 LCDR3，該 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的胺基酸序列。

【0171】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 LCDR2，該 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 12(WAS)所示的胺基酸序列。

【0172】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 LCDR1，該 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 13 所示的胺基酸序列。

【0173】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，該 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 13 所示的胺基酸序列，該 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 12(WAS)所示的胺基酸序列，且該 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 11 所示的胺基酸序列。

【0174】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 L-FR1，該 L-FR1 的 C 端與該 LCDR1 的 N 端直接或間接相連，且該 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的胺基酸序列。

【0175】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 L-FR2，該 L-FR2 位於該 LCDR1 和該 LCDR2 之間，且該 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的胺基酸序列。

【0176】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 L-FR3，該 L-FR3 位於該 LCDR2 和該 LCDR3 之間，且該 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 16 所示的胺基酸序列。

【0177】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 L-FR4，該 L-FR4 的 N 端與該 L-FR3 的 C 端直接或間接相連，且該 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 17 所示的胺基酸序列。

【0178】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4。例如，該 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 14 所示的胺基酸序列，該 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 15 所示的胺基酸序列，該 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 16 所示的胺基酸序列，且該 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的胺基酸序列。

【0179】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【0180】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈恆定區。

【0181】在本揭露中，該抗體輕鏈恆定區可源自人 Igκ 恆定區。

【0182】在本揭露中，該抗體輕鏈恆定區可包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【0183】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈可包含 SEQ ID NO: 20 所示的胺基酸序列。

【0184】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含 VH 和 VL，該 VH 可包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列，且該 VL 可包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【0185】在本揭露中，該第一抗原結合蛋白可包含重鏈和輕鏈，該重鏈可包含 SEQ ID NO: 10 所示的胺基酸序列，且該輕鏈可包含 SEQ ID NO: 20 所示的胺基酸序列。

【0186】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 可包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列。

【0187】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 HCDR3，該 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 21 所示的胺基酸序列。

【0188】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 HCDR2，該 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的胺基酸序列。

【0189】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 HCDR1，該 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的胺基酸序列。

【0190】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，該 HCDR1 可包含 SEQ ID NO: 23 所示的胺基酸序列，該 HCDR2 可包含 SEQ ID NO: 22 所示的胺基酸序列，且該 HCDR3 可包含 SEQ ID NO: 21 所示的胺基酸序列。

【0191】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 H-FR1，該 H-FR1 的 C 端與該 HCDR1 的 N 端直接或間接相連，且該 H-FR1 可包含 SEQ ID NO: 24 所示的胺基酸序列。

【0192】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 H-FR2，該 H-FR2 位於該 HCDR1 和該 HCDR2 之間，且該 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的胺基酸序列。

【0193】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 H-FR3，該 H-FR3 位於該 HCDR2 和該 HCDR3 之間，且該 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 26 所示的胺基酸序列。

【0194】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 H-FR4，該 H-FR4 的 N 端與該 H-FR3 的 C 端直接或間接相連，且該 H-FR4 包含 SEQ ID NO: 7 所示的胺基酸序列。

【0195】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 H-FR1、H-FR2、H-FR3 和 H-FR4。例如，該 H-FR1 包含 SEQ ID NO: 24 所示的胺基酸序列，該 H-FR2 可包含 SEQ ID NO: 25 所示的胺基酸序列，該 H-FR3 可包含 SEQ ID NO: 26 所示的胺基酸序列，且該 H-FR4 可包含 SEQ ID NO: 7 所示的胺基酸序列。

【0196】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【0197】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體重鏈恆定區。

【0198】在本揭露中，該抗體重鏈恆定區源自 IgG 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區源自人 IgG1 重鏈恆定區或人 IgG4 重鏈恆定區。例如，該抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【0199】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體重鏈，該抗體重鏈可包含 SEQ ID NO: 28 所示的胺基酸序列。

【0200】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【0201】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 LCDR3，該 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 29 所示的胺基酸序列。

【0202】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 LCDR2，該 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 30(LAS)所示的胺基酸序列。

【0203】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 LCDR1，該 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 31 所示的胺基酸序列。

【0204】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，該 LCDR1 可包含 SEQ ID NO: 31 所示的胺基酸序列，該 LCDR2 可包含 SEQ ID NO: 30(LAS)所示的胺基酸序列，且該 LCDR3 可包含 SEQ ID NO: 29 所示的胺基酸序列。

【0205】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 L-FR1，該 L-FR1 的 C 端與該 LCDR1 的 N 端直接或間接相連，且該 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 所示的胺基酸序列。

【0206】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 L-FR2，該 L-FR2 位於該 LCDR1 和該 LCDR2 之間，且該 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的胺基酸序列。

【0207】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 L-FR3，該 L-FR3 位於該 LCDR2 和該 LCDR3 之間，且該 L-FR3 包含 SEQ ID NO: 34 所示的胺基酸序列。

【0208】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 L-FR4，該 L-FR4 的 N 端與該 L-FR3 的 C 端直接或間接相連，且該 L-FR4 包含 SEQ ID NO: 17 所示的胺基酸序列。

【0209】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 L-FR1、L-FR2、L-FR3 和 L-FR4。例如，該 L-FR1 可包含 SEQ ID NO: 32 所示的胺基酸序列，該 L-FR2 可包含 SEQ ID NO: 33 所示的胺基酸序列，該 L-FR3 可包含 SEQ ID NO: 34 所示的胺基酸序列，且該 L-FR4 可包含 SEQ ID NO: 17 所示的胺基酸序列。

【0210】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【0211】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈恆定區。

【0212】在本揭露中，該抗體輕鏈恆定區可源自人 Igκ 恆定區。

【0213】在本揭露中，該抗體輕鏈恆定區可包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【0214】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈可包含 SEQ ID NO: 36 所示的胺基酸序列。

【0215】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含 VH 和 VL，該 VH 可包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列，且該 VL 可包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【0216】在本揭露中，該第二抗原結合蛋白可包含重鏈和輕鏈，該重鏈可包含 SEQ ID NO: 28 所示的胺基酸序列，且該輕鏈可包含 SEQ ID NO: 36 所示的胺基酸序列。

【0217】在本揭露中，該藥物組合中的該第一抗原結合蛋白可以與該第二抗原結合蛋白可以以一定的質量比混合。例如，可以以約 1:5~5:1 的質量比混合。例如，該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:5。例如，該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:2.5。例如，該第一抗

原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:1。例如，該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 2.5:1。例如，該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 5:1。

【0218】 在本揭露中，該藥物組合可以被配製為藉由靜脈注射給藥。

【0219】 醫藥組成物

另一方面，本揭露還提供了醫藥組成物，其包含該藥物組合，以及視需要地一種或多種藥學上可接受的載劑。

【0220】 在本揭露中，該醫藥組成物可以為包含該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白的混合物，該混合物還可包含非活性成分，以被配製為藥學上可接受的製劑。

【0221】 在本揭露中，該藥物組合的濃度為約 3-300mg/mL，可選地為約 3-150mg/mL，可選地為約 5-100mg/mL，可選地為約 10-100mg/mL，可選地為約 10-50mg/mL，例如，為約 30 ±5mg/mL，例如，為約 30 ±3mg/mL。

【0222】 在本揭露中，該醫藥組成物可包含緩衝液。例如，該緩衝液可以為酸性緩衝液。例如，該緩衝液可以為中性緩衝液。

【0223】 例如，該緩衝液可選自下組：醋酸鹽-醋酸緩衝液、組胺酸-組胺酸鹽酸緩衝液、枸櫞酸鹽-枸櫞酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液、組胺酸-醋酸緩衝液、三羥甲基胺基甲烷(Tris)-鹽酸鹽緩衝液、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【0224】 例如，該緩衝液可選自下組：醋酸鹽-醋酸、枸櫞酸鹽-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸鹽、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【0225】 例如，該緩衝液可選自下組中的一種或多種：醋酸鈉-醋酸、枸櫞酸鈉-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸以及磷酸-枸櫞酸鈉。例如，該緩衝液可以為組胺酸-醋酸緩衝液。

【0226】 在本揭露中，該緩衝液的濃度可以為約 5-100mM，可選地為約 5-60mM，可選地為約 5-50mM，可選地為約 10-40mM，可選地為約 20±5mM，可選地為約 20±2mM。

【0227】 在本揭露中，該醫藥組成物的 pH 可以為約 5-7。例如，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.5。例如，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.3。例如，該醫藥組成物的 pH 值為約 6±0.1。例如，該醫藥組成物的 pH 值為約 6.5±0.3。例如，該醫藥組成物的 pH 值為約 7±0.3。

【0228】 在本揭露中，該醫藥組成物可包含穩定劑。在本揭露中，該穩定劑可選自下組：氯化鈉、胺基酸、糖醇，或其組合。例如，該胺基酸可選自下組：脯胺酸 (Proline)、精胺酸(Arginine)、甘胺酸(Glycine)、組胺酸(Histidine)、賴胺酸(lysine)、甲硫胺酸(蛋胺酸 Methionine)，或其組合。例如，該糖醇可選自下組：蔗糖(Sucrose)、甘露醇(Mannitol)、海藻糖(Trehalose)、山梨醇(Sorbitol)，或其組合。

【0229】 例如，該穩定劑可選自下組中的一種或多種：蔗糖、海藻糖、山梨醇、甘露醇、脯胺酸/蔗糖、蛋胺酸/海藻糖、甘胺酸/甘露醇、氯化鈉/蔗糖、精胺酸/蔗糖、以及賴胺酸/海藻糖。例如，該醫藥組成物的穩定劑可以為蔗糖。

【0230】 在本揭露中，該醫藥組成物中穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 20 wt.%，可選地穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 10 wt.%，可選地穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 8 wt.%，可選地穩定劑的含量為約 4 ±1 wt.%或 8 ±1 wt.%，可選地穩

