



(21) 申請案號：112145642

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 11 月 24 日

(51) Int. Cl. :

*C07K16/28 (2006.01)*

*C07K16/46 (2006.01)*

*A61K39/395 (2006.01)*

*C12N15/13 (2006.01)*

*C12N15/63 (2006.01)*

*C12N15/64 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/11/24

中國大陸

2022114851545

(71) 申請人：大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI  
PHARMACEUTICALS CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI  
PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：李小菲 LI, XIAOFEI (CN)；田晨敏 TIAN, CHENMIN (CN)

(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：23 項 圖式數：14 共 157 頁

(54) 名稱

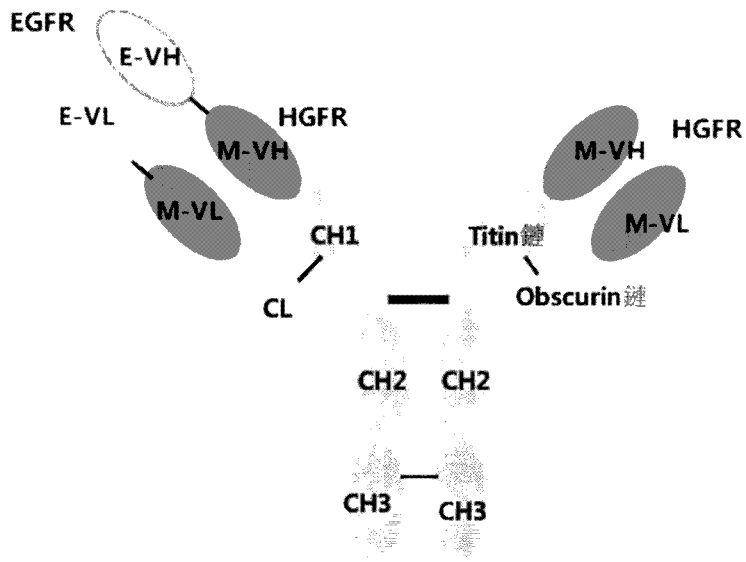
一種包含特異性結合 HGF R 和 EGF R 的雙特異性抗體的醫藥組成物

(57) 摘要

本揭露涉及一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物。具體而言，本揭露涉及一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物及其作為藥物的用途。

The disclosure relates to a pharmaceutical composition containing bispecific antibodies specifically binding to HGFR and EGFR. Specifically, the disclosure relates to a pharmaceutical composition containing bispecific antibodies specifically binding to HGFR and EGFR and its use as a drug.

指定代表圖：



【圖 1】

## 【發明摘要】

【中文發明名稱】 一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物

【英文發明名稱】 A PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING  
BISPECIFIC ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO  
HGFR AND EGFR

### 【中文】

本揭露涉及一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物。具體而言，本揭露涉及一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物及其作為藥物的用途。

### 【英文】

The disclosure relates to a pharmaceutical composition containing bispecific antibodies specifically binding to HGFR and EGFR. Specifically, the disclosure relates to a pharmaceutical composition containing bispecific antibodies specifically binding to HGFR and EGFR and its use as a drug.

【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】 一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物

【英文發明名稱】 A PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING  
BISPECIFIC ANTIBODIES SPECIFICALLY BINDING TO  
HGFR AND EGFR

### 【技術領域】

【0001】 本揭露屬於藥物製劑領域，具體涉及一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物，以及其作為藥物的用途。

### 【先前技術】

【0002】 這裡的陳述僅提供與本揭露有關的背景信息，而不必然地構成現有技術。

【0003】 表皮生長因子受體(EGFR)和肝細胞生長因子受體(HGFR)是兩種受體酪胺酸激酶，共同在多種腫瘤細胞上高表達，如非小細胞肺癌(NSCLC)、結直腸癌(CRC)和頭頸癌(HNC)等。

【0004】 EGFR 信號通路藉由調節細胞增殖，血管生成以及癌症細胞的轉移和生存，在腫瘤生物學中發揮著重要作用，該通路的失調會導致腫瘤的發生。由於 HGFR 的過表達，活化突變，自分泌或旁分泌信號轉導或者基因擴增引起的異常信號激活，HGFR 也與許多腫瘤的發生相關。藉由對癌症療效的調查發現，EGFR 和 HGFR 信號通路存在著重要聯繫。

【0005】 NSCLC 占肺癌總數的 83%，而 EGFR 激活型突變是其中常見的類型(白人 10-15%，亞洲人 50%)。一直以來，EGFR 酪胺酸激酶抑制劑(TKI)都是 NSCLC 的一線療法。儘管初始響應率很高(70-80%)，但通常在一年內就會出現耐藥。耐藥的機制主要有兩種，其一是另一種 EGFR 突變的出現，比如 EGFR T790M；其二就是 HGFR 信號通路的補償激活。這些因素均影響腫瘤的治療效果。

#### 【發明內容】

【0006】 本揭露提供一種包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的醫藥組成物，該組成物具有治療活性。此外，該組成物還具有穩定性好等優勢。

【0007】 在一些實施方案中，本揭露提供一種醫藥組成物，包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體和緩衝劑，其中，

該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含至少一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2；

該緩衝劑為組胺酸緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑、枸橼酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑或磷酸鹽緩衝劑。

【0008】 在一些實施方案中，本揭露提供一種醫藥組成物，包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體和緩衝劑，其中，

該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含至少一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2；

該抗原結合模塊 1 包含重鏈可變區 M-VH 和輕鏈可變區 M-VL，該 M-VH 包含 M-HCDR1、M-HCDR2 和 M-HCDR3，該 M-VL 包含 M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3，和

該抗原結合模塊 2 包含重鏈可變區 E-VH 和輕鏈可變區 E-VL，該 E-VH 包含 E-HCDR1、E-HCDR2 和 E-HCDR3，該 E-VL 包含 E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3，

該 E-HCDR1、E-HCDR2、E-HCDR3、E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，該 E-HCDR1 如 SEQ ID NO：6 所示，該 E-HCDR2 如 SEQ ID NO：7 所示，該 E-HCDR3 如 SEQ ID NO：8 所示，該 E-LCDR1 如 SEQ ID NO：9 所示，該 E-LCDR2 如 SEQ ID NO：10 所示，和該 E-LCDR3 如 SEQ ID NO：11 所示；和

該 M-HCDR1、M-HCDR2、M-HCDR3、M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

(i)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO：30 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO：31 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO：32 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO：27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO：33 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO：29 所示，或

(ii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO：18 所示，該 M-HCDR2 包含 SEQ ID NO：19 所示，該 M-HCDR3 包含 SEQ ID NO：20 所示，該 M-LCDR1 包含 SEQ ID NO：21 所示，該 M-LCDR2 包含 SEQ ID NO：22 所示，和該 M-LCDR3 包含 SEQ ID NO：23 所示，或

(iii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 24 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO : 25 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO : 26 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO : 27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO : 28 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO : 29 所示；

該緩衝劑為組胺酸緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑、枸橼酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑或磷酸鹽緩衝劑。

【0009】 在一些實施方案中，該緩衝劑為組胺酸緩衝劑。

【0010】 在一些實施方案中，該緩衝劑為組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑。

【0011】 在一些具體的實施方案中，該緩衝劑為組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑。

【0012】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【0013】 在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.5。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.5 至 6.5。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.5 至 6.0。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 6.0 至 6.5。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 5.8 至 6.2。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 5.8。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 6.2。

【0014】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.0。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 5.5。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 4.8。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為約 5.2。

【0015】 當本揭露中提及點值時，應當理解該點值包含了誤差範圍。這種誤差範圍是由於實驗室環境、人員操作、儀器、方法學、測量誤差等因素所致。以 pH 為例，當測值為約 6.0 時，應當理解其包含了誤差範圍。作為一個示例，採用工業用 pH 計測量製劑時，“約 6.0”表示  $6.0 \pm 0.2$  (即 pH 為 5.8 至 6.2)。

【0016】 在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4 或 6.5，或者為這些點值之間的任意範圍。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 4.8。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.0。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.2。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 5.8。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 6.0。在一些實施方案中，該醫藥組成物的 pH 為 6.2。

【0017】 通常，藉由置換緩衝劑獲得的醫藥組成物的 pH 與緩衝劑 pH 幾乎一致。同時，所屬技術領域中具有通常知識者公知，在藥物製劑的過程中，有時可能會存在 pH 飄移，但藥物製劑的 pH 的飄移一般很小(例如  $\pm 0.3$  範圍內)。在一些實施方案中，藥物製劑的 pH 的飄移在  $\pm 0.3$  範圍內。在一些實施方案中，藥



物製劑的 pH 的飄移在 $\pm 0.2$  範圍內。在一些實施方案中，藥物製劑的 pH 的飄移在 $\pm 0.1$  範圍內。

【0018】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 250mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 200mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50mg/mL 至 200mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 80mg/mL 至 180mg/mL。

【0019】 在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 150mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 120mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 100mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50mg/mL 至 150mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 80mg/mL 至 120mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 90mg/mL 至 110mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為約 100mg/mL。

【0020】 在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 80mg/mL 至 200mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 90mg/mL 至 200mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 100mg/mL 至 200mg/mL。

在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 120mg/mL 至 200mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 120mg/mL 至 180mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 135mg/mL 至 165mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為約 150mg/mL。

【0021】 在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50mg/mL 至 100mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50mg/mL 至 75mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 48mg/mL 至 72mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 54mg/mL 至 66mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為約 60mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為約 70mg/mL。

【0022】 在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50mg/mL 至 250mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 100mg/mL 至 250mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 160mg/mL 至 240mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 180mg/mL 至 220mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為約 200mg/mL。

【0023】 在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL、5mg/mL、10mg/mL、20mg/mL、30mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、48 mg/mL、50mg/mL、54 mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、65mg/mL、66 mg/mL、70mg/mL、72mg/mL、75mg/mL、80mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、100mg/mL、105mg/mL、110mg/mL、120mg/mL、130mg/mL、135 mg/mL、140mg/mL、150mg/mL、160mg/mL、165mg/mL、180mg/mL、200mg/mL、220mg/mL、240mg/mL 或 250mg/mL，或者為這些點值之間的任意範圍。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 60mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 70mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 100mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 150mg/mL。在一些實施方案中，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 200mg/mL。

【0024】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含表面活性劑。在一些實施方案中，該表面活性劑是非離子表面活性劑。在一些實施方案中，該表面活性劑選自泊洛沙姆(例如泊洛沙姆 188，簡稱 P188)、聚山梨酯(例如聚山梨酯 20、聚山梨酯 80)、聚羥亞烴、Triton、十二烷基磺酸鈉、月桂基磺酸鈉、辛基糖甙鈉、月桂基-磺基甜菜鹼、肉豆蔻基-磺基甜菜鹼、亞油基-磺基甜菜鹼、硬脂基-磺基甜菜鹼、月桂基-肌胺酸、肉豆蔻基-肌胺酸、亞油基-肌胺酸、硬脂基-肌胺酸、亞油基-甜菜鹼、肉豆蔻基-甜菜鹼、鯨蠟基-甜菜鹼、月桂醯胺基丙基-甜菜鹼、柯卡醯胺基丙基-甜菜鹼、亞油醯胺基丙基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基-甜菜鹼、棕櫚醯胺基丙基-甜菜鹼、異硬脂醯胺基丙

基-甜菜鹼、肉豆蔻醯胺基丙基-二甲基胺、棕櫚醯胺基丙基-二甲基胺、異硬脂醯胺基丙基-二甲基胺、甲基可可醯基鈉、甲基油基牛磺酸鈉、聚乙二醇、聚丙二醇、乙烯與丙烯二醇的共聚物等。在一些實施方案中，該表面活性劑為聚山梨酯或泊洛沙姆。在一些實施方案中，該表面活性劑為聚山梨酯 80、聚山梨酯 20 或泊洛沙姆 188。在一些實施方案中，該表面活性劑為聚山梨酯 80。

【0025】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑濃度為 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.2mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.3mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.48mg/mL 至 0.72mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.54mg/mL 至 0.66mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為約 0.6 mg/mL。

【0026】 在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.3mg/mL 至 0.6mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.4mg/mL 至 0.6mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.6mg/mL 至 0.8mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.2mg/mL 至 0.4mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.2mg/mL 至 0.3mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.24mg/mL 至 0.36mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為約 0.24 mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為約 0.3 mg/mL。

【0027】 在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.01mg/mL、0.05mg/mL、0.1mg/mL、0.15mg/mL、0.2mg/mL、0.24mg/mL、0.3mg/mL、0.36mg/mL、0.4mg/mL、

0.5mg/mL、0.6mg/mL、0.7mg/mL、0.8mg/mL、0.9mg/mL 或 1.0mg/mL，或者為這些點值之間的任意範圍。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.6 mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.24 mg/mL。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.3 mg/mL。

【0028】 在一些實施方案中，該表面活性劑為 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.24 mg/mL 的聚山梨酯 80。在一些實施方案中，該表面活性劑濃度為 0.3 mg/mL 的聚山梨酯 80。

【0029】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含糖。在一些實施方案中，該糖選自常規組成物 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ 及其衍生物，包括單糖、二糖、三糖、多糖、糖醇、還原性糖、非還原性糖等等。該糖可選自蔗糖、海藻糖、葡萄糖、乳糖、果糖、麥芽糖、右旋糖苷、甘油、赤藻糖醇、丙三醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露醇、密二糖、松三糖、蜜三糖、甘露三糖、水蘇糖、麥芽糖、乳果糖、麥芽酮糖、山梨醇、麥芽糖醇、乳糖醇、異-麥芽酮糖等。

【0030】 在一些實施方案中，該糖為蔗糖、海藻糖、甘露醇或山梨糖醇。在一些實施方案中，該糖為蔗糖或海藻糖。在一些實施方案中，該糖為蔗糖。

【0031】 在一些實施方案中，該糖的濃度為 10mg/mL 至 100mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 20mg/mL 至 90mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 20mg/mL 至 80mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 30mg/mL 至 80mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 50mg/mL 至 80mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 60mg/mL 至 90mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 60mg/mL 至 80mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 67.5mg/mL 至

82.5mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 70mg/mL 至 80mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為約 75mg/mL。

【0032】 在一些實施方案中，該糖的濃度為 56mg/mL 至 84mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 63mg/mL 至 77mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為約 70mg/mL。

【0033】 在一些實施方案中，該糖的濃度為 20mg/mL 至 50mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 20mg/mL 至 40mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 20mg/mL 至 35mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 22.4mg/mL 至 33.6mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 25.2mg/mL 至 30.8mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為約 28mg/mL。

【0034】 在一些實施方案中，該糖的濃度為 30mg/mL 至 50mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 30mg/mL 至 40mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為約 37.5mg/mL。

【0035】 在一些實施方案中，該糖的濃度非限制性實施包括 10mg/mL、20mg/mL、22.4mg/mL、25.2mg/mL、28mg/mL、30mg/mL、30.8mg/mL、33.6mg/mL、35mg/mL、37.5mg/mL、40mg/mL、45mg/mL、50mg/mL、56mg/mL、55mg/mL、60mg/mL、63mg/mL、65mg/mL、67.5mg/mL、70mg/mL、75mg/mL、77mg/mL、80mg/mL、82.5mg/mL、84mg/mL、85mg/mL、90mg/mL、95mg/mL、100mg/mL，以及這些點值之間的任一範圍。在一些實施方案中，該糖的濃度為 28mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 37.5mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 70mg/mL。在一些實施方案中，該糖的濃度為 75mg/mL。

【0036】 在一些實施方案中，該糖為 70mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖；較佳地，該糖為 75 mg/mL 的蔗糖。

【0037】 在一些實施方案中，該糖為 63mg/mL 至 77mg/mL 的蔗糖；較佳地，該糖為 70 mg/mL 的蔗糖。

【0038】 在一些實施方案中，該糖為 25.2mg/mL 至 30.8mg/mL 的蔗糖；較佳地，該糖為 28 mg/mL 的蔗糖。

【0039】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 100mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 50mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 10mM 至 50mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 30mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 10mM 至 30mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 15mM 至 25mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 18mM 至 22mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 10mM 至 20mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 10 mM 或 20 mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為約 20 mM。

【0040】 在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 20mM 至 30mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 22.5mM 至 27.5mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為約 25 mM。

【0041】 在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 15mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 8mM 至 12mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 9mM 至 11mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為約 10 mM。

【0042】 在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 5mM、8mM、9mM、10mM、11mM、12mM、15mM、18mM、20mM、22mM、22.5mM、25mM、27.5mM、

30mM、40mM、50mM、60mM、70mM、80mM、90mM 或 100mM，以及這些點值之間的任一範圍。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 10 mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 20 mM。在一些實施方案中，該緩衝劑的濃度為 25 mM。

【0043】 在一些實施方案中，該緩衝劑為 10mM 或 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑。在一些實施方案中，該緩衝劑為 10mM 或 20mM 組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑。在一些實施方案中，該緩衝劑為 25mM 組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑。

【0044】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物還包含輔料。在一些實施方案中，該輔料為甲硫胺酸、鹽酸精胺酸、甘胺酸、脯胺酸、組胺酸、苯丙胺酸、谷胺酸、天冬胺酸、氯化鈉、氯化鈣或乙二胺四乙酸二鈉。在一些實施方案中，該輔料為氯化鈉或氯化鈣。在一些實施方案中，該輔料為甲硫胺酸或鹽酸精胺酸。在一些實施方案中，該輔料為鹽酸精胺酸。在一些實施方案中，該輔料為甲硫胺酸。

【0045】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 1 mM 至 300 mM；較佳地，輔料的濃度為 25 mM 至 200 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 1 mM 至 200 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 1 mM 至 20 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 4 mM 至 20 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 8 mM 至 12 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 9 mM 至 11 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為約 10 mM。

【0046】 在一些實施方案中，該輔料的濃度為 1 mM 至 10 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 3 mM 至 5 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 3.6 mM 至 4.4 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為約 4 mM。



【0047】 在一些實施方案中，該輔料的濃度為 1 mM 至 240 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 80 mM 至 240 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 160 mM 至 240 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 180 mM 至 220 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為約 200 mM。

【0048】 在一些實施方案中，該輔料的濃度為 80 mM 至 120 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 90 mM 至 110 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為約 100 mM。

【0049】 在一些實施方案中，輔料的濃度為 1mM、3 mM、3.6 mM、4.4 mM、5 mM、8 mM、9 mM、10mM、11 mM、12 mM、20mM、25mM、30mM、50mM、75mM、80mM、90 mM、100mM、110 mM、120mM、150mM、160 mM、180mM、200mM、240 mM、250mM、280mM 或 300 mM，以及這些點值之間的任一範圍。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 4 mM。在一些實施方案中，該輔料的濃度為 10 mM。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 100 mM。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 200 mM。

【0050】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 4 mM 或 10 mM 的甲硫胺酸。

【0051】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 100 mM 或 200 mM 的鹽酸精胺酸。

【0052】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物還包含酶。在一些實施方案中，該酶為透明質酸酶(PH20)。

【0053】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 10 U/mL 至 3000 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 150 U/mL 至 2400 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 150 U/mL 至 2200 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 600 U/mL 至 2200 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 800 U/mL 至 2000 U/mL。

【0054】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 700 U/mL 至 2400 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 800 U/mL 至 2400 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 1600 U/mL 至 2400 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 1800 U/mL 至 2200 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為約 2000 U/mL。

【0055】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 150 U/mL 至 2000 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 500 U/mL 至 1100 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 600 U/mL 至 1000 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 640 U/mL 至 960 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 700 U/mL 至 900 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其

中該酶的濃度為 720 U/mL 至 880 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為約 800 U/mL。

【0056】 在一些實施方案中，該酶的濃度為 10 U/mL、50 U/mL、100 U/mL、150 U/mL、300 U/mL、500 U/mL、600 U/mL、640 U/mL、700 U/mL、720 U/mL、800 U/mL、880 U/mL、900 U/mL、960 U/mL、1000 U/mL、1100 U/mL、1200 U/mL、1500 U/mL、1600 U/mL、1800 U/mL、2000 U/mL、2200 U/mL、2400 U/mL、2500 U/mL、2800 U/mL 或 3000 U/mL，以及這些點值之間的任一範圍。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 800 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 1000 U/mL。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 2000 U/mL。

【0057】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶為 1000 U/mL 或 2000 U/mL 的 PH20。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該酶為 800 U/mL 的 PH20。

【0058】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體中，

該抗原結合模塊 1 包含重鏈可變區 M-VH 和輕鏈可變區 M-VL，該 M-VH 包含 M-HCDR1、M-HCDR2 和 M-HCDR3，該 M-VL 包含 M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3，其中，

該 E-HCDR1、E-HCDR2、E-HCDR3、E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，該 E-HCDR1 如 SEQ ID NO：6 所示，該 E-HCDR2 如 SEQ ID NO：7 所示，該 E-HCDR3 如 SEQ ID NO：8 所示，該 E-LCDR1 如

SEQ ID NO : 9 所示，該 E-LCDR2 如 SEQ ID NO : 10 所示，和該 E-LCDR3 如 SEQ ID NO : 11 所示；和

該 M-HCDR1、M-HCDR2、M-HCDR3、M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

(i)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 30 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO : 31 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO : 32 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO : 27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO : 33 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO : 29 所示，或

(ii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 M-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 19 所示，該 M-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 所示，該 M-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 21 所示，該 M-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 22 所示，和該 M-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 23 所示，或

(iii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 24 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO : 25 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO : 26 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO : 27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO : 28 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO : 29 所示；

較佳地，

(i)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含兩個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

其中一個抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO : 30 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO : 31 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO : 32 所示的 M-

HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：27 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：33 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：29 所示的 M-LCDR3；

另一個抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO：18 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO：19 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO：20 所示的 M-HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：21 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：22 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：23 所示的 M-LCDR3；和

該抗原結合模塊 2，其 E-VH 具有：如 SEQ ID NO：6 所示的 E-HCDR1、如 SEQ ID NO：7 所示的 E-HCDR2 和如 SEQ ID NO：8 所示的 E-HCDR3，並且其 E-VL 具有：如 SEQ ID NO：9 所示的 E-LCDR1、如 SEQ ID NO：10 所示的 E-LCDR2 和如 SEQ ID NO：11 所示的 E-LCDR3；或

(ii) 該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

該抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO：18 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO：19 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO：20 所示的 M-HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：21 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：22 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：23 所示的 M-LCDR3；和