定劑的含量為約 4 ±0.5 wt.%、8 ±0.5 wt.%，可選地穩定劑的含量為約 4 wt.%、5 wt.%、7 wt.%或 8 wt.%。例如，該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%，約 0.2wt.%，約 0.3wt.%，約 0.4 wt.%，0.5 wt.%，約 0.6 wt.%，約 0.8 wt.%，約 1wt.%，約 1.5wt.%，約 2wt.%，約 2.5 wt.%，約 3 wt.%，約 3.5wt.%，約 4 wt.%，約 4.5 wt.%，約 5 wt.%，約 5.5 wt.%，約 6 wt.%，約 7 wt.%，約 8 wt.%，。

【0231】在本揭露中，該醫藥組成物可包含表面活性劑。

【0232】在本揭露中，該表面活性劑可選自下組：聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、甘油脂肪酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆，或其組合。在本揭露中，該聚山梨醇酯可選自下組：聚山梨醇酯 20(PS-20，吐溫-20)、聚山梨醇酯 40(PS-40)、聚山梨醇酯 60(PS-60)、聚山梨醇酯 80(PS-80)。例如，該表面活性劑可包括吐溫-20(PS-20)和/或吐溫-80(PS-80)。例如，該表面活性劑的濃度為約 0.001%-0.5%，可選地為約 0.005%-0.1%，可選地為約 0.005%、0.01%、0.03%、0.05%或 0.1%，可選地為約 0.01%或 0.03%。例如，該表面活性劑的濃度為約 0.005%，約 0.01%，0.03%，約 0.05%，約 0.1%。

【0233】在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80。

【0234】在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80。

【0235】在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80。

【0236】在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80。

【0237】 在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【0238】 在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【0239】 在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【0240】 在本揭露中，該醫藥組成物的緩衝體系可以包含 20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【0241】 用途

另一方面，本揭露提供了該藥物組合和/或該醫藥組成物在製備藥物中的用途，該藥物用於預防和/或治療疾病和/或病症。

【0242】 另一方面，本揭露還提供了預防和/或治療疾病和/或病症的方法，該方法可以包括向有需要的受試者施用本揭露所述該藥物組合和/或該醫藥組成物。

【0243】 在本揭露中，該施用可以藉由不同方式進行，例如靜脈內、瘤內、腹膜內、皮下、肌肉內、局部或真皮內施用。

【0244】 另一方面，本揭露所述該藥物組合和/或該醫藥組成物，其可以用於預防和/或治療疾病和/或病症。

【0245】 在本揭露中，該疾病和/或病症可以是 CD73 異常表達介導的疾病和/或病症。

【0246】 在本揭露中，該疾病和/或病症可以包括腫瘤。

【0247】 在本揭露中，該腫瘤可以包括實體瘤和/或血液瘤。

【0248】 在本揭露中，該疾病和/或病症可以包括胰腺癌、乳腺癌和/或特發性肺纖維化(IPF)。例如，該乳腺癌可包括三陰性乳腺癌。

【0249】 另一方面，本揭露還提供了檢測樣品中 CD73 的方法，該方法包括施用該藥物組合和/或該醫藥組成物。

【0250】 在本揭露中，該檢測樣品中 CD73 的方法可以是體外方法。在本揭露中，該檢測樣品中 CD73 的方法可以為非治療目的。在本揭露中，該檢測樣品中 CD73 的方法不是診斷方法。

【0251】 另一方面，本揭露還提供了檢測樣品中 CD73 的試劑或試劑盒，其包含該藥物組合和/或該醫藥組成物。

【0252】 另一方面，本揭露還提供了該藥物組合和/或該醫藥組成物在製備試劑盒中的用途，該試劑盒用於檢測樣品中 CD73 的存在和/或含量。

【0253】 不欲被任何理論所限，下文中的實施例僅僅是為了闡釋本揭露的藥物組合、製備方法和用途等，而不用於限制本揭露發明的範圍。

[實施例]

【0254】 **通用測定方法**

SEC-UPLC：用 ACQUITY UPLC ® Protein BEH SEC 分析柱(4.6mm × 150mm)，藉由 Waters 超高效液相色譜儀(Acquity H Class)，參照《中華人民共和國藥典》(2015 版，三部)0514 通則高效液相色譜法進行測定，以面積歸一法計算純度。

【0255】 CEX-HPLC：用 ProPac™ WCX-10 分析柱(4mm × 250mm)，藉由 Water 高效液相色譜儀(E2695)，參照《中華人民共和國藥典》(2015 版，三部)通則高效液相色譜法進行測定，以面積歸一法計算純度。

【0256】 Tm 值測定(IF，全光譜螢光)：使用 Uncle(Unchained Labs)，在 25℃至 95℃範圍內，以 0.3℃/分鐘加熱，利用全光譜螢光模塊計算出不同處方的溶解溫度 Tm。

【0257】 Tagg 值測定(SLS，靜態光散射)：使用 Uncle 儀器在 25℃至 95℃下，以 0.3℃/分鐘加熱，利用靜態光散射模塊計算出不同處方的抗體分子的起始聚集溫度 Tagg。

【0258】 實施例 1 抗 CD73 雞尾酒抗體中組分 900698 和 900725 的 CD73 酶活抑制實驗

將 900698(重鏈序列如 SEQ ID NO: 10 所示，輕鏈序列如 SEQ ID NO: 20 所示)和 900725(重鏈序列如 SEQ ID NO: 28 所示，輕鏈序列如 SEQ ID NO: 36 所示)用 PBS 稀釋至 30ug/ml，再按照 1:5，1:2.5，1:1，2.5:1，5:1 混合，再 5 倍稀釋 8 個梯度。取對數生長期內表達人 CD73 的細胞(CHOK1-huCD73-3F4，華博生物)懸液，用培養基製備成 4X105/ml 細胞懸液，每孔 100ul(約 40000 個細胞)加入 96 孔 U 型板中，1500rpm×5min 離心，去上清。然後用系列稀釋的抗體重新懸浮細胞，每孔加入 100ul，混勻，37℃孵育 20min。孵育結束後，1500rpm 離心 5min，去上清，200ul/well PBS 洗滌 1 遍，然後用 100ul/well 180uM AMP 重新懸浮，37℃孵育 60min。孵育結束後，1500rpm×5min 離心，取 50ul/well 上清，轉移至 96 孔黑板中，再加入 50ul/well 配製好的 ATP，混勻，37℃反應 15min。最後將 CellTiter-Glo® Substrate 加入 CellTiter-Glo® buffer，混勻並平衡至室溫，然後加入待測孔，100ul/well，室溫反應 10min，全波長檢測。酶活性的百分比按照如下所述進行評估：殘餘 CD73 的活性為：(CHOK1-huCD73-3F4 細胞+Ab+

ATP+AMP)-(ATP+AMP)/(CHOK1-huCD73-3F4 細胞+ATP+AMP)-(ATP+AMP)*100。

【0259】 900698、900725以及不同比例的900698和900725的混合物對細胞膜表達的CD73(CHOK1-huCD73-3F4，華博生物)酶活性抑制的效果見圖1。結果可以看出當抗體濃度在0.1~1ug/ml時，同等濃度條件下900698和900725的混合物對酶活抑制的能力比單獨的900698和900725都要越強(如黑色虛線箭頭所指，酶活抑制曲線的下平臺值越低，則表明抗體對酶活的最大抑制能力越強)，說明900698和900725混合後具有協同抑制效果，而且900698和900725的比例為1:1時的效果看起來最優。

【0260】 實施例2 抗CD73雞尾酒抗體的SPR競爭結合實驗

為了探究900698和900725抗體在結合CD73時是否存在競爭作用，我們進行了SPR競爭結合實驗。首先，利用BIAcore 8k捕獲人CD73抗原蛋白(廠家：ACRO Biosystems，貨號：CD3-H52H7)作為配體，然後將抗體作為分析物。抗體的加入順序按照 900698+900725(先加入 900698，然後再加入 900725)或900725+900698(先加入900725，然後再加入900698)的方式依次進樣，同時採用900698+Buffer，900725+Buffer的方式進行對照。

【0261】 如下表1和圖2所示，無論是先加入900698或900725，都不影響另外一個抗體與CD73抗原的結合，說明抗CD73雞尾酒抗體的兩組分900698和900725在CD73抗原上具有不同的結合表位，能夠同時結合到CD73抗原上。

表 1 不同加樣條件下 900698 與 900725 對人 CD73 蛋白的結合親和力檢測

配體	分析物 1	分析物 2	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
人源 CD73 二聚體蛋白	Buffer	900698	1.56E+05	1.14E-03	7.30E-09
	900725	900698	1.35E+05	1.70E-03	1.26E-08
	Buffer	900725	1.50E+06	4.52E-03	3.01E-09
	900698	900725	1.42E+06	5.91E-03	4.16E-09

【0262】 實施例 3 抗 CD73 雞尾酒抗體在胰腺癌動物模型中的抗腫瘤效果檢測

本實驗利用 NPG 小鼠建立 BxPC-3 胰腺癌動物模型並測試受試抗體的藥效。用於本實驗的人胰腺癌細胞 BxPC-3，以 RPMI-1640 培養基添加 10% FBS 培養於含 5% CO2 的 37℃培養箱。細胞連續培養十代之前，將約含 1×107 BxPC-3 細胞的 PBS 100μL 和等體積 Matrigel 混勻後，藉由皮下注射接種於 36 隻 NPG 小鼠背部右邊靠近腋下，接種體積為 200 μL 左右。接種前用 2 - 5%異氟烷將小鼠麻醉。在接種當天，經尾靜脈注射 $1.0X10^7$ PBMC(100 uL)，當腫瘤生長到平均約 50 - 80 mm3 左右時，36 隻荷瘤小鼠將根據腫瘤體積和體重被隨機分成 6 組，每組 6 隻。分組當天進行給藥，具體給藥方案見下表。其中，900201 為陰性對照抗體，不與 CD73 抗原結合。900201 的重鏈(HC)胺基酸序列如 SEQ ID NO: 37 所示，900201 的輕鏈(LC)胺基酸序列如 SEQ ID NO: 38 所示。Oleclumab 為阿斯利康開發的抗 CD73 單株抗體，目前處於臨床 3 期。Uliledlimab 為天境生物開發的抗 CD73 單株抗體，目前處於臨床 1 期.