該抗原結合模塊 2，其 E-VH 具有：如 SEQ ID NO：6 所示的 E-HCDR1、如 SEQ ID NO：7 所示的 E-HCDR2 和如 SEQ ID NO：8 所示的 E-HCDR3，並且其 E-VL 具有：如 SEQ ID NO：9 所示的 E-LCDR1、如 SEQ ID NO：10 所示的 E-LCDR2 和如 SEQ ID NO：11 所示的 E-LCDR3。

【0059】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，其中，

(i)該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：16 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：17 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；或

該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：12 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：13 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；或

該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：14 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：15 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；和/或

(ii)該 E-VH 包含與 SEQ ID NO：3 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 E-VL 包含與 SEQ ID NO：5 或 SEQ ID NO：4 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，

(i)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含兩個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

其中一個抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：16 所示，並且 M-VL 如 SEQ ID NO：17 所示；

另一個抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：12 所示，並且 M-VL 如 SEQ ID NO：13 所示；和

該抗原結合模塊 2 的 E-VH 如 SEQ ID NO：3 所示，並且 E-VL 如 SEQ ID NO：5 所示；或

(ii)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

該抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：12 所示，和該 M-VL 如 SEQ ID NO：13 所示，並且該抗原結合模塊 2 的 E-VH 如 SEQ ID NO：3 所示，和 E-VL 如 SEQ ID NO：5 所示。

【0060】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中，

該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，其具有一條如 SEQ ID NO：34 所示的第一鏈、一條包含 SEQ ID NO：35 所示的第二鏈、一條包含 SEQ ID NO：36 所示的第三鏈和一條包含 SEQ ID NO：37 所示的第四鏈；或

具有一條如 SEQ ID NO：38 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：39 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：40 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：41 所示的第四鏈。

【0061】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體具有 Format1 或 Format2 結構，Format1 的結構示意圖見圖 1，Format2 的結構示意圖見圖 2。

【0062】 在一些實施方式中，如上任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，其為低岩藻糖基化雙特異性抗體；較佳地，該低岩藻糖基化雙特異性抗體為至少 80%、85%、90%、95% 或 100% 未被岩藻糖糖基化修飾的抗體；更佳地，該雙特異性抗體檢測不到岩藻糖糖基化修飾。

【0063】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，
- (c) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，和
- (d) 5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.5。

【0064】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 30 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和
- (d) 10mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.5 至 6.5。

【0065】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 90 mg/mL 至 110 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和
- (d) 10mM 至 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0066】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 90 mg/mL 至 110 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，



(c)70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0067】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)120 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)2000 U/mL 的 PH20，和

(e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0068】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)150 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)2000 U/mL 的 PH20，和

(e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0069】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)200 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)200 mM 的鹽酸精胺酸，

(e)2000 U/mL 的 PH20，和

(f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0070】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)200 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)100 mM 的鹽酸精胺酸，

(e)2000 U/mL 的 PH20，和

(f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0071】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，

(c)10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，和

(d)5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5。

【0072】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2。

【0073】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【0074】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.5。

【0075】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.5 至 6.5。

【0076】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)90mg/mL 至 110mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)70mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和
- (d)15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.8 至 6.2。

【0077】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)約 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)約 75mg/mL 的蔗糖，和
- (d)約 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0078】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)75mg/mL 的蔗糖，和
- (d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 6.0。

【0079】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

- (b) 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，
- (c) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，
- (d) 1 mM 至 300 mM 的輔料，
- (e) 10 U/mL 至 3000 U/mL 的酶，和
- (f) 5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5。

【0080】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，
- (d) 1 mM 至 200 mM 的甲硫胺酸，
- (e) 700 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和
- (f) 5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2。

【0081】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，
- (d) 1mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，
- (e) 1600 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；  
該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【0082】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下  
組分：

(a)50mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗  
體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)1 mM 至 200 mM 的甲硫胺酸，

(e)150 U/mL 至 2200 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.0。

【0083】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下  
組分：

(a)100mg/mL 至 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，

(d)4 mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，

(e)800 U/mL 至 2200 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝  
劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0084】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下  
組分：

- (a)120mg/mL 至 180mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，
- (d)1 mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，
- (e)1600 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)20mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0085】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)約 150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)約 70 mg/mL 的蔗糖，
- (d)約 10mM 的甲硫胺酸，
- (e)約 2000 U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)約 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0086】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)70 mg/mL 的蔗糖，
- (d)10mM 的甲硫胺酸，
- (e)2000 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0087】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 50mg/mL 的蔗糖，

(d)1mM 至 10 mM 的甲硫胺酸，

(e)600 U/mL 至 1000U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 15mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；

該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0088】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 35mg/mL 的蔗糖，

(d)1mM 至 10mM 的甲硫胺酸，

(e)720 U/mL 至 880U/mL 的透明質酸酶，和

(f)8mM 至 12mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0089】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)約 60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，



- (b)約 0.24mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)約 28mg/mL 的蔗糖，
- (d)約 4mM 的甲硫胺酸，
- (e)約 800 U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)約 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0090】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.24mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)28mg/mL 的蔗糖，
- (d)4mM 的甲硫胺酸，
- (e)800 U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0091】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)50mg/mL 至 250 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)20mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，
- (d)80 mM 至 240 mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.0。

【0092】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 160mg/mL 至 240mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，
- (d) 160 mM 至 240 mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e) 10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0093】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 180mg/mL 至 220mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 70mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，
- (d) 180 mM 至 220 mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e) 15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0094】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 約 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 約 75 mg/mL 的蔗糖，
- (d) 約 200mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)約 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0095】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75 mg/mL 的蔗糖，

(d)200mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0096】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 50mg/mL 的蔗糖，

(d)80 mM 至 120 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)5mM 至 15mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0097】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)80mg/mL 至 120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)30mg/mL 至 50 mg/mL 的蔗糖，

(d)90 mM 至 110 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e) 15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0098】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 約 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 約 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 約 37.5mg/mL 的蔗糖，
- (d) 約 100mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e) 約 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0099】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 37.5mg/mL 的蔗糖，
- (d) 100mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e) 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0100】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a) 120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 75mg/mL 的蔗糖，
- (d) 10mM 的甲硫胺酸，

(e)2000U/mL 的 PH20，和

(f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 或 6.0。

【0101】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，

(d)2000U/mL 的 PH20，和

(e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 6.0。

【0102】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，

(d)10mM 的甲硫胺酸，

(e)2000U/mL 的 PH20，和

(f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0103】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，和

(d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0104】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，和

(d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 6.0。

【0105】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)37.5mg/mL 的蔗糖，

(d)5mM 的甲硫胺酸，

(e)1000U/mL 的 PH20，和

(f)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 或 6.0。

【0106】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)37.5mg/mL 的蔗糖，

(d)1000U/mL 的 PH20，和

(e)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 6.0。

【0107】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)37.5mg/mL 的蔗糖，
- (d)5mM 的甲硫胺酸，
- (e)1000U/mL 的 PH20，和
- (f)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0108】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)37.5mg/mL 的蔗糖，和
- (d)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0。

【0109】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

- (a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)37.5mg/mL 的蔗糖，和
- (d)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 6.0。

【0110】 在一些實施方案中，如上所述的醫藥組成物，該醫藥組成物是液體製劑。在一些實施方案中，該液體製劑的溶劑是水。

【0111】 本揭露還提供一種的凍乾製劑，其特徵在於該凍乾製劑複溶後可形成如上任一項所述的醫藥組成物。

【0112】 本揭露還提供一種凍乾製劑，其為如上任一項所述的醫藥組成物的凍乾形式製劑。

【0113】 本揭露還提供一種製備凍乾製劑的方法，其中包括將如上任一項所述的醫藥組成物進行冷凍乾燥的步驟。在一些實施方案中，如上任一項所述冷凍乾燥依次包括預凍、一次乾燥和二次乾燥的步驟。

【0114】 本揭露還提供一種凍乾製劑，該製劑藉由將如上任一項所述的醫藥組成物經冷凍乾燥獲得。

【0115】 本揭露還提供一種複溶溶液，其特徵在於該複溶溶液是藉由將如上任一項所述的凍乾製劑經複溶製備獲得。

【0116】 本揭露還提供一種複溶溶液，其為如上任一項所述的凍乾製劑的複溶形式製劑。

【0117】 在一些實施方案中，如上任一項的所述的複溶溶液，其組分和含量與前述的醫藥組成物的組分和含量相同。

【0118】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a) 1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，
- (c) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，和
- (d) 5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.5。



【0119】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a) 1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b) 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 30 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d) 10mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.5 至 6.5。

【0120】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a) 90 mg/mL 至 110 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b) 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 70 mg/mL 至 80 mg/mL mg/mL 的蔗糖，和

(d) 10mM 至 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0121】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a) 90 mg/mL 至 110 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b) 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 70 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d) 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0122】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)120 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)70 mg/mL 至 80 mg/mL mg/mL 的蔗糖，
- (d)2000 U/mL 的 PH20，和
- (e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 6.0。

【0123】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)150 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)70 mg/mL 至 80 mg/mL mg/mL 的蔗糖，
- (d)2000 U/mL 的 PH20，和
- (e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0124】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)200 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)70 mg/mL 至 80 mg/mL mg/mL 的蔗糖，
- (d)200 mM 的鹽酸精胺酸，
- (e)2000 U/mL 的 PH20，和
- (f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0125】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a) 200 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 70 mg/mL 至 80 mg/mL mg/mL 的蔗糖，
- (d) 100 mM 的鹽酸精胺酸，
- (e) 2000 U/mL 的 PH20，和
- (f) 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為約 5.0。

【0126】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a) 1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，
- (c) 10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，和
- (d) 5mM 至 100mM 的緩衝劑，該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 6.5。

【0127】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a) 1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b) 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c) 20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和
- (d) 5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2。

【0128】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a) 80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【0129】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0 至 6.5。

【0130】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.5 至 6.5。

【0131】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)90mg/mL 至 110mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.8 至 6.2。

【0132】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)約 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)約 75mg/mL 的蔗糖，和

(d)約 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為約 6.0。

【0133】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，和

(d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 6.0。

【0134】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，

(c)10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，

(d)1 mM 至 300 mM 的輔料，

(e)10 U/mL 至 3000 U/mL 的酶，和

(f)5mM 至 100mM 的緩衝劑，該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 6.5。

【0135】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)1 mM 至 200 mM 的甲硫胺酸，

(e)700 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2。

【0136】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，

(d)1mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，

(e)1600 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【0137】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)1 mM 至 200 mM 的甲硫胺酸，

(e)150 U/mL 至 2200 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 6.0。

【0138】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)100mg/mL 至 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，

(d)4 mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，

(e)800 U/mL 至 2200 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0139】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)120mg/mL 至 180mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)1 mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，

(e)1600 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)20mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.8 至

5.2。

【0140】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)約 150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)約 70 mg/mL 的蔗糖，

(d)約 10mM 的甲硫胺酸，

(e)約 2000 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)約 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為約 5.0。

【0141】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70 mg/mL 的蔗糖，

(d)10mM 的甲硫胺酸，

(e)2000 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0142】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，



- (b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)20 mg/mL 至 50mg/mL 的蔗糖，
- (d)1mM 至 10 mM 的甲硫胺酸，
- (e)600 U/mL 至 1000U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)5mM 至 15mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；