【0263】結果如下表 2 和圖 3 所示，和陰性對照組 900201 相比，陽性藥 oleclumab，ulilediimab 以及測試藥品 900698，900725，抗 CD73 雞尾酒抗體均能夠顯著抑制 BxPC-3 胰腺癌的生長，且同等劑量的抗 CD73 雞尾酒抗體的抑制腫瘤效果要優於陽性對照 oleclumab，ulilediimab 以及 900698 和 900725，證明 900698 和 900725 等比例混合而成的抗 CD73 抗體雞尾酒抗體具有很好的協同抗胰腺癌腫瘤效果。

【0264】表 2 胰腺癌模型給藥方案

組別	受試品	動物數(隻)	給藥劑量(mg/kg)	給藥途徑	給藥頻率[a]	給藥次數
G1	900201	6	5	i.p.	BIW	6
G2	oleclumab	6	5	i.p.	BIW	6
G3	ulilediimab	6	5	i.p.	BIW	6
G4	900698	6	5	i.p.	BIW	6
G5	900725	6	5	i.p.	BIW	6
G6	抗 CD73 雞尾酒抗體	6	5	i.p.	BIW	8

【0265】實施例 4 抗 CD73 雞尾酒抗體在三陰性乳腺癌動物模型中的抗腫瘤效果檢測

本實驗利用 NPG 小鼠建立 MDA-MB-231 三陰性乳腺癌動物模型並測試受試抗體的藥效。用於本實驗的人乳腺癌細胞 MDA-MB-231 以 L-15 培養基添加 10% FBS 培養於含無 CO2 的 37℃培養箱。細胞連續培養十代之前，將約含 $5.0X10^6$ MDA-MB-231 細胞混懸於 100 μL PBS 中，和等體積 Matrigel 混勻後，

藉由皮下注射接種於 NPG 人源化小鼠背部右邊靠近腋下，接種體積為 200 μL 左右。接種前用 2 - 5%異氟烷將小鼠麻醉。在接種當天，經尾靜脈注射 $1.0X10^7$ PBMC(100 uL)，當腫瘤生長到平均約 50 - 80 mm^3 左右時，30 隻荷瘤小鼠將根據腫瘤體積和體重被隨機分成 5 組，每組 6 隻。分組當天進行給藥，具體給藥方案見下表。其中，900201 為陰性對照抗體，不與 CD73 抗原結合。Oleclumab 為阿斯利康開發的抗 CD73 單株抗體，目前處於臨床 3 期。

【0266】 結果如下表 3 和圖 4 所示，和陰性對照組 900201 相比，陽性藥 oleclumab 以及測試藥品 900698、900725、抗 CD73 雞尾酒抗體均能夠顯著抑制 MDA-MB-231 三陰性乳腺癌的生長，且同等劑量的抗 CD73 雞尾酒抗體的抑制腫瘤效果要優於陽性對照 oleclumab 以及 900698 和 900725，證明 900698 和 900725 等比例混合而成的抗 CD73 抗體雞尾酒抗體具有很好的協同抗三陰性乳腺癌腫瘤效果。

【0267】 表 3 三陰性乳腺癌模型給藥方案

組別	受試品	動物數(隻)	給藥劑量(mg/kg)	給藥途徑	給藥頻率[a]	給藥次數
G1	900201	6	5	i.p.	BIW	8
G2	oleclumab	6	5	i.p.	BIW	8
G3	900698	6	5	i.p.	BIW	8
G4	900725	6	5	i.p.	BIW	8
G5	抗 CD73 雞尾酒抗體	6	5	i.p.	BIW	8

【0268】 **實施例5抗CD73雞尾酒抗體在特發性肺纖維化(IPF)的動物模型中的治療效果**

特發性肺纖維化(IPF)是一種致命疾病，其特徵是進行性和不可逆性肺纖維化，目前沒有有效的治療方法。大多數患者在症狀發作後3 - 8年內死於進行性呼吸衰竭。儘管 IPF 發病機理知之甚少，但標誌性病理特徵包括：肺部炎症改變、成纖維細胞過度增殖以及細胞外基質(ECM)異常沉積。博來黴素(BLM)誘導的纖維化被廣泛用於特發性肺纖維化的發病機理的研究。

【0269】 博來黴素誘導的 CD73 人源化轉基因小鼠特發性肺纖維化模型實驗具體操作如下：將 CD73 人源化小鼠按照如下表格 4 進行分組，即除了隨機挑選的 3 隻動物直接列入 G1 正常組之外，其它所有組動物全部接受氣管滴注博來黴素進行模型誘導。具體誘導方法為：在第 1 天，動物吸入 2 - 5%異氟烷進行麻醉，基於體重，動物將藉由氣管內的給藥途徑給予博來黴素(2 U/kg，具體給藥體積將依據動物體重進行計算並被記錄)。博來黴素滴注後 3 天，根據動物體重和動物狀態，去除體重下降過大和體重變化輕微的動物，藉由 BioBook 隨機分配功能將 48 隻動物分為餘下 6 個組別，以達到近似的各組均重，減少組間偏差。所有動物將在第 4 天開始給藥，直至實驗結束，具體的給藥方案參見圖 5 和表 4 所示。整個實驗週期，每週三次稱量並記錄動物的體重。小鼠體重結果如圖 6 所示，在整個實驗週期內，除正常組外，動物體重造模後逐漸體重減輕，隨著試驗進程及自我恢復體重逐漸持續性增長，各組間無明顯差異。

【0270】 表 4. 特發性肺纖維化(IPF)小鼠模型分組及給藥方案

組別	測試物	動物	給藥途徑	濃度 mg/mL	給藥濃度		給藥方案
					mg/kg	mL/kg	
1	正常組(不接受博來黴素誘導)	3	i.p.	/	/	10	分組後當天開始，每週兩次
2	模型組(給予 900201 陰性對照抗體)	8	i.p.	5	50	10	分組後當天開始，每週兩次
3	陽性藥尼達尼布組	8	p.o.	5	50	10	分組後當天開始，每天一次
4	900698 單藥抗體組	8	i.p.	5	50	10	分組後當天開始，每週兩次
5	抗 CD73 雞尾酒抗體(900698+900725)-低劑量	8	i.p.	0.5+0.5	5+5	10	分組後當天開始，每週兩次
6	抗 CD73 雞尾酒抗體(900698+900725)-中等劑量	8	i.p.	1.5+1.5	15+15	10	分組後當天開始，每週兩次
7	抗 CD73 雞尾酒抗體(900698+900725)-高劑量	8	i.p.	2.5+2.5	25+25	10	分組後當天開始，每週兩次

【0271】 **5.1 氣道反應性測定：**

在第 21 天，所有動物接受氣道反應性的測定來對肺功能進行檢測。使用 WBP 系統對實驗小鼠進行氣道高反應性測定。首先，小鼠霧化吸入 PBS 溶液，

隨後將連續霧化吸入濃度為 1.5625、3.125、6.25、12.5、25 和 50 mg/mL 的乙醯甲膽鹼(Mch)，測定相應濃度下的增強呼氣間歇值(Penh)，每個濃度下刺激 90 秒，繪製 Penh 相對基線的變化率-Mch 濃度曲線，並計算曲線下面積。

【0272】 結果如圖 7 顯示，與正常動物相比，模型組動物 Penh 曲線下面積(AUC)明顯升高。與模型動物組比較，受試物中高劑量組有改善趨勢，且高劑量組有顯著性差異(P=0.024 Kruskal-Wallis Test)。而陽性對照組尼達尼布則沒有觀察到改善，證明抗 CD73 雞尾酒抗體在改善特發性肺纖維化肺功能方面要優於陽性對照尼達尼布。

【0273】 **5.2 肺泡灌洗液中炎性細胞數量的測定**

肺功能檢測完成後，使用舒泰(腹腔注射，25 - 50 mg/kg 舒泰，5-10 mg/kg 甲苯噻嗪)對動物麻醉後進行氣管插管，用 0.4 mL 的 PBS(包含 1%FBS)對肺進行第一次灌洗。另各取 0.4 mL 的 PBS(包含 1%FBS)對肺進行第二次和第三次灌洗。混懸取 100 uL 計數肺泡灌洗液中的細胞總數。4℃下 300g 離心肺泡灌洗液 5 分鐘，將離心後獲得的細胞團重新懸浮用以塗片製備，使用 Wright-Giemsa 染色液染色，從而區分出嗜酸細胞，中性白細胞，巨噬細胞和淋巴細胞。在光學顯微鏡下計數。實驗數據表示成均值±標準誤(mean ± S.E.M)。採用 SPSS 或 Graphpad Prism 分析數據。所採用的具體分析方法會在圖例和表下註釋裡說明。$P < 0.05$ 認為具有統計學差異。

【0274】 肺灌洗液細胞計數結果顯示，模型組動物相對正常組肺泡灌洗液中炎症相關總細胞數、淋巴細胞數百分比都有顯著性攀升；給予陽性藥以及不同濃度的抗 CD73 雞尾酒抗體受試物後，炎症相關總細胞數和淋巴細胞數水平顯著性降低，說明抗 CD73 雞尾酒抗體可以顯著改善特發性肺纖維化疾病的炎症程度。

【0275】 **5.3 病理纖維化程度評分：**

灌洗後，藉由脫頸椎安樂死動物。收集左肺，中性福爾馬林固定並包埋在蠟塊中，橫切，分別在上、中和下段取切片，共計 3 張/肺葉，包埋在一個蠟塊中，Masson 染色，用於病理纖維化程度評分。評分標準參考下表 5 所示。

【0276】 評分結果如圖 9 和圖 10。與正常組動物相比，模型組動物經博來黴素誘導後，呈現顯著性肺纖維化變化($P<0.001$)，說明博來黴素肺纖維化模型造模成功。陽性藥尼達尼布組以及抗 CD73 雞尾酒抗體給藥組對病理評分均有改善。使用 Kruskal-Wallis test 方法檢驗，中等劑量的抗 CD73 雞尾酒抗體給藥組與模型組相比具有顯著性差異。說明抗 CD73 雞尾酒抗體可以有效改善特發性肺纖維化的病理評分。

【0277】 表 5. 病理纖維化評分標準

評分	病理纖維化評分標準
1	正常
3	最小的纖維化增厚
5	中度纖維化增厚
7	纖維化伴隨肺組織損傷(粗束)
8	纖維面積大，呈現“蜂窩狀”

【0278】 **實施例 6 不同緩衝體系比較**

用 WaterSep 中空纖維(Discover 12)將抗體置換至含 10mM 各篩選緩衝液(如下表 6 所示)，並用各自緩衝液調整抗體濃度至約 5mg/mL，除菌過濾後備用。

【0279】 新製備樣品，藉由 Tm 和 Tagg 評估各緩衝液的穩定性，結果如表 6 和表 7 所示。同時，將新製備樣品置於各加壓條件下，包括：高溫試驗(40℃±

2℃，放置三週)，反復凍融(5 個循環，≤-70℃/5℃±3℃)。分別藉由外觀、純度等檢測項目，評估其穩定性，結果如表 8 和表 9 所示。

【0280】表 6　900698 抗體不同緩衝液 Tm、Tagg 結果匯總

緩衝液		Tm	Tagg
種類	pH	(℃)	(℃)
醋酸鈉-醋酸	6	71.9	80.4
枸櫞酸鈉-枸櫞酸	6	70.3	75.7
組胺酸-組胺酸鹽酸	6.5	70.6	76.4
磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉	6	72.2	80.1
Tris-鹽酸鹽	7	72.9	79.5
組胺酸-醋酸	6	69.9	77.0
磷酸-枸櫞酸鈉	6	71.3	77.4

【0281】表 7　900725 抗體不同緩衝液 Tm、Tagg 結果匯總

緩衝液		Tm	Tagg
種類	pH	(℃)	(℃)
醋酸鈉-醋酸	6	71.8	80.4
枸櫞酸鈉-枸櫞酸	6	70.6	77.1
組胺酸-組胺酸鹽酸	6.5	71.3	77.0
磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉	6	67.9	76.2
Tris-鹽酸鹽	7	71.7	78.2
組胺酸-醋酸	6	70.8	76.7
磷酸-枸櫞酸鈉	6	70.7	77.5

表 8 900698 抗體各壓力條件下，不同緩衝體系外觀及純度結果匯總

緩衝液		凍融		高溫	
種類	pH	外觀	SEC 純度	外觀	SEC 純度
醋酸鈉-醋酸	6	澄清	98.8%	澄清	96.6%
枸櫞酸鈉-枸櫞酸	6	澄清	99.0%	澄清	96.2%
組胺酸-組胺酸鹽酸	6.5	澄清	98.9%	澄清	97.0%
磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉	6	澄清	99.0%	澄清	96.0%
Tris-鹽酸鹽	7	澄清	98.8%	澄清	96.6%
組胺酸-醋酸	6	澄清	99.0%	澄清	97.0%
磷酸-枸櫞酸鈉	6	澄清	99.0%	澄清	96.2%

表 9 900725 抗體各壓力條件下，不同緩衝體系外觀及純度結果匯總

緩衝液		凍融		高溫	
種類	pH	外觀	SEC 純度	外觀	SEC 純度
醋酸鈉-醋酸	6	澄清	98.5%	澄清	96.1%
枸櫞酸鈉-枸櫞酸	6	澄清	98.5%	澄清	96.0%
組胺酸-組胺酸鹽酸	6.5	澄清	98.4%	澄清	96.5%
磷酸二氫鈉-磷酸氫二鈉	6	澄清	98.6%	澄清	95.9%
Tris-鹽酸鹽	7	澄清	98.4%	澄清	96.2%
組胺酸-醋酸	6	澄清	98.5%	澄清	96.5%
磷酸-枸櫞酸鈉	6	澄清	98.5%	澄清	95.9%

【0282】 從表 6 和表 7 中可以看出，各緩衝體系的 Tm 和 Tagg 差異不大。從表 8 和表 9 中可以看出，在凍融壓力條件下，在純度方面各組無明顯差異；在高溫壓力條件下，各緩衝體系組在外觀和純度方面，均無明顯差異。

【0283】 後續將選用組胺酸-醋酸(pH6)作為緩衝液，進行其它輔料篩選。

【0284】 **實施例 7 不同穩定劑穩定性比較**

用 WaterSep 中空纖維(Discover 12)將抗體置換至組胺酸-醋酸(pH6)緩衝體系中，分別加入各穩定劑的高濃母液，配製各穩定劑篩選組(如表 10 所示)，調節抗體濃度至約 30mg/mL，除菌過濾後備用。

【0285】 將新製備樣品置於各加壓條件下，包括：高溫試驗(40℃±2℃，放置三週)，反復凍融(5 個循環，≤-70℃/5℃±3℃)。分別藉由外觀和純度等檢測項目，評估其穩定性，部分檢測結果見下表 10 和表 11。

【0286】 表 10 900698 抗體各壓力條件下，不同穩定劑體系下外觀及純度結果匯總

樣品		凍融		高溫		
種類	含量	外觀	SEC 純度	外觀	SEC 純度	CEX 主峰
蔗糖	8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.2%	55.9%
海藻糖	8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.4%	55.1%
山梨醇	4 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.4%	55.5%
甘露醇	4 wt.%	澄清	97.1%	澄清	97.2%	56.5%
脯胺酸/蔗糖	1.5 wt.%/5 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.4%	55.9%
蛋胺酸/海藻糖	0.15 wt.%/8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.3%	56.7%
甘胺酸/甘露醇	1 wt.%/4 wt.%	澄清	98.5%	澄清	97.3%	55.4%

氯化鈉/蔗糖	0.6 wt.%/5 wt.%	澄清	98.4%	澄清	96.6%	56.7%
精胺酸/蔗糖	1.5 wt.%/5 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.2%	56.3%
賴胺酸/海藻糖	0.5 wt.%/7 wt.%	澄清	98.3%	澄清	96.7%	52.8%

【0287】表 11 900725 抗體各壓力條件下，不同穩定劑體系下外觀及純度結果匯總

樣品		凍融		高溫		
種類	含量	外觀	SEC 純度	外觀	SEC 純度	CEX 主峰
蔗糖	8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.2%	57.6%
海藻糖	8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.0%	57.5%
山梨醇	4 wt.%	澄清	98.6%	澄清	97.0%	57.5%
甘露醇	4 wt.%	澄清	96.8%	澄清	97.0%	57.7%
脯胺酸/蔗糖	1.5 wt.%/5 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.1%	57.6%
蛋胺酸/海藻糖	0.15 wt.%/8 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.3%	58.1%
甘胺酸/甘露醇	1 wt.%/4 wt.%	澄清	98.4%	澄清	97.0%	56.4%
氯化鈉/蔗糖	0.6 wt.%/5 wt.%	澄清	98.2%	澄清	96.6%	57.7%
精胺酸/蔗糖	1.5 wt.%/5 wt.%	澄清	98.3%	澄清	97.2%	58.1%
賴胺酸/海藻糖	0.5 wt.%/7 wt.%	澄清	98.3%	澄清	96.6%	56.9%

【0289】從表 10 和表 11 中可以看出，在凍融壓力下，除了甘露醇組 SEC 純度略低於其它組外，其它各組均無明顯差異；高溫壓力下，氯化鈉-蔗糖組和賴胺酸-海藻糖組 SEC 純度略低於其它組外，其他各組間無明顯差異。

【0290】後續將選用蔗糖作為穩定劑，開展表面活性劑篩選實驗。

【0291】 **實施例 8 表面活性劑篩選**

用 WaterSep 中空纖維(Discover 12)將抗 CD73 雞尾酒抗體置換至組胺酸-醋酸(pH6)8 wt.%蔗糖緩衝體系中，分別加入各表面活性劑的高濃母液，配製各表面活性劑篩選組(如表 12 所示)，調節抗體濃度至約 30mg/mL，除菌過濾後備用。

【0292】 將新製備樣品置於各震盪加壓條件下，室溫震盪 3 天(200rpm)，藉由外觀與不溶性微粒數量評價表面活性劑吐溫-20(PS-20)和吐溫-80(PS-80)的保護效果，部分檢測結果見下表 12。

【0293】 表 12 震盪壓力條件下，不同表面活性劑的微粒數目匯總

處方信息			震盪		
基礎處方	表面活性劑		外觀	≥10μm (個/mL)	≥25μm (個/mL)
	種類	濃度			
組胺酸-醋酸，含 8 wt.%蔗糖，抗體 30mg/ml	無	/	乳光+++	230	40
	PS-20	0.005%	澄清	60	10
		0.01%	澄清	20	0
		0.03%	乳光++	0	0
		0.05%	乳光++	380	0
		0.1%	乳光++	110	0
	PS-80	0.005%	澄清	50	0
		0.01%	澄清	0	0
		0.03%	乳光++	260	40
		0.05%	乳光++	280	10
		0.1%	乳光+	80	0