該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 5.5。

**【0143】** 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)50mg/mL 至 75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.2mg/mL 至 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)20mg/mL 至 35mg/mL 的蔗糖，
- (d)1mM 至 10mM 的甲硫胺酸，
- (e)720 U/mL 至 880U/mL 的透明質酸酶，和
- (f)8mM 至 12mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.8 至

5.2。

**【0144】** 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)約 60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)約 0.24mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)約 28mg/mL 的蔗糖，
- (d)約 4mM 的甲硫胺酸，
- (e)約 800 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)約 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為約 5.0。

【0145】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.24mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)28mg/mL 的蔗糖，

(d)4mM 的甲硫胺酸，

(e)800 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0146】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 250 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)80 mM 至 240 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 6.0。

【0147】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)160mg/mL 至 240mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，

(d)160 mM 至 240 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)10mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0148】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)180mg/mL 至 220mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)70mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)180 mM 至 220 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0149】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)約 200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)約 0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)約 75 mg/mL 的蔗糖，

(d)約 200mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)約 20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為約 5.0。

【0150】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)200mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75 mg/mL 的蔗糖，

(d)200mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0151】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)50mg/mL 至 150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20mg/mL 至 50mg/mL 的蔗糖，

(d)80 mM 至 120 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)5mM 至 15mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.5 至 5.5。

【0152】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)80mg/mL 至 120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.2mg/mL 至 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)30mg/mL 至 50 mg/mL 的蔗糖，

(d)90 mM 至 110 mM 的鹽酸精胺酸，和

(e)15mM 至 25mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 4.8 至 5.2。

【0153】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)約 100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

- (b)約 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)約 37.5mg/mL 的蔗糖，
- (d)約 100mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e)約 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為約 5.0。

【0154】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)100mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)37.5mg/mL 的蔗糖，
- (d)100mM 的鹽酸精胺酸，和
- (e)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0155】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)75mg/mL 的蔗糖，
- (d)10mM 的甲硫胺酸，
- (e)2000U/mL 的 PH20，和
- (f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0 或 6.0。

【0156】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)75mg/mL 的蔗糖，
- (d)2000U/mL 的 PH20，和
- (e)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 6.0。

【0157】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)75mg/mL 的蔗糖，
- (d)10mM 的甲硫胺酸，
- (e)2000U/mL 的 PH20，和
- (f)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0158】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)150mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，
- (c)75mg/mL 的蔗糖，和
- (d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0159】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

- (a)120mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，
- (b)0.6mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)75mg/mL 的蔗糖，和

(d)20mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 6.0。

【0160】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)37.5mg/mL 的蔗糖，

(d) 5mM 的甲硫胺酸，

(e)1000U/mL 的 PH20，和

(f)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0 或 6.0。

【0161】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)37.5mg/mL 的蔗糖，

(d)1000U/mL 的 PH20，和

(e)10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 6.0。

【0162】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a)75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)37.5mg/mL 的蔗糖，

(d) 5mM 的甲硫胺酸，

(e) 1000U/mL 的 PH20，和

(f) 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0163】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a) 75mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b) 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 37.5mg/mL 的蔗糖，和

(d) 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 5.0。

【0164】 在一些實施方案中，如上任一項所述的複溶溶液，其包含如下組分：

(a) 60mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b) 0.3mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c) 37.5mg/mL 的蔗糖，和

(d) 10mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑；該複溶溶液的 pH 為 6.0。

【0165】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其為靜脈注射製劑、皮下注射製劑、腹腔注射製劑或肌肉注射製劑。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其為靜脈注射製劑。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其為皮下注射製劑。

【0166】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其適用於靜脈注射、皮下注射、腹腔注射或肌肉注射。在一些實施方案中，如上



任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其適用於靜脈注射。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液，其適用於皮下注射。

【0167】 在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液或凍乾製劑，其用於製備靜脈注射、皮下注射、腹腔注射或肌肉注射的藥物。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液或凍乾製劑，其用於製備靜脈注射的藥物。在一些實施方案中，如上任一項所述的醫藥組成物或複溶溶液或凍乾製劑，其用於製備皮下注射的藥物。

【0168】 本揭露還提供一種藥盒，其包括至少一個容器，各容器獨立地包含如上任一項所述的醫藥組成物、如上任一項所述的凍乾製劑或如上任一項所述的複溶溶液。

【0169】 在一些實施方案中，本揭露還提供診斷、治療、緩解受試者病症的方法，包含向該受試者施用有效量的如上任一項所述的醫藥組成物、如上任一項所述的凍乾製劑、如上任一項所述的複溶溶液或如上任一項所述的藥盒。

【0170】 在一些實施方案中，本揭露還提供一種治療或預防疾病的方法，該方法包括向受試者施用治療有效量的如上任一項所述的醫藥組成物、如上任一項所述的凍乾製劑、如上任一項所述的複溶溶液或如上任一項所述的藥盒。

【0171】 在一些實施方案中，本揭露還提供如上任一項所述的醫藥組成物、如上任一項所述的凍乾製劑、如上任一項所述的複溶溶液或如上任一項所述的藥盒，其用於治療或預防疾病。

【0172】 在一個方面，本揭露還提供如前任一項所述的醫藥組成物、如上任一項所述的凍乾製劑、如上任一項所述的複溶溶液或如上任一項所述的藥盒在製備用於預防或治療疾病或病症的藥物中的用途。

【0173】 在一些具體實施方案中，前面任一項所述的疾病是腫瘤。在一些實施方式中，該腫瘤選自肺癌(包括非小細胞肺癌和小細胞肺癌)、乳腺癌、胰腺癌、結直腸癌(包括結腸癌和直腸癌)、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌和膠質母細胞瘤。在一些實施方式中，該腫瘤選自肺癌、乳腺癌、胰腺癌、結腸癌、頭頸癌、胃癌和膠質母細胞瘤。

【0174】 在一些具體的實施方式中，該肺癌為非小細胞肺癌。

【0175】 在一些具體的實施方式中，該肺癌為轉移性非小細胞肺癌。

【0176】 在一些具體的實施方式中，該肺癌為小細胞肺癌。

【0177】 在一些具體的實施方式中，該肺癌為人肺腺癌。

【0178】 在一些具體的實施方式中，該肺癌為胃癌。

【0179】 在一些具體的實施方式中，該腫瘤為 EGFR 和/或 HGFR 相關的腫瘤。

#### 【圖式簡單說明】

##### 【0180】

圖 1 為 Format1 的結構示意圖。

圖 2 為 Format2 的結構示意圖。

圖 3 為抗體與 EGFR CHO-S 細胞結合活性實驗結果圖，其中，圖縱坐標為平均螢光強度(簡稱 MFI，下同)。

圖 4 為抗體與 HGFR CHO-S 細胞結合活性實驗結果圖。

圖 5 為抗體與 H1975-HGF 細胞結合活性實驗結果圖。

圖 6 為抗體與 MKN-45 細胞結合活性實驗結果圖。

圖 7 為抗體對細胞 EGFR 磷酸化的抑制實驗結果。

圖 8 為抗體對細胞 HGFR 磷酸化的抑制實驗結果。

圖 9 為抗體對細胞 AKT 磷酸化的抑制實驗結果。

圖 10 為抗體對細胞表面 HGFR 的減少實驗結果。

圖 11 為抗體對 SNU-5 細胞的增殖抑制。

圖 12 為抗體對 Hs746T 細胞的 ADCC 殺傷實驗結果。

圖 13 為抗體對 H292 細胞的 ADCC 殺傷實驗結果。

圖 14 為抗體抑制 HCC827 小鼠腫瘤細胞的生長。

## 【實施方式】

### 術語

【0181】為了更容易理解本揭露，以下具體定義了某些技術和科學術語。除非在本文中另有明確定義，否則本文使用的所有其它技術和科學術語都具有本揭露所屬技術領域具有通常知識者通常理解的含義。

【0182】本揭露所用的單數形式“一個”、“一種”和“該”包括複數指代，除非上下文清楚表明並非如此。

【0183】除非上下文另外清楚要求，否則在專利說明書和申請專利範圍中，應將詞語“包含”、“具有”、“包括”等理解為“包括但不僅限於”的意義，而不是排他性或窮舉性意義。

【0184】“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述地事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。

【0185】 所屬技術領域中具有通常知識者應當理解，當參考數值範圍、截止值或特定值使用時，“約”可以表示在 1 個或多於 1 個標準偏差之內。或者，“約”可以表示相差最高達 20%的範圍(即 $\pm 20\%$ )。由於本文所用的許多數值是藉由實驗確定的，因此所屬技術領域中具有通常知識者應當理解，此類確定可以在不同實驗之間有差異並且通常在不同實驗之間有差異。由於這種內在差異，認為本文所用的值不應受到過度限制。因此，術語“約”用於涵蓋與指定值相差 $\pm 20\%$ 或更小的變化、 $\pm 10\%$ 或更小的變化、 $\pm 5\%$ 或更小的變化、 $\pm 1\%$ 或更小的變化、 $\pm 0.5\%$ 或更小的變化、或者 $\pm 0.1\%$ 或更小的變化。

【0186】 儘管本揭露提供了含量範圍或含量值，但所屬技術領域中具有通常知識者理解，該含量範圍或含量值涵蓋了所測定具體值的可接受誤差範圍。

【0187】 本揭露所用胺基酸三字母代碼和單字母代碼如 J.biol.chem, 243, p3558(1968)中所述。

【0188】 “HGFR”應作廣泛的理解，旨在涵蓋 HGFR 在哺乳動物體內各階段中的各種形式的分子，例如但不限於 HGFR 基因在擴增、複製、轉錄、剪接、加工、轉譯、修飾過程中所產生的分子(例如前體 HGFR、成熟 HGFR、膜表達的 HGFR、HGFR 剪接變體、修飾的 HGFR、或其片段)；該術語也涵蓋人工製備的或體外表達的 HGFR。

【0189】 “EGFR”應作廣泛的理解，旨在涵蓋 EGFR 在哺乳動物體內各階段中的各種形式的分子，例如但不限於 EGFR 基因在擴增、複製、轉錄、剪接、加工、轉譯、修飾過程中所產生的分子(例如前體 EGFR、成熟 EGFR、膜表達的 EGFR、EGFR 剪接變體、修飾的 EGFR、或其片段)；該術語也涵蓋人工製備的或體外表達的 EGFR。

【0190】術語“胺基酸”是指天然存在的和合成的胺基酸，以及以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的胺基酸類似物和胺基酸模擬物。天然存在的胺基酸是由遺傳密碼編碼的那些胺基酸，以及後來修飾的那些胺基酸，例如羧脯胺酸、 $\gamma$ -羧基谷胺酸和 O-磷酸絲胺酸。胺基酸類似物是指與天然存在的胺基酸具有相同基本化學結構(即與氫、羧基、胺基和 R 基團結合的  $\alpha$  碳)的化合物，例如高絲胺酸、正亮胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。此類類似物具有修飾的 R 基團(例如，正亮胺酸)或修飾的肽骨架，但保留與天然存在的胺基酸相同的基本化學結構。胺基酸模擬物是指具有與胺基酸的一般化學結構不同的結構，但是以與天然存在的胺基酸類似的方式起作用的化學化合物。