【0294】 從表 12 中可以看出，在震盪壓力下，與未添加表面活性劑組相比，PS-20 和 PS-80 的加入，均能顯著抑制震盪引起的不溶性微粒數增加。外觀“+”表示乳光現象等級，“+++”為嚴重，“++”為較嚴重，“+”為輕微 從外觀來看，PS-20 和 PS-80 的加入，均能改善樣品乳光現象嚴重程度，但 PS-20 和 PS-80 濃度超過 0.05%之後改善效果變差。

【0295】 實施例 9 不同緩衝體系抗 CD73 雞尾酒抗體製劑製備

從表 6-表 12 中，可以看出各組分實驗結果除個別稍差以外，其他組間無明顯差異。

【0296】 綜上，後續將選用幾組緩衝體系進行加壓、加速和長期穩定性考察，緩衝體系如下：

1) 20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80，pH6±0.5

2) 20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80，pH6±0.5

3) 20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80，pH6±0.5

4) 20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80，pH6±0.5

【0297】 先用 Merk 公司 30KD 超濾膜包(PLCTK)將抗 CD73 雞尾酒抗體置換至各緩衝體系中，調節抗體濃度至約 30±3mg/mL，除菌過濾後無菌分裝到 1.5mlEP 管中，每種體系製劑各時間點一支，每支 1ml。

【0298】 實施例 10 抗 CD73 雞尾酒抗體製劑的穩定性

實施例 10 考察實施例 9 製備的幾組緩衝體系抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑的穩定性，穩定性考察為加壓、加速和長期穩定性考察，具體如下：

【0299】 **10.1** 加壓條件穩定性試驗

加壓條件包括：高溫 3 週(40℃±2℃)、室溫震盪 3 天(60rmp)、反復凍融(5 個循環，≤-70℃/5℃±3℃凍融)等。

【0300】 按照實施例 9 製備的幾組抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑樣品，置於各壓力條件下儲存(如表 13 所示)，在設定時間點或處理次數後取樣送檢，藉由外觀、不溶性微粒數和純度等評價其穩定性，部分檢測結果見下表 13。

表 13 抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑在各加壓條件下的穩定性數據匯總

樣品	加壓條件	外觀	不溶性微粒		純度		
			≥10μm (個/mL)	≥25μm (個/mL)	SEC 純度	CEX 主峰 38	CEX 主峰 39
緩衝體系 1	T0 對照	澄清	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	室溫震盪 3 天	澄清	260	40	97.7%	26.1%	40.6%
	高溫 3 週	澄清	110	65	96.4%	21.0%	30.5%
	凍融 5 次循環	澄清	/	/	97.8%	24.0%	37.4%
緩衝體系 2	T0 對照	澄清	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	室溫震盪 3 天	澄清	60	0	97.6%	28.2%	37.3%
	高溫 3 週	澄清	30	20	95.6%	20.7%	26.2%
	凍融 5 次循環	澄清	/	/	97.5%	26.9%	36.7%
緩衝體系 3	T0 對照	澄清	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	室溫震盪 3 天	澄清	111	0	97.5%	25.6%	41.5%
	高溫 3 週	澄清	25	5	96.0%	19.0%	28.4%
	凍融 5 次循環	澄清	/	/	97.7%	25.2%	40.5%
緩衝體系 4	T0 對照	澄清	50	20	97.3%	26.5%	33.9%

	室溫震盪 3 天	澄清	30	0	97.1%	28.3%	35.5%
	高溫 3 週	澄清	45	10	95.8%	21.3%	25.4%
	凍融 5 次循環	澄清	/	/	97.5%	26.4%	33.7%

備註：T0 對照為製劑製備完成時的對照。

【0301】 從表 13 中可以看出，各壓力條件對產品質量的影響項目和程度表現各異。震盪及高溫壓力主要引起不溶性微粒中大顆粒數量的增加，純度上略有下降，但遠高於質量標準。總之，這幾組緩衝體系的醫藥組成物穩定性很高，能有效保護主藥成分抗 CD73 雞尾酒抗體，從而有效抵抗各加壓條件的破壞作用。

【0302】 **10.2 加速穩定性試驗**

按照實施例 9 製備的幾組緩衝體系抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑樣品，置於加速條件下儲存(25℃±2℃)，在設定時間點取樣送檢，藉由不溶性微粒和純度等評價其穩定性，部分檢測結果見下表 14。

【0303】 表 14 抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑在加速條件下的穩定性數據匯總

樣品名稱	條件	不溶性微粒		純度		
		≥10μm (個/mL)	≥25μm (個/mL)	SEC 純度	CEX 主峰(38)	CEX 主峰(39)
緩衝體系 1	T0 對照	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	3 週	20	10	97.6%	25.3%	39.0%
	二個月	160	10	97.3%	22.8%	33.9%

	三個月	0	0	96.8%	22.1%	32.2%
緩衝體系 2	T0 對照	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	3 週	25	15	97.2%	25.5%	34.4%
	二個月	60	0	96.7%	24.3%	31.5%
	三個月	0	0	95.8%	23.4%	29.8%
緩衝體系 3	T0 對照	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	3 週	111	0	97.4%	23.3%	37.2%
	二個月	25	5	97.1%	22.2%	33.7%
	三個月	0	0	96.2%	21.1%	31.3%
緩衝體系 4	T0 對照	50	20	97.3%	26.5%	33.9%
	3 週	40	15	97.2%	27.5%	34.6%
	二個月	220	0	96.9%	25.0%	30.8%
	三個月	0	0	95.9%	24.1%	29.2%

備註：T0 對照為製劑製備完成時的對照。

【0304】 從表 14 中可以看出，加速條件會引起藥物製劑質量發生一定程度的下降。幾組緩衝體系中 20HA6Arg1.5Suc5ps0.03 表現稍差，與 T0 樣品相比，加速 3 個月樣品，SEC 分子篩純度下降約 1.4%，CEX 主峰(38)含量下降約 4.4%，CEX 主峰(39)含量下降約 9.6%，但仍滿足質量標準。總之，這幾組緩衝體系的醫藥組成物的穩定性很高，在 25℃加速條件下，至少能穩定保存 3 個月以上。

【0305】 **10.3 長期穩定性試驗**

按照實施例 9 製備的幾組緩衝體系抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑樣品，置於長期冷藏條件下儲存(5℃±3℃)，在設定時間點取樣送檢，藉由不溶性微粒、純度等評價其穩定性，部分檢測結果見下表 15 所示。

【0306】 表 15 抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑在長期冷藏條件下的穩定性數據匯總

樣品名稱	條件	不溶性微粒		純度		
		≥10μm (個/mL)	≥25μm (個/mL)	SEC 純度	CEX 主峰(38)	CEX 主峰(39)
緩衝體系 1	T0 對照	140	30	97.8%	25.3%	39.5%
	三個月	0	0	97.3%	24.4%	37.3%
緩衝體系 2	T0 對照	90	10	97.3%	27.1%	37.1%
	三個月	10	0	96.9%	25.9%	34.5%
緩衝體系 3	T0 對照	60	10	97.6%	25.5%	40.9%
	三個月	10	0	97.2%	23.9%	37.8%
緩衝體系 4	T0 對照	50	20	97.3%	26.5%	33.9%
	三個月	40	10	97.0%	26.8%	33.6%

備註：T0 對照為製劑製備完成時的對照。

【0307】 從表 15 中可以看出，長期冷藏條件下(5℃±3℃)，這幾組緩衝體系藥物製劑穩定性很好，三個月樣品在不溶性微粒無明顯變化，純度上略有下降，但遠高於質量標準。總之，這幾組緩衝體系醫藥組成物的穩定性很高，可以在長期冷藏條件下穩定保存。

【0308】 綜上可以看出，實施例 9 製備的幾組緩衝體系抗 CD73 雞尾酒抗體藥物製劑具有很好的穩定性，抗 CD73 雞尾酒抗體在各壓力條件(高溫、反復凍融和震盪)下保持較好的穩定性，在加速條件(25℃±2℃)下至少能穩定儲存三個月以上，同時在長期冷藏條件下，表現出很高的穩定性，可以穩定儲存。

【符號說明】無

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="99922中文序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-31">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112121274</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-06-07</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>0211-PA-021TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>CN2022106393314</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-08</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">大陸商上海華奧泰生物藥業股份有限公司
</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>SHANGHAI HUAOTA BIOPHARMACEUTICAL CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">徐, 錦根</InventorName>
 <InventorNameLatin>XU, JINGEN</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">CD73抗體雞尾酒療法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>38</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698 HCDR3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698 HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ARAIYYYGSSYNYYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q78">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 HCDR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q79">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>ISSGGGYI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q80">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 HCDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSKYA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q82">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900698 H-FR1</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900698 H-FR1</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q83">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q84">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 H-FR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 H-FR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q85">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSWIRQAPGKGLEWVAE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>38</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q86">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 H-FR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 H-FR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q87">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698/900725 H-FR4</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698/900725 H-
FR4</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698 VH</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698 VH</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q91">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSKYAMSWIRQAPGKGLEWVAEISSGGGYINYAD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIYYYGSSYNYYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequenc
```

```
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>329</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q92">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698/900725 heavy chain constant
region</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698/900725重鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..329</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q93">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
```

TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698 heavy chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q95">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSKYAMSWIRQAPGKGLEWVAEISSGGGYINYAD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAIYYYGSSYNYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS

TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q96">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698 LCDR3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698 LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYSSYPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 LCDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QDVGTA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 L-FR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 L-FR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 L-FR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 L-FR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>EAWYQQKPGKAPKLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900698 L-FR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900698 L-FR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900698/900725 L-FR4</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900698/900725 L-
FR4</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q107">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900698 VL</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900698 VL</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVGTAEAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900698/900725 light chain constant
region</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900698/900725輕鏈恆定區
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q112">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900698 light chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900698輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q113">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVGTAEAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 HCDR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 HCDR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q115">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARYYGSDYEWYFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q116">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900725 HCDR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900725 HCDR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q117">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IHPNSGST</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="23">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier id="q118">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900725 HCDR1</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900725 HCDR1</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q119">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYTFTSYW</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 H-FR1</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>900725 H-FR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 H-FR2</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 H-FR2</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q123">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IHWVRQAPGQGLEWIGM</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>38</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q124">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 H-FR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 H-FR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..38</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q125">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YYNEKFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q126">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 VH</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 VH</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q127">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTYYNE
KFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYYGSDYEWYFDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q128">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900725 heavy chain</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900725重鏈</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKLSCKASGYTFTSYWIHWVRQAPGQGLEWIGMIHPNSGSTYYNE
KFKGRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARYYGSDYEWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q130">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900725 LCDR3</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900725 LCDR3</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q131">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>LQHWNYPYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q132">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 LCDR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 LCDR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q133">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QNVRTA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>26</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q134">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 L-FR1</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 L-FR1</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..26</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q135">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKAS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="33">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>900725 L-FR2</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>900725 