【0191】術語“抗體”以最廣義使用，並且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體，多株抗體；單特異性抗體，多特異性抗體(例如雙特異性抗體)，全長抗體和抗體片段(或抗原結合片段，或抗原結合部分)，只要它們展現出期望的抗原結合活性。“天然抗體”指天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然 IgG 抗體是約 150,000 道爾頓的異四聚體蛋白，由二硫鍵結合的兩條輕鏈和兩條重鏈構成。從 N 至 C 端，每條重鏈具有一個可變區(VH)，又稱作可變重域、重鏈可變區，接著是三個恆定域(CH1、CH2 和 CH3)。類似地，從 N 至 C 端，每條輕鏈具有一個可變區(VL)，又稱作可變輕域，或輕鏈可變域，接著是一個恆定輕域(輕鏈恆定區、CL)。

【0192】術語“雙特異性抗體”指能夠對兩個不同抗原或同一抗原的兩個不同抗原表位特異性結合的抗體(包括抗體或其抗原結合片段，如單鏈抗體)。現有技術已揭露了各種結構的雙特異性抗體。根據 IgG 分子的完整性可分為 IgG 樣雙特異性抗體和抗體片段型雙特異性抗體。根據抗原結合區域的數量可分為二

價、三價、四價或更多價的雙特異性抗體。根據結構是否對稱可分為對稱結構雙特異性抗體和不對稱結構雙特異性抗體。其中，片段型雙特異性抗體，例如缺乏 Fc 片段的 Fab 片段，其藉由將 2 個或多個 Fab 片段結合在一個分子中形成雙特異性抗體，其具有較低的免疫原性，且分子量小，具有較高的腫瘤組織滲透性，該類型的典型的抗體結構如 F(ab')<sub>2</sub>、scFv-Fab、(scFv)<sub>2</sub>-Fab 等。IgG 樣雙特異性抗體(例如具有 Fc 片段)，這類抗體相對分子量較大，Fc 片段有助於抗體的純化，並提高其溶解性、穩定性，Fc 部分還可能會與受體 FcRn 結合，增加抗體血清半衰期。典型的雙特異性抗體結構模型如 KiH、CrossMAb、Triomab quadroma、FcΔAdp、ART-Ig、BiMAb、Biclonics、BEAT、DuoBody、Azymetric、XmAb、2:1 TCBs、1Fab-IgG TDB、FynomAb、two-in-one/DAF、scFv-Fab-IgG、DART-Fc、LP-DART、CODV-Fab-TL、HLE-BiTE、F(ab)<sub>2</sub>-CrossMAb、IgG-(scFv)<sub>2</sub>、Bs4Ab、DVD-Ig、Tetravalent-DART-Fc、(scFv)<sub>4</sub>-Fc、CODV-Ig、mAb<sub>2</sub>、F(ab)<sub>4</sub>-CrossMAb 等雙特異性抗體(參見 Aran F. Labrijn 等，Nature Reviews Drug Discovery volume 18，pages585–608(2019)；Chen S1 等，J Immunol Res. 2019 Feb 11；2019:4516041)。

【0193】術語“可變區”或“可變域”指抗原結合分子中結合抗原的域。本文中，特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 中的重鏈可變區標示為 M-VH，輕鏈可變區標示為 M-VL；特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2 中的重鏈可變區標示為 E-VH，輕鏈可變區標示為 E-VL。VH 和 VL 各包含四個保守的框架區(FR)和三個互補決定區(CDR)。其中，術語“互補決定區”或“CDR”指可變結構域內主要促成與抗原結合的區域；“框架”或“FR”是指除 CDR 殘基之外的可變結構域殘基。VH 包含 3 個 CDR 區：HCDR1、HCDR2 和 HCDR3；VL 包含 3 個 CDR 區：

LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。本文中，M-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 M-HCDR1、M-HCDR2 和 M-HCDR3；M-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3；E-VH 中的 3 個 CDR 區分別標示為 E-HCDR1、E-HCDR2 和 E-HCDR3；E-VL 中的 3 個 CDR 區分別標示為 E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3。每個 VH 和 VL 由從胺基末端排到羧基末端按以下順序排列的三個 CDR 和四個 FR 構成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。單個 VH 或 VL 可能足以賦予抗原結合特異性。

【0194】可以藉由各種公知方案來確定 CDR 的胺基酸序列邊界，例如：“Kabat”編號規則(參見 Kabat 等(1991)，“Sequences of Proteins of Immunological Interest”，第 5 版，Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda，MD)、“Chothia”編號規則、“AbM”編號規則、“contact”編號規則(參見 Martin, ACR. Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains[J]. 2001)和 ImMunoGenTics(IMG)編號規則(Lefranc，M.P.等，Dev. Comp. Immunol.，27，55-77(2003)；Front Immunol. 2018 Oct 16;9:2278)等；各種編號系統之間的對應關係是所屬技術領域中具有通常知識者熟知的。本揭露的編號規則如下表 1 中所示。

【0195】表 1. CDR 編號系統之間的關係

CDR	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
HCDR1	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
HCDR2	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
HCDR3	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
LCDR1	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
LCDR2	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
LCDR3	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

【0196】除非另有說明，本揭露實施例中的可變區和 CDR 序列均適用“Kabat”編號規則。儘管在具體的實施方案中，採用了 Kabat 編號規則來限定胺基酸殘基，但是其他編號系統所對應技術方案將視為等同技術方案。

【0197】術語“抗體片段”指不同於完整抗體的分子，其包含完整抗體的部分，該部分保留了完整抗體的抗原結合能力。抗體片段的實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、單域抗體、單鏈 Fab(scFab)、雙抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如 scFv)；以及由抗體片段形成的多特异性抗體。

【0198】Fab 指由免疫球蛋白的 VH 和 CH1(Fab 重鏈)與 VL 和 CL(Fab 輕鏈)組成的蛋白質。

【0199】Fv 指由免疫球蛋白的 VH 與 VL 組成的抗原結合域。

【0200】本揭露中，在一些實施方案中，該第一 Fab 具有 Fab 的結構。而在經替換的 Fab 中，CH1 與 CL 分別被 Titin 鏈或 Obscurin 鏈替代。

【0201】術語“Fc 區”或“片段可結晶區”用於定義抗體重鏈的 C 末端區域，包括天然 Fc 區和改造的 Fc 區。在一些實施方式中，Fc 區包含了相同或不同的兩個亞基。在一些實施方式中，人 IgG 重鏈的 Fc 區定義為從 Cys226 位置處的胺基酸殘基或從 Pro230 延伸至其羧基末端。用於本文所述抗體的合適天然序列 Fc 區包括人 IgG1、IgG2(IgG2A、IgG2B)、IgG3 和 IgG4。除非另有說明，Fc 區的編號規則為 EU 索引。

【0202】術語“Titin 鏈”是指 Titin 蛋白中一段長度為 78-118 個胺基酸的片段，其包含 Titin Ig-樣 152 結構域的肽段或其功能變體。該 Titin 鏈能夠與 Obscurin 鏈形成二聚化複合物。



【0203】術語“Obscurin 鏈”是指 Obscurin 蛋白上一段長度為 87-117 個胺基酸的片段，其包含 Obscurin Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體；或是指 Obscurin-樣 1 蛋白上一段長度為 78-118 個胺基酸的片段，其包含 Obscurin-樣 Ig-樣 1 結構域的肽段或其功能變體。該 Obscurin 鏈能夠與 Titin 鏈結合形成二聚化複合物。本揭露的 Titin 鏈與 Obscurin 鏈可用於替換 Fab 中的 CH1 和 CL，形成經替換的 Fab(Fab-S)。該替換不影響抗原結合分子與抗原的結合。

【0204】術語“抗原結合模塊”指特異性結合目標抗原的多肽分子。抗原結合模塊包括如本文所述的抗體及其片段。具體的抗原結合模塊包括抗體的抗原結合域，其包含抗體重鏈可變區和抗體輕鏈可變區。術語“特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 HGFR 或其表位的模塊。在某些實施例中，特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數(KD)：< 約 1  $\mu$ M、< 約 100 nM 或 < 約 10 nM 或更小，其是藉由 Biacore 方法測量的。在某些實施例中，特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊結合來自不同物種的 HGFR 中的保守表位。術語“特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊”是指能夠以足夠的親和力結合 EGFR 或其表位的模塊，使得含有該模塊的分子可用作靶向 EGFR 的診斷劑和/或治療劑。在某些實施例中，特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊具有以下的平衡解離常數(KD)：< 約 1  $\mu$ M、< 約 100 nM、< 約 10 nM 或更小，其是藉由 Biacore 方法測量的。在某些實施例中，特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊結合來自不同物種的 EGFR 中的保守表位。抗原結合模塊包括如本文定義的抗體片段，例如 Fab，經替換的 Fab 或 Fv。

【0205】在上下文中，“抗原結合模塊 1”、“抗原結合模塊 2”、“連接子 1”、“連接子 2”中的序數詞，其目的僅在於區分不同的技術特徵、化學實體；而不限定任何順序、水平、數量。

【0206】術語“連接子”指連接兩個多肽片段的連接單元。在本文中，同一或不同結構式中出現的連接子可以是相同或不同的。連接子可以是肽連接子，其包含一個或更多個胺基酸，典型的約 1-30 個、2-24 個或 3-15 個胺基酸。應用於本文的連接子可以是相同或不同的。當“-”出現在結構式中，其表示兩側的單元直接藉由共價鍵連接。當術語“鍵”出現在結構單元，其表示該單元兩側的單元直接連接。

【0207】除非另有說明，本揭露實施例中的可變區和 CDR 序列均適用“Kabat”編號規則。

【0208】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述雙特異性抗體，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。本揭露中，“醫藥組成物”和“製劑”並不互相排斥。

【0209】“有效量”包含足以改善或預防醫學病症的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於特定受試者或獸醫學受試者的有效量可依據以下因素而變化：如待治療的病症、受試者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。

【0210】“藥學可接受的載體”或“藥學可接受的賦形劑”包括當與活性成分組合時，允許該成分保留生物學活性並且不與受試者的免疫系統反應的任何材

料。例子包括但不限於任何標準藥物載體，例如磷酸鹽緩衝鹽水溶液、水、乳劑如油/水乳劑、和各種類型的潤濕劑。在一些實施例中，用於氣霧劑或腸胃外施用的稀釋劑是磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)或生理(0.9%)鹽水。包含此類載體的組成物藉由眾所周知的常規方法配製。

**【0211】**“緩衝劑”指藉由其酸-鹼共軛組分的作用而耐受 pH 變化的緩衝劑。將 pH 控制在適當範圍中的緩衝劑的例子包括醋酸鹽、琥珀酸鹽、葡萄糖酸鹽、組胺酸、草酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、枸橼酸鹽、酒石酸鹽、延胡索酸鹽、甘胺醯甘胺酸和其它有機酸緩衝劑。

**【0212】**“組胺酸緩衝劑”是包含組胺酸的緩衝劑。組胺酸緩衝劑的實例包括組胺酸-鹽酸組胺酸，組胺酸-醋酸組胺酸，組胺酸-磷酸組胺酸，組胺酸-硫酸組胺酸等緩衝劑，較佳組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑。組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑可由組胺酸與鹽酸配製而成，或者由組胺酸與鹽酸組胺酸配製而成。

**【0213】**“枸橼酸鹽緩衝劑”是包括枸橼酸根離子的緩衝劑。枸橼酸鹽緩衝劑的實例包括枸橼酸-枸橼酸鈉、枸橼酸-枸橼酸鉀、枸橼酸-枸橼酸鈣、枸橼酸-枸橼酸鎂等。較佳的枸橼酸鹽緩衝劑是枸橼酸-枸橼酸鈉。

**【0214】**“琥珀酸鹽緩衝劑”是包括琥珀酸根離子的緩衝劑。琥珀酸鹽緩衝劑的實例包括琥珀酸-琥珀酸鈉鹽、琥珀酸-琥珀酸鉀、琥珀酸-琥珀酸鈣鹽等。較佳的琥珀酸鹽緩衝劑是琥珀酸-琥珀酸鈉鹽。示例性的，該琥珀酸-琥珀酸鈉可由琥珀酸與氫氧化鈉配製而成，或由琥珀酸與琥珀酸鈉鹽配製而成。

**【0215】**“磷酸鹽緩衝劑”是包括磷酸根離子的緩衝劑。磷酸鹽緩衝劑的實例包括檸檬酸-磷酸氫二鈉、磷酸氫二鈉-磷酸二氫鈉、磷酸氫二鈉-磷酸二氫鉀、磷酸氫二鈉-枸橼酸等。較佳的磷酸鹽緩衝劑是檸檬酸-磷酸氫二鈉。

【0216】“醋酸鹽緩衝劑”是包括醋酸根離子的緩衝劑。醋酸鹽緩衝劑的實例包括醋酸-醋酸鈉、組胺酸-醋酸組胺酸、醋酸-醋酸鉀、醋酸-醋酸鈣、醋酸-醋酸鎂等。較佳的醋酸鹽緩衝劑是醋酸-醋酸鈉。

【0217】“泊洛沙姆(poloxamer)”是環氧乙烷和環氧丙烷的嵌段共聚物，其是水溶性的並在藥物製劑中用作表面活性劑。泊洛沙姆的實例包括泊洛沙姆 188(P188)。

【0218】“凍乾製劑”表示液體或溶液形式的醫藥組成物或液體或溶液製劑經真空冷凍乾燥步驟之後獲得的製劑或醫藥組成物。通常，冷凍乾燥包括預凍、一次乾燥、二次乾燥。預凍目的是冷凍產品，獲得結晶固體；在一些實施方案中，預凍溫度設定為 $-45^{\circ}\text{C}$ ，預凍速度設定為 $1^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 。一次乾燥也稱為主乾燥，是樣品冷凍乾燥的主要階段，目的是移除產品裡冰的同時，保持產品形狀，最小程度的減少對產品的破壞；若一次乾燥的溫度和真空度選擇不當，會導致製品的塌陷；較高的溫度和真空度均會加快凍乾效率，但同時也會增加製品塌陷的風險。在一些實施方案中，一次乾燥的溫度可為本領域常規的溫度，例如 $-30^{\circ}\text{C}$  -  $0^{\circ}\text{C}$ 。二次乾燥也稱為解析乾燥，是藉由抽極限真空(0.01 mbar)和升高溫度( $20^{\circ}\text{C}$  -  $40^{\circ}\text{C}$ )除去製品中結合水的主要步驟。由於大多數生物製品對溫度比較敏感，所以二次乾燥溫度常選擇在溫度範圍的低點，例如 $25^{\circ}\text{C}$ 。冷凍乾燥的時間與冷凍機、凍乾製劑劑量、凍乾藥劑的容器有關。這種時間的調整是為所屬技術領域中具有通常知識者所熟知的。

【0219】本揭露中所述醫藥組成物的溶液形式，若無特殊說明，其中的溶劑均為水。本揭露所述的醫藥組成物能夠達到一種穩定的效果：其中的抗體在貯藏後基本上保留其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物學活性的醫藥組成物，

較佳地，醫藥組成物在貯藏後基本上保留其物理和化學穩定性以及其生物學活性。貯藏期一般基於醫藥組成物的預定保存期來選擇。目前有多種測量蛋白質穩定性的分析技術，可測量在選定溫度貯藏選定時間段後的穩定性。

【0220】“置換”是指溶解抗體蛋白的溶劑體系的置換，例如，使用穩定製劑的緩衝體系經物理操作方式將含抗體蛋白的高鹽或高滲溶劑體系置換，從而使抗體蛋白存在於穩定製劑中。所稱物理操作方式包括但不限於超濾、透析或離心。

【0221】穩定的製劑是在下述情況下沒有觀察到顯著變化的製劑：在冷藏溫度(2-8°C)保存至少 3 個月、較佳 6 個月、更佳 1 年，且甚至更佳地多達 2 年。另外，穩定的液體製劑包括這樣的液體製劑：其在包括 25°C 的溫度保存包括 24 小時、7 天、1 個月、3 個月或 6 個月在內的時段後表現出期望的特徵。還包括 40°C 的溫度保存包括 4 週、1 個月、3 個月或 6 個月在內的時段後表現出期望的特徵。穩定性的典型的例子：藉由 SEC-HPLC 測得，通常不超過約 20%或 10%、較佳不超過約 5%的抗體發生聚集或降解。藉由視覺分析，製劑是淡黃色近無色澄明液體或者無色澄明液體，或澄清至稍微乳白色。該製劑的濃度、pH 和重量克分子滲透壓濃度具有不超過±10%變化，較佳不超過±5%的變化。該製劑通常形成不超過約 10%、較佳不超過約 5%的聚集。

【0222】如果在目檢顏色和/或澄清度後，或者藉由 UV 光散射、尺寸排阻色譜法(SEC)和動態光散射(DLS)測得，抗體沒有顯示出顯著的聚集增加、沉澱和/或變性，那麼該抗體在藥物製劑中“保留它的物理穩定性”。蛋白構象的變化可以藉由螢光光譜法(其確定蛋白三級結構)和藉由 FTIR 光譜法(其確定蛋白二級結構)來評價。

【0223】 如果抗體沒有顯示出顯著的化學改變，那麼該抗體在藥物製劑中“保留它的化學穩定性”。藉由檢測和定量化學上改變的形式的蛋白，可以評估化學穩定性。經常改變蛋白化學結構的降解過程包括水解或截短(藉由諸如尺寸排阻色譜法和 CE-SDS 等方法來評價)、氧化(藉由諸如與質譜法或 MALDI/TOF/MS 結合的肽譜法等方法來評價)、脫醯胺作用(藉由諸如離子交換色譜法、毛細管等電聚焦、肽譜法、異天冬胺酸測量等方法來評價)和異構化(藉由測量異天冬胺酸含量、肽譜法等來評價)。

【0224】 如果抗體在給定時間的生物活性是在製備藥物製劑時表現出的生物活性的預定範圍內，那麼該抗體在藥物製劑中“保留它的生物活性”。

【0225】 “施用”、“給予”和“處理”，當其應用於動物、人、實驗受試者、細胞、組織、器官或生物流體時，是指外源性藥物、治療劑、診斷劑或組成物與動物、人、受試者、細胞、組織、器官或生物流體的接觸。“施用”、“給予”和“處理”可以指例如治療、藥物代謝動力學、診斷、研究和實驗方法。細胞的處理包括試劑與細胞的接觸，以及試劑與流體的接觸，其中該流體與細胞接觸。“施用”、“給予”和“處理”還意指藉由試劑、診斷、結合組成物或藉由另一種細胞體外和離體處理例如細胞。“處理”當其應用於人、獸醫學或研究受試者時，是指治療處理、預防或預防性措施，研究和診斷應用。

【0226】 “治療”意指給予患者內用或外用治療劑，例如包含本揭露的任一種的複溶溶液，該患者具有一種或多種疾病症狀，而巳知該治療劑對這些症狀具有治療作用。通常，在受治療患者或群體中以有效緩解一種或多種疾病症狀的量給予治療劑，以誘導這類症狀退化或抑制這類症狀發展到任何臨床有測量的程度。有效緩解任何具體疾病症狀的治療劑的量(也稱作“治療有效量”)可根據多種

因素變化，例如患者的疾病狀態、年齡和體重，以及藥物在患者產生需要療效的能力。藉由醫生或其它專業衛生保健人士通常用於評價該症狀的嚴重性或進展狀況的任何臨床檢測方法，可評價疾病症狀是否已被減輕。儘管本揭露的實施方案(例如治療方法或製品)在緩解每個目標疾病症狀方面可能無效，但是根據本領域已知的任何統計學檢驗方法如 Student t 檢驗、卡方檢驗、依據 Mann 和 Whitney 的 U 檢驗、Kruskal-Wallis 檢驗(H 檢驗)、Jonckheere-Terpstra 檢驗和 Wilcoxon 檢驗確定，其在統計學顯著數目的患者中應當減輕目標疾病症狀。

【0227】本揭露的複溶溶液可藉由任何合適的手段施用，包括腸胃外、肺內和鼻內，並且如果需要局部治療，則病灶內施用。腸胃外輸注包括肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。給藥可以藉由任何適當的途徑，例如，藉由注射，諸如靜脈內或皮下注射。本文考慮多種給藥時間方案，包括但不限於，單次或在多個時間點多次施用，推注施用和脈衝輸注。在一些實施方案中，本揭露的複溶溶液藉由皮下注射施用。

【0228】本揭露的複溶溶液將以符合良好醫療實踐的方式配製、給藥和施用。在此背景下考慮的因素包括所治療的具體病症、所治療的具體哺乳動物、個體患者的臨床狀況、病症的起因、試劑的遞送部位、施用方法、施用時間安排以及醫學從業者已知的其他因素。視需要地，複溶溶液還可以與用於預防或治療該病症的一種或更多種其它試劑一起配製。此類其它試劑的有效量取決於複溶溶液中存在的抗原結合分子的量、病症或治療的類型以及其它因素。可以與本文所述相同的劑量和施用路徑使用，或以本文所述劑量的約 1 至 99% 使用，或以任何劑量使用，並藉由經驗/臨床確定為合適的任何途徑使用。在以上說明書中提出了本揭露一種或多種實施方式的細節。雖然可使用與本文所述類似或相同的

任何方法和材料來實施或測試本揭露，但是以下描述較佳的方法和材料。藉由說明書和申請專利範圍，本揭露的其他特點、目的和優點將是顯而易見的。在說明書和申請專利範圍中，除非上下文中有清楚的另外指明，單數形式包括複數指代物的情況。除非另有定義，本文使用的所有技術和科學術語都具有本揭露所屬技術領域具有通常知識者所理解的一般含義。說明書中引用的所有專利和出版物都藉由引用納入。提出以下實施例是為了更全面地說明本揭露的較佳實施方式。這些實施例不應以任何方式理解為限制本揭露的範圍，本揭露的範圍由申請專利範圍限定。

### 實施例-特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體製備與檢測

【0229】 PCT/CN2022/105714(申請日：2022.07.14；優先權專利申請號：CN202110794137.9)藉由援引完整收入本揭露。

#### 實施例 1：抗原蛋白及抗體的製備

##### 【0230】 1.1 抗原蛋白結構

以人 EGFR 蛋白(UniProt Epidermal growth factor receptor, Uniprot 號：P00533)作為 EGFR 的模板，在 EGFR 蛋白基礎上融合 His 標籤，設計本發明檢測用的帶 His 標籤的人 EGFR 蛋白胞外域(簡稱：EGFR-His)；其胺基酸序列如下：