L-FR2</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q137">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VVWYQQKPGKAPKALIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q138">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 L-FR3</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 L-FR3</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q139">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NRHTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q140">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>900725 VL</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>900725 VL</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q141">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQNVRTAVVWYQQKPGKAPKALIYLASNRHTGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCLQHWNYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900725 light chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900725輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSMSASVGDRVTITCKASQNVRTAVVWYQQKPGKAPKALIYLASNRHTGVPDRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFCLQHWNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900201 heavy chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900201重鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKTSGYTFTNYGMNWVKQAPGKGLKWVGWINTYTGEPKYAD
DFKGRFAFSVETSASTAYLQINNLKNEDTATYFCARGIYDGYHWYFDVWGAGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_se
quence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="38">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>900201 light chain</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>900201輕鏈</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSIGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKITRVEAEDLGVYFCSQSTHVPFTFGSGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合，其包含特異性結合 CD73 的第一抗原結合蛋白，以及特異性結合 CD73 的第二抗原結合蛋白，該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白具有不同的 CD73 抗原結合表位。

【請求項2】 如請求項 1 所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白和該第二抗原結合蛋白以非競爭方式與 CD73 蛋白結合。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白以混合物形式存在。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 HCDR3，該 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 1 所示的胺基酸序列。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 HCDR2，該 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示的胺基酸序列。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 HCDR1，該 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 3 所示的胺基酸序列。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 8 所示的胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈恆定區。

【請求項10】 如請求項 9 所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區源自 IgG

重鏈恆定區。

【請求項11】如請求項 9 或 10 所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。

【請求項12】如請求項 9 至 11 中任一項所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體重鏈，該抗體重鏈包含 SEQ ID NO: 10 所示的胺基酸序列。

【請求項14】如請求項 1 至 13 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【請求項15】如請求項 1 至 14 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 11 所示的胺基酸序列。

【請求項16】如請求項 1 至 15 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 12(WAS)所示的胺基酸序列。

【請求項17】如請求項 1 至 16 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 13 所示的胺基酸序列。

【請求項18】如請求項 1 至 17 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 18 所示的胺基酸序列。

【請求項19】如請求項 1 至 18 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈恆定區。

【請求項20】如請求項 19 所述的藥物組合，其中該抗體輕鏈恆定區源自人

Igκ 恆定區。

【請求項21】 如請求項 19 或 20 所述的藥物組合，其中該抗體輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【請求項22】 如請求項 1 至 21 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈包含 SEQ ID NO: 20 所示的胺基酸序列。

【請求項23】 如請求項 1 至 22 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈可變區 VH 中的至少一個 CDR，該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列。

【請求項24】 如請求項 1 至 23 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 HCDR3，該 HCDR3 包含 SEQ ID NO: 21 所示的胺基酸序列。

【請求項25】 如請求項 1 至 24 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 HCDR2，該 HCDR2 包含 SEQ ID NO: 22 所示的胺基酸序列。

【請求項26】 如請求項 1 至 25 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 HCDR1，該 HCDR1 包含 SEQ ID NO: 23 所示的胺基酸序列。

【請求項27】 如請求項 1 至 26 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 VH，且該 VH 包含 SEQ ID NO: 27 所示的胺基酸序列。

【請求項28】 如請求項 1 至 27 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈恆定區。

【請求項29】 如請求項 28 所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區源自 IgG 重鏈恆定區。

【請求項30】 如請求項 28 或 29 所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區源自人 IgG 重鏈恆定區。

【請求項31】 如請求項 28 至 30 中任一項所述的藥物組合，其中該抗體重鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 9 所示的胺基酸序列。

【請求項32】 如請求項 1 至 31 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含抗體重鏈，該抗體重鏈包含 SEQ ID NO: 28 所示的胺基酸序列。

【請求項33】 如請求項 1 至 32 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含抗體輕鏈可變區 VL 中的至少一個 CDR，該 VL 包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【請求項34】 如請求項 1 至 33 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 LCDR3，該 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 29 所示的胺基酸序列。

【請求項35】 如請求項 1 至 34 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 LCDR2，該 LCDR2 包含 SEQ ID NO: 30(LAS)所示的胺基酸序列。

【請求項36】 如請求項 1 至 35 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 LCDR1，該 LCDR1 包含 SEQ ID NO: 31 所示的胺基酸序列。

【請求項37】 如請求項 1 至 36 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含 VL，該 VL 包含 SEQ ID NO: 35 所示的胺基酸序列。

【請求項38】 如請求項 1 至 37 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原結合蛋白包含抗體輕鏈恆定區。

【請求項39】 如請求項 38 所述的藥物組合，其中該抗體輕鏈恆定區源自人 Igκ 恆定區。

【請求項40】 如請求項 38 或 39 所述的藥物組合，其中該抗體輕鏈恆定區包含 SEQ ID NO: 19 所示的胺基酸序列。

【請求項41】 如請求項 1 至 40 中任一項所述的藥物組合，其中該第二抗原

結合蛋白包含抗體輕鏈，該抗體輕鏈包含 SEQ ID NO: 36 所示的胺基酸序列。

【請求項42】 如請求項 1 至 41 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:5~5:1。

【請求項43】 如請求項 1 至 42 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:5。

【請求項44】 如請求項 1 至 42 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:2.5。

【請求項45】 如請求項 1 至 42 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 1:1。

【請求項46】 如請求項 1 至 42 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 2.5:1。

【請求項47】 如請求項 1 至 42 中任一項所述的藥物組合，其中該第一抗原結合蛋白與該第二抗原結合蛋白的質量比為約 5:1。

【請求項48】 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 47 中任一項所述的藥物組合，以及視需要地一種或多種藥學上可接受的載劑。

【請求項49】 如請求項 48 所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為約 3-300mg/mL。