【0231】 EGFR-His 的胺基酸序列：

LEEKKVCQGTSNKLTLQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDL  
SFLKTIQEVAGYVLIANTVERIPLNLQIIRGNMYEENSYALAVLSNYDANK  
TGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNMSMDFQ  
NHLGSCQKCDPSCPNGSCWGAGEENCQKLTKIICAQQCSGRRCRGKSPSDCCH  
NQCAAGCTGPRESDCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGK



YSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKCKKCEGPCR  
KVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTISISGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDP  
QELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVSL  
NITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGEN  
SCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPRE  
FVENSECIQCHPECLPQAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCAPAGVM  
GENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPGLEGCP TNGPKIPSHHHHHH

SEQ ID NO : 42

註釋：劃線部分為 EGFR 蛋白胞外域；斜體部分為 His 標籤。

【0232】 以人 HGFR 蛋白(UniProt Hepatocyte growth factor receptor, Uniprot 號：P08581)作為 HGFR 的模板，在 HGFR 蛋白基礎上融合 His 標籤或 Fc，設計本發明檢測用的帶 His 標籤的 HGFR 蛋白胞外域(簡稱 HGFR-His)、帶 Fc 標籤的 HGFR 蛋白胞外域(簡稱 HGFR-Fc)，其胺基酸序列如下：

【0233】 HGFR-His 的胺基酸序列：

ECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEE  
DLQKVAEYKTGPVLEHPDCFPCQDCSSKANLSGGVWKNINMALVVDITYY  
DDQLISCGSVNRGTCQRHVFPNHHTADIQSEVHCIFSPQIEEPSQCPDCVVSAL  
GAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHPLHSISVRRLKETKDGFMFLTDQS  
YIDVLPFRDSYPIKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDAQTFHTRIIRFCSINSGL  
HSYMEMPLCILTEKRKKRSTKKEVFNILQAA YVSKPGAQLARQIGASLND  
ILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFPKIYVNDFFNKIVNKNNVRCLQHFYGP  
NHEHCFNRTLRLNSSGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFGMGQFSEVLLTSISTFI  
KGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSHPVSPEVIVEHTLNQN

GYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEEC  
SGTWTQOICLPAIYKVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRNNKFDLKKTRVLL  
GNECTLTLSESTMNTLKCTVGPAMNKHFNMSIIISNGHGTTQYSTFSYVDPV  
ITSISPKYGP MAGG TLLTLTGNYLNSGNSRHISIGGKTCTLKSVSNSILECYTPA  
QTISTEFAVKLKIDLANRETSIFSYREDPIVYEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLNS  
VSVPRMVINVHEAGRNF TVACQHR SNSEIICCTTPSLQQLNLQLPLKTKAFFM  
LDGILSKYFDLIYVHNPVFKPF EK PVMISMGNENVLEIKGNDIDPEAVKGEVL  
KVGNKSCENIHLHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVIVQPD  
QNFTHHHHHH

SEQ ID NO : 43

註釋：劃線部分為 HGFR 蛋白胞外域；斜體部分為 His 標籤。

【0234】以人 HGF 蛋白(UniProt Hepatocyte growth factor, Uniprot 號：P14210)作為 HGF 的模板，設計本揭露檢測用帶 His 標籤的 HGF 蛋白(簡稱 HGF-His)，其胺基酸序列如下：

【0235】HGF-His 的胺基酸序列：

QRKRRNTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIKTKKVNTADQCANRCTR NKGLPFTC  
KAFVFDKARKQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIRNCIIGKGRSY  
KGTVSITKSGIKCQPWSSMIPHEHSFLPSSYRGKDLQENYCRNPRGEEGPWC  
FTSNPEVRYEVCDIQCSEVECMTCNGESYRGLMDHTESGKICQRWDHQTPH  
RHKFLPERYPDKGFDDNYCRNPDGQPRPWCYTLDPHTRWEYCAIKTCADNT  
MNDTDVPLETTECIQGQGEYRGTVNTIWNIGIPCQRWDSQYPHEHDMTPEN  
FKCKDLRENYCRNPDGSESPWCFTTDPNIRVGYCSQIPNCDMSHGQDCYRGN  
GKNYMGNLSQTRSGLTCSMWDKNMEDLHRHIFWEPDASKLNENYCRNPDD

DAHGPWCYTGNPLIPWDYCPISRCEGDTTPTIVNLDHPVISCAKTKQLRVVN  
GIPTRTNIGWMVSLRYRNKHICGGSLIKESWVLTARQCFPSRDLKDYEAWLG  
IHDVHGRGDEKCKQVLNVSQLVYGPEGSDLVLMKLARPAVLDDFVSTIDL  
NYGCTIPEKTSCSVYGGWGYTGLINYDGLLRVAHLYIMGNEKCSQHHRGKVT  
LNSEICAGAEEKIGSGPCEGDYGGPLVCEQHKMRMVLGVIVPGRGCAIPNRP  
GIFVRVAYYAKWIHKIILTYKVPQSHHHHHH

SEQ ID NO : 44

註釋：劃線部分為 HGF 蛋白；斜體部分為 His 標籤。

### 【0236】 1.2 蛋白的純化

#### 【0237】 1.2.1 重組蛋白的純化步驟：

將細胞表達上清樣品高速離心去除雜質，並將緩衝液置換為 PBS，加入咪唑至終濃度為 5mM。用含有 5mM 咪唑的 PBS 溶液平衡鎳管柱，沖洗 2-5 倍管柱體積。將置換後的細胞上清樣品上 Ni Sepharose excel 管柱(GE, 17-3712-02)。用含有 5mM 咪唑的 PBS 溶液沖洗管柱，至 A280 讀數降至基線。後用 PBS+10mM 咪唑沖洗層析管柱，除去非特異結合的雜蛋白，並收集流出液。再用含有 300mM 咪唑的 PBS 溶液沖提目的蛋白，並收集沖提峰。收集的沖提液濃縮後用凝膠層析 Superdex200(GE, 28-9893-35)進一步純化，流動相為 PBS。去除聚體峰，收集沖提峰。所得到的蛋白經電泳，肽圖，LC-MS 鑑定為正確後分裝備用。

#### 【0238】 1.2.2 抗體的純化步驟：

將細胞表達的上清樣品經高速離心去除雜質，上清進行 MabSelect Sure(GE, 17-5438-01)親和層析。MabSelect Sure 層析管柱先用 0.2M NaOH 再生，利用純水沖洗後用 PBS 平衡管柱，將上清結合後，利用 PBS 進行洗滌至 A280 讀數降

至基線。用 0.1M 醋酸緩衝液在 pH3.5 條件下沖提目的蛋白，用 1M Tris-HCl 中和。沖提樣品適當濃縮後利用 PBS 平衡好的凝膠層析 Superdex200(GE, 28-9893-35)進一步純化，合併收集目的蛋白所在接收管濃縮至適當濃度。此方法用來純化本發明中涉及的抗體。

## 實施例 2. 特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的製備及鑑定

【0239】 利用特異性結合 HGFR 的分子與特異性結合 EGFR 的分子，構建特異性結合 HGFR 和 EGFR 的抗體。

### 【0240】 2.1 特異性結合 EGFR 的分子

特異性結合 EGFR 的分子可以來源於任意適宜的抗體，例如 Zalutumumab(簡稱 Zal)或其變體(例如 Zal.1, Zal.1 是藉由將 Zal 輕鏈第一位胺基酸殘基由 A 突變為 D 獲得)，其中，

【0241】 Zal 重鏈的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW  
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA  
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG  
TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKP  
KDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY  
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD  
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 1

【0242】 Zal 輕鏈的胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD  
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN  
SYPLTFGGGTKV  
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS  
 GNSQESVTEQDSKDYSLSSITLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS  
 FNRGEC

SEQ ID NO : 2

【0243】 Zal 的重鏈可變區的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW  
 VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  
 DGITMVRGVMKDYFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO : 3

【0244】 Zal 的輕鏈可變區的胺基酸序列：

AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD  
 ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN  
SYPLTFGGGTKV  
 EIK

SEQ ID NO : 4

【0245】 Zal.1 的重鏈可變區的胺基酸序列為 SEQ ID NO : 3

【0246】 Zal.1 的輕鏈可變區的胺基酸序列：

*DI*QLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD  
 ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN  
SYPLTFGGGTKV  
 EIK

SEQ ID NO : 5。

【0247】 Zal 和 Zal.1 的 CDR 序列見表 2：

【0248】表 2. 特異性結合 EGFR 分子的 CDR

抗體	重鏈		輕鏈	
	Zal.1、Zal	HCDR1	TYGMH (SEQ ID NO : 6)	LCDR1
	HCDR2	VIWDDGSYKYYGDSVKG (SEQ ID NO : 7)	LCDR2	DASSLES (SEQ ID NO : 10)
	HCDR3	DGITMVRGVMKDYFDY (SEQ ID NO : 8)	LCDR3	QQFNSYPLT (SEQ ID NO : 11)

備註：上述 CDR 根據 Kabat 編號系統確認。

### 【0249】2.2 特異性結合 HGFR 的分子

特異性結合 HGFR 的分子可以來源於任意適宜的抗體，包括描述於國際公開號 WO2013003680A1(藉由援引完整收入本文)中的 Onartuzumab(簡稱 Omab)等抗體；描述於國際公開號 WO2016165580A1(藉由援引完整收入本文)中的 Ab10 等抗體；以及上述抗體的突變抗體。其中，Omab、Ab10 的可變區的胺基酸序列如下：

【0250】 Omab 的重鏈可變區的胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEW  
VGMIDPSNSDTRFNP~~NFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATY~~  
RSYVTPLDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO : 12

【0251】 Omab 的輕鏈可變區的胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGKA  
PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAYPW  
TFGQGTKVEIK

SEQ ID NO : 13

【0252】 Ab10 的重鏈可變區的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSNYGVHWVRQAPGKGLEW  
 LAVIWSSGGSTNYAAAFVSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARN  
HDNPYNYAMDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 14

【0253】 Ab10 的輕鏈可變區的胺基酸序列：

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPK  
 LLIYLASNLASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSDLPPTFG  
 QGTKLEIK

SEQ ID NO : 15

藉由對 Ab10 的 CDR 進行突變，獲得 Ab10 突變抗體：Ab10.1；Ab10.1 的  
 恆定區與 Ab10 相同，Ab10.1 可變區胺基酸序列如下：

【0254】 Ab10.1 的重鏈可變區的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSDYGVHWVRQAPGKGLEW  
 LAVIWSSGGSTNYADAFVSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARN  
HDNPYIYAMDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO : 16

【0255】 Ab10.1 的輕鏈可變區的胺基酸序列：

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPK  
 LLIYRGSFLATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSDLPPTF  
 GQGTKLEIK

SEQ ID NO : 17

備註：上述特異性結合 HGFR 分子的序列中，其中下劃線部分為根據 Kabat 編號系統確認的 CDR 區部分，斜體加粗部分為突變胺基酸殘基。

【0256】 特異性結合 HGFR 分子的 CDR 見表 3：

【0257】 表 3. 特異性結合 HGFR 分子的 CDR

抗體	重鏈		輕鏈	
Omab	HCDR1	SYWLH (SEQ ID NO : 18)	LCDR1	KSSQSLLYTSSQKNYLA (SEQ ID NO : 21)
	HCDR2	MIDPSNSDTRFNPNFKD (SEQ ID NO : 19)	LCDR2	WASTRES (SEQ ID NO : 22)
	HCDR3	YRSYVTPLDY (SEQ ID NO : 20)	LCDR3	QQYYAYPWT (SEQ ID NO : 23)
Ab10	HCDR1	NYGVH (SEQ ID NO : 24)	LCDR1	RADKSVSTSTYNYLH (SEQ ID NO : 27)
	HCDR2	VIWSGGSTNYAAAFVS (SEQ ID NO : 25)	LCDR2	LASNLAS (SEQ ID NO : 28)
	HCDR3	NHDNPYNYAMDY (SEQ ID NO : 26)	LCDR3	QHSRDLPT (SEQ ID NO : 29)
Ab10.1	HCDR1	DYGVH (SEQ ID NO : 30)	LCDR1	RADKSVSTSTYNYLH (SEQ ID NO : 27)
	HCDR2	VIWSGGSTNYADAFVS (SEQ ID NO : 31)	LCDR2	RGSFLAT (SEQ ID NO : 33)
	HCDR3	NHDNPYIYAMDY (SEQ ID NO : 32)	LCDR3	QHSRDLPT (SEQ ID NO : 29)

備註：上述 CDR 根據 Kabat 編號系統確認。

### 【0258】 2.3 特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體

利用特異性結合 HGFR 的分子與特異性結合 EGFR 的分子，構建特異性結合 HGFR 和 EGFR 的具有 Format1 或 Format2 結構的雙特異性抗體，Format1 的結構示意圖見圖 1，Format2 的結構示意圖見圖 2。其中，

Format1 包含如下結構的 4 條鏈，其中，

鏈 1 為：

VH(抗 EGFR 抗體)- 連接子 1-VH(抗 HGFR 抗體 1)-IgG<sub>1</sub>(CH1)-IgG<sub>1</sub>Fc(knob)，

鏈 2 為：VL(抗 EGFR 抗體)- 連接子 1-VL(抗 HGFR 抗體 1)-CL，



鏈 3 為：VH(抗 HGFR 抗體 2)- 連接子 2-Titin 鏈-IgG<sub>1</sub>Fc(hole) ，

鏈 4 為：VL(抗 HGFR 抗體 2)- 連接子 2-Obseurin 鏈。

【0259】 Format2 包含如下結構的 4 條鏈，其中，

鏈 1 為：VH(抗 HGFR 抗體)-IgG<sub>1</sub>(CH1)-IgG<sub>1</sub>Fc(knob) ，

鏈 2 為：VL(抗 HGFR 抗體)-CL ，

鏈 3 為：VH(抗 EGFR 抗體)- 連接子 2- Titin 鏈-IgG<sub>1</sub>Fc(hole) ，

鏈 4 為：VL(抗 EGFR 抗體)- 連接子 2- Obseurin 鏈；

示例性地，利用 Ab10.1(抗 HGFR 抗體 1)、Omab(抗 HGFR 抗體 2)、Zal.1(抗 EGFR 抗體)、人 IgG<sub>1</sub> 重鏈恆定區/kappa 輕鏈恆定區以及 T.16(Titin 鏈)/O.28(Obseurin 鏈)，構建具有 Format1 結構的 EM1 和具有 Format2 結構的 EM2。

【0260】 EM1 的 4 條鏈的胺基酸序列如下：

【0261】 EM1 的鏈 1 的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW  
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGQVQLVESGGGVVQ  
PGRSLRLSCAASGFSLSDYGVHWVRQAPGKGLEWLAVIWSSGGSTNYADAFV  
SRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNHDNPYIYAMDYWGQGT  
TVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV  
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT  
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN  
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN  
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA

VEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOGNVFSCSVMH  
EALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 34

【0262】 EM1 的鏈 2 的胺基酸序列：

DIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISSALVWYQOKPGKAPKLLIYD  
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGGGTKV  
EIKGGGGSGGGGDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWY  
QOKPGOPP KLLIYRGSFLATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQ  
HSRDL PPTFGOGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE  
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYEEKHKVYAC  
EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 35

【0263】 EM1 的鏈 3 的胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEW  
VGMIDPSNSDTRFNPFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATY  
RSYVTPLDYWGOGTLVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTG  
EPTPEVTWSTGGRKIHSEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRN  
EFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV  
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL  
HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKN  
QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVD  
KSRWQOGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 36

【0264】 EM1 的鏈 4 的胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSOSLLYTSSOKNYLAWYQOKPGKA  
PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAYPW  
TFGQGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVS  
WEKDKOPVTAGVRFRLAODGDLYRLKILDQLSDSGQYVCRARNAHGEAF  
ACLGLOVDAEA

SEQ ID NO : 37

【0265】 EM2 的 4 條鏈的胺基酸序列如下所示：

【0266】 EM2 的鏈 1 的胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEW  
VGMIDPSNSDTRFNPVNFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATY  
RSYVTPLDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP  
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN  
TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD  
WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVS  
LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR  
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 38

【0267】 EM2 的鏈 2 的胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSOSLLYTSSOKNYLAWYQOKPGKA  
PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAYPW  
TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW

KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLISKADYEKHKVYACEVTHQ  
GLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO : 39

【0268】 EM2 的鏈 3 的胺基酸序列：

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEW  
VAVIWDDGSYKYYGDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR  
DGITMVRGVMKDYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEGKVL  
TVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEOGRFHIENTDDSTTLTIKDVOKODGG  
LYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSIDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL  
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV  
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSS  
REEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL  
VSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO : 40

【0269】 EM2 的鏈 4 的胺基酸序列：

DIQLTQSPSSLASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYD  
ASSLESGVPSRFSGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNQSYPLTFGGGTKV  
EIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPOVSWEKDKQPV  
TAGVRFRLAODGDLYRLKILDQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDA  
EA

SEQ ID NO : 41

備註：上述序列中，單下劃線部分為可變區，虛下劃線部分為 CL，點下劃線部分為 Fc 區，斜體部分為 CH1，雙下劃線部分為連接子，波浪線部分為 Obscurin 鏈/ Titin-T 鏈。

【0270】 連接子 1 的胺基酸序列：GGGGSGGGG (SEQ ID NO : 45)

【0271】 連接子 2 的胺基酸序列：GGGGS (SEQ ID NO : 46)

【0272】 IgG1Fc(knob)的胺基酸序列：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS  
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO : 47)

【0273】 IgG<sub>1</sub>Fc(hole)的胺基酸序列：

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED  
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK  
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFY  
PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFS  
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(SEQ ID NO : 48)

CL :

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS  
GNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS  
FNRGEC

(SEQ ID NO : 49)

T.16(Titin 鏈)

GIPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSEQEGRF  
HIENTDDSTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI

(SEQ ID NO : 50)

O.28(Obscurin 鏈)

SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVR  
FRLAQDGDLYRLKILDQLSDSGQYVCRARNAHGGEAFACLGLQVDAEA

(SEQ ID NO : 51)。

**測試例**

**測試例 1：Biacore 檢測體外結合親和力和動力學實驗**

【0274】藉由 Biacore T200(GE)測定待測分子與人 EGFR(SEQ ID NO : 42) 或人 HGFR 蛋白(SEQ ID NO : 43)的親和力，方法如下：

用 Protein A 生物傳感芯片親和捕獲抗體分子，然後於芯片表面流經抗原 180 秒，之後解離 600 秒，用 Biacore T200 儀器實時檢測反應信號獲得結合和解離曲線。在每個實驗循環解離完成後，用 10 mM Gly-HCl(pH 1.5)將生物傳感芯片洗淨再生。數據擬合模型採用 1:1 Model，獲得待測分子親和力數值。本實施例中，陽性對照 MCLA 為一種特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體(具體序列參見 WO2019031965A1 中的 PB8532)。

【0275】實驗結果見表 4，實驗結果表明，本揭露構建的突變抗體和雙特異性抗體均具有很強的親和力，Ab10.1 的親和力至少是母抗體 Ab10 親和力的 4 倍。

【0276】表 4：本發明抗體與人 EGFR 或人 HGFR 的體外親和力

抗體	抗原	ka(1/Ms)	kd(1/s)	KD(M)
EM1	EGFR-His	1.42E+05	1.03E-03	7.29E-09
	HGFR-His	5.48E+04	1.24E-04	2.26E-09
EM2	EGFR-His	1.16E+05	9.48E-04	8.17E-09
	HGFR-His	5.05E+04	1.53E-04	3.04E-09
MCLA	EGFR-His	6.85E+04	4.73E-03	6.91E-08
	HGFR-His	2.95E+04	3.03E-04	1.03E-08
Zal	EGFR-His	7.16E+04	1.44E-03	2.01E-08
Ab10.1	HGFR-His	4.08E+04	3.09E-04	7.56E-09
Ab10	HGFR-His	2.64E+04	8.70E-04	3.30E-08

### 測試例 2：抗體的體外細胞結合實驗

【0277】特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的細胞結合活性藉由流式細胞儀來檢測。將  $1 \times 10^6$  個/mL EGFR CHO-S 穩轉細胞株、HGFR CHO-S 穩轉細胞株、H1975-HGF 或 MKN-45 腫瘤細胞株用 1%BSA PBS 緩衝液封閉後，加入不同濃度稀釋的抗體樣品(C25 為陰性對照，其為無關靶點的 IgG1 抗體蛋白，以下同)孵育 1 小時。洗兩次後，再加入 R-PE-羊抗人(H+L)抗體(Invitrogen，CAT#H10104)孵育 0.5 小時。洗兩次後，使用流式細胞儀讀取螢光信號值。

【0278】實驗結果見圖 3 至圖 6，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體對腫瘤細胞的結合能力比陽性抗體 MCLA 更強。

### 測試例 3：抗體拮抗 EGFR 結合 EGF 的阻斷實驗

【0279】抗體對 EGF/EGFR 的阻斷能力藉由 ELISA 來檢測。包被  $1 \mu\text{g/mL}$  兔抗 His 抗體(金斯瑞，A01857)， $4^\circ\text{C}$  過夜後封閉。洗板後加入  $2 \mu\text{g/mL}$  EGFR-His(SEQ ID NO: 42)，孵育 1h。洗板後加入  $2 \mu\text{g/mL}$  EGF-mFc(Acro，EGF-H525b) 和不同濃度稀釋的抗體，孵育 1 小時。洗板後加入辣根過氧化物酶-羊抗鼠 IgG

抗體(Jackson, 115-035-062), 孵育 1 小時。洗板後加入四甲基聯苯胺溶液顯色, 最後加入終止液, 在酶標儀上測量 OD450 值。實施例中, 陽性對照 JNJ 為一種特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體(JNJ 也稱 Amivantamab, 具體序列結構參見 WHO Drug Information, 33(2): 237 - 239)。

【0280】 實驗結果見表 5, 實驗結果表明, 本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能有效阻斷 EGF 與 EGFR 的結合。

【0281】 表 5. 雙特異性抗原結合分子阻斷 EGF 與 EGFR 的結合實驗結果

抗體	IC <sub>50</sub> (μg/mL)	Max(%)
EM1	2.37	93.5
EM2	2.60	94.5
JNJ	3.66	90.5

#### 測試例 4：抗體拮抗 HGFR 結合 HGF 的阻斷實驗

【0282】 抗體對 HGF/HGFR 的阻斷能力藉由 ELISA 來檢測。包被 5μg/mL HGFR-His(序列參見 SEQ ID NO: 43), 4°C 過夜後封閉。洗板後加入 2μg/mL bio-HGF