【請求項50】 如請求項 48 或 49 所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為約 3-150mg/mL。

【請求項51】 如請求項 48 至 50 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為約 5-100mg/mL。

【請求項52】 如請求項 48 至 51 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥物組

合的濃度為約 10-100mg/mL。

【請求項53】 如請求項 48 至 52 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為約 10-50mg/mL。

【請求項54】 如請求項 48 至 53 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為 30 ±5mg/mL。

【請求項55】 如請求項 48 至 54 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥物組合的濃度為 30 ±3mg/mL。

【請求項56】 如請求項 48 至 55 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥學上可接受的載劑包含緩衝液。

【請求項57】 如請求項 56 所述的醫藥組成物，其中該緩衝液包含酸性緩衝液。

【請求項58】 如請求項 56 或 57 所述的醫藥組成物，其中該緩衝液包含中性緩衝液。

【請求項59】 如請求項 56 至 58 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液選自下組：醋酸鹽-醋酸緩衝液、組胺酸-組胺酸鹽酸緩衝液、枸櫞酸鹽-枸櫞酸緩衝液、磷酸鹽緩衝液、組胺酸-醋酸緩衝液、三羥甲基胺基甲烷(Tris)-鹽酸鹽緩衝液、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【請求項60】 如請求項 56 至 59 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液選自下組：醋酸鹽-醋酸、枸櫞酸鹽-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸鹽、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸、磷酸-枸櫞酸鹽，或其組合。

【請求項61】 如請求項 56 至 60 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液選自下組：醋酸鈉-醋酸、枸櫞酸鈉-枸櫞酸、組胺酸-組胺酸鹽酸、磷酸二氫鈉-

磷酸氫二鈉、Tris-鹽酸鹽、組胺酸-醋酸以及磷酸-枸櫞酸鈉。

【請求項62】 如請求項 56 至 61 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為約 5-100mM。

【請求項63】 如請求項 56 至 62 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為約 5-60mM。

【請求項64】 如請求項 56 至 63 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為約 5-50mM。

【請求項65】 如請求項 56 至 64 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為約 10-40mM。

【請求項66】 如請求項 56 至 65 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為 20±5mM。

【請求項67】 如請求項 56 至 66 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝液的濃度為 20±2mM。

【請求項68】 如請求項 48 至 67 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約 5-7。

【請求項69】 如請求項 48 至 68 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約 6±0.5。

【請求項70】 如請求項 48 至 69 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約 6±0.3。

【請求項71】 如請求項 48 至 70 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約 6±0.1。

【請求項72】 如請求項 48 至 68 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約

6.5±0.3。

【請求項73】 如請求項 48 至 68 中任一項所述的醫藥組成物，其 pH 值為約 7±0.3。

【請求項74】 如請求項 48 至 73 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥學上可接受的載劑包含穩定劑。

【請求項75】 如請求項 74 所述的醫藥組成物，其中該穩定劑選自下組：氯化鈉、胺基酸、糖醇，或其組合。

【請求項76】 如請求項 75 所述的醫藥組成物，其中該胺基酸選自下組：脯胺酸 (Proline)、精胺酸(Arginine)、甘胺酸(Glycine)、組胺酸(Histidine)、賴胺酸(lysine)、甲硫胺酸(蛋胺酸 Methionine)，或其組合。

【請求項77】 如請求項 75 或 76 所述的醫藥組成物，其中該糖醇選自下組：蔗糖(Sucrose)、甘露醇(Mannitol)、海藻糖(Trehalose)、山梨醇(Sorbitol)，或其組合。

【請求項78】 如請求項 74 至 77 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑選自下組：蔗糖、海藻糖、山梨醇、甘露醇、脯胺酸/蔗糖、蛋胺酸/海藻糖、甘胺酸/甘露醇、氯化鈉/蔗糖、精胺酸/蔗糖、以及賴胺酸/海藻糖。

【請求項79】 如請求項 74 至 78 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 20 wt.%。

【請求項80】 如請求項 74 至 79 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 10 wt.%。

【請求項81】 如請求項 74 至 80 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 0.15 wt.%- 8 wt.%。

【請求項82】 如請求項 74 至 81 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 4 ±1 wt.%或 8 ±1 wt.%。

【請求項83】 如請求項 74 至 82 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 4 ±0.5 wt.%或 8 ±0.5 wt.%。

【請求項84】 如請求項 74 至 81 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 4 wt.%、5 wt.%、7 wt.%或 8 wt.%。

【請求項85】 如請求項 74 至 84 中任一項所述的醫藥組成物，其中該穩定劑的含量為約 8 wt.%。

【請求項86】 如請求項 48 至 85 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥學上可接受的載劑包含表面活性劑。

【請求項87】 如請求項 86 所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑選自下組：聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油、甘油脂肪酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆，或其組合。

【請求項88】 如請求項 87 所述的醫藥組成物，其中該聚山梨醇酯選自下組：聚山梨醇酯 20(PS-20，吐溫-20)、聚山梨醇酯 40(PS-40)、聚山梨醇酯 60(PS-60)、聚山梨醇酯 80(PS-80)。

【請求項89】 如請求項 86 至 88 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑選自下組：PS-20(吐溫-20)和 PS-80(吐溫-80)。

【請求項90】 如請求項 86 至 89 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為約 0.001%-0.5%。

【請求項91】 如請求項 86 至 90 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為約 0.005%-0.1%。

【請求項92】 如請求項 86 至 91 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為約 0.005%、0.01%、0.03%、0.05%或 0.1%。

【請求項93】 如請求項 86 至 92 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為約 0.01%。

【請求項94】 如請求項 86 至 92 中任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為約 0.03%。

【請求項95】 如請求項 48 至 94 中任一項所述的醫藥組成物，其中該藥學上可接受的載劑選自下組：

(1)20mM 組胺酸醋酸，8 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80；

(2)20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80；

(3)20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.03 wt.%吐溫-80；

(4)20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.03 wt.%吐溫-80；

(5)20mM 組胺酸-醋酸，8 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80；

(6)20mM 醋酸鈉-醋酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80；

(7)20mM 組胺酸-醋酸，1.5 wt.%脯胺酸，5 wt.%蔗糖，0.01 wt.%吐溫-80；

(8)20mM 醋酸鈉-醋酸，0.15 wt.%蛋胺酸，8 wt.%海藻糖，0.01 wt.%吐溫-80。

【請求項96】 一種如請求項 1 至 47 中任一項所述的藥物組合和/或如請求項 48 至 95 中任一項所述的醫藥組成物在製備藥物中的用途，該藥物用於預防和/或治療疾病和/或病症。

【請求項97】 如請求項 96 所述的用途，其中該疾病和/或病症包括 CD73 介導的疾病和/或病症。

【請求項98】 如請求項 96 或 97 所述的用途，其中該疾病和/或病症包括腫

瘤。

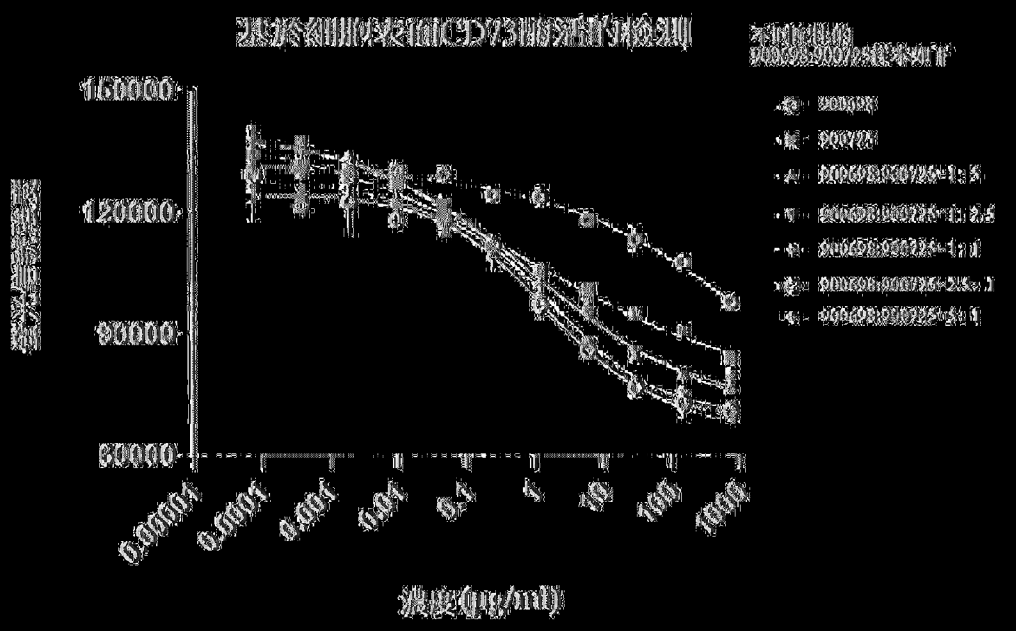
【請求項99】 如請求項 98 所述的用途，其中該腫瘤包括實體瘤和/或血液瘤。

【請求項100】 如請求項 96 至 99 中任一項所述的用途，其中該疾病和/或病症選自下組：胰腺癌、乳腺癌和特發性肺纖維化(IPF)。

【請求項101】 如請求項 100 所述的用途，其中該乳腺癌包括三陰性乳腺癌。

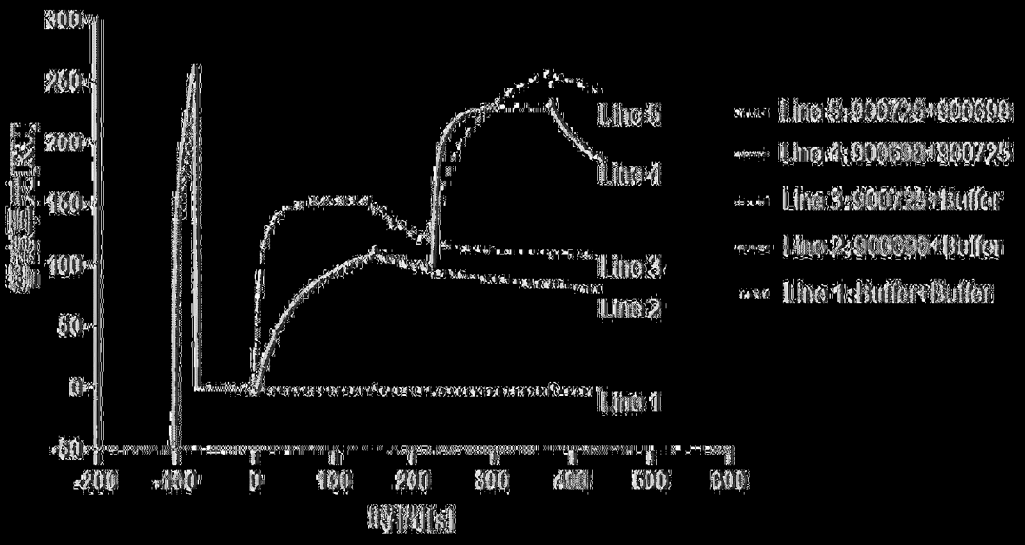
【請求項102】 一種如請求項 1 至 47 中任一項所述的藥物組合和/或如請求項 48 至 95 中任一項所述的醫藥組成物在製備檢測試劑盒中的用途，該試劑盒用於檢測 CD73 蛋白的存在和/或含量。

【发明附图】

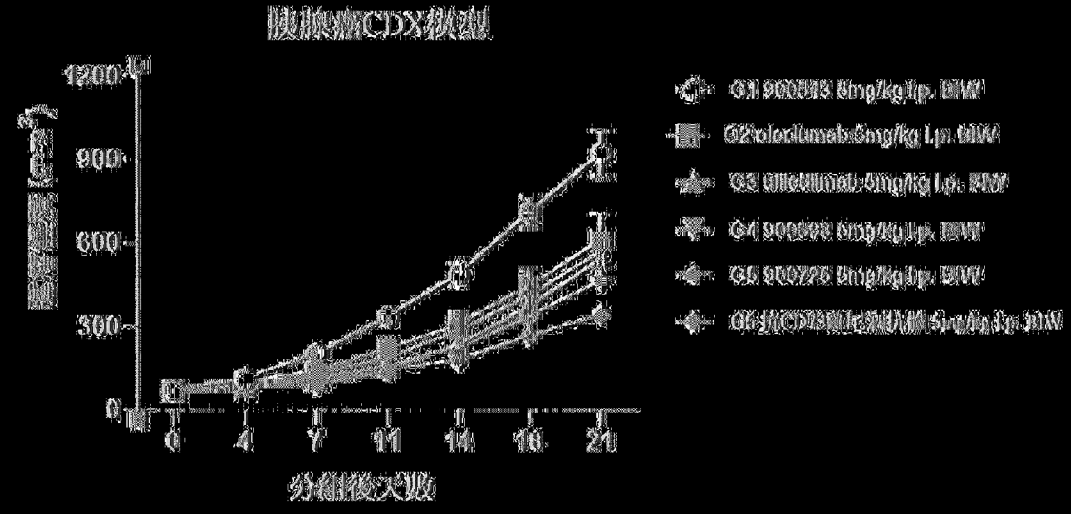


浓度(ng/ml)

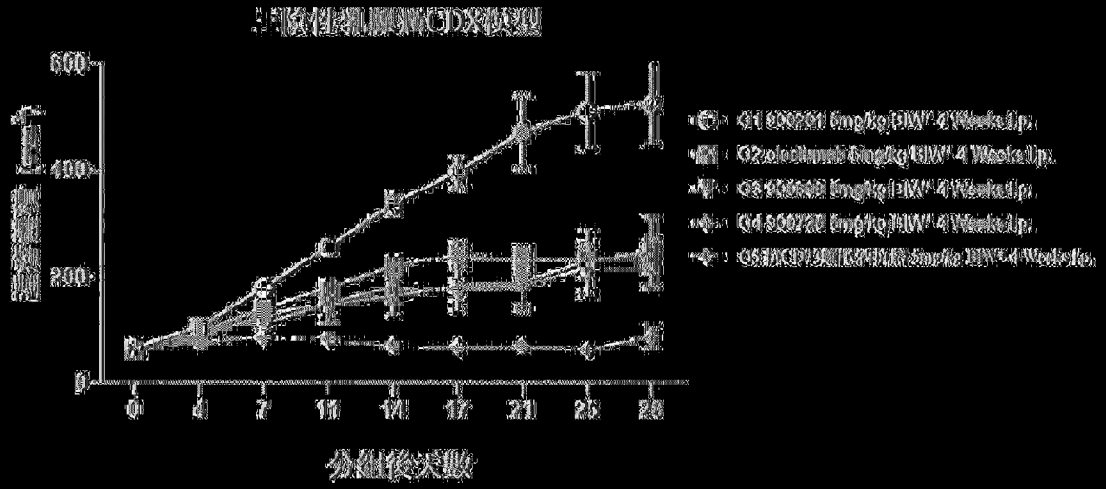
【附图1】



【附图2】


1200
900
600
300
0
0
4
7
11
14
16
21
分組後天数

【図3】


600
400
200
0
0
4
7
11
14
17
21
25
28
分組後天数

【図4】

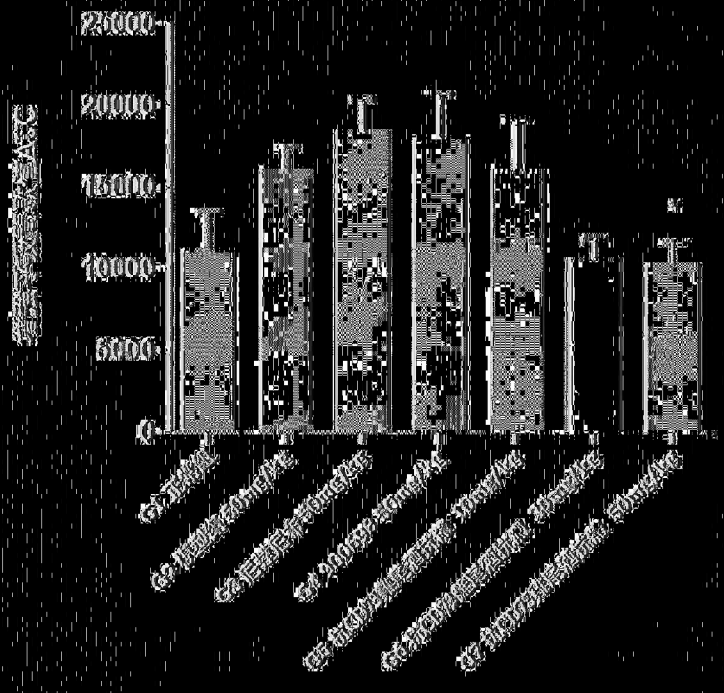

2mg/kg BLM
D0
D2
D7
D14
D21

【図5】



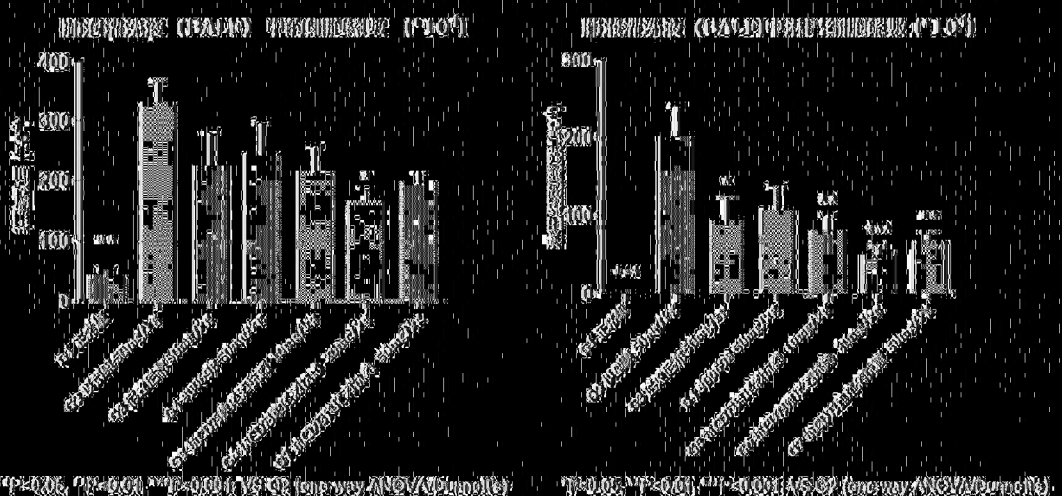
*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 VS G2 (Repeated Measurement Analysis of Variance)

图6

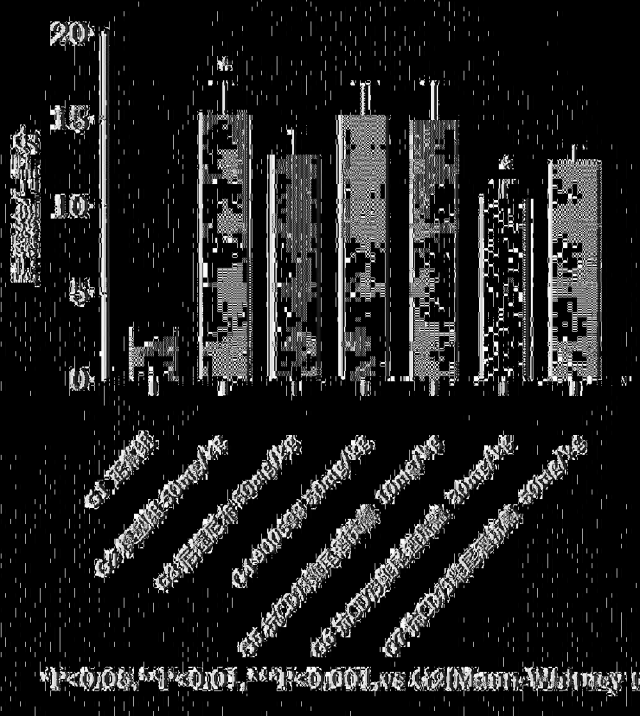


*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs G2 (One-way ANOVA)

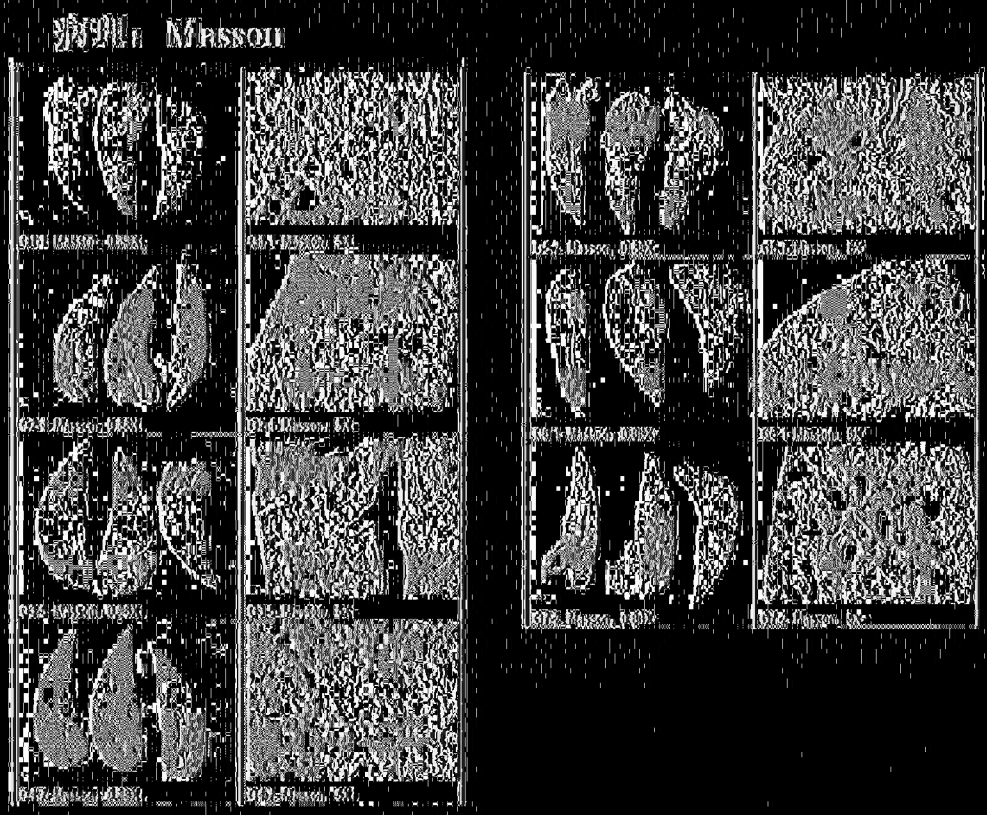
图7



[图8]



[图9]



[도 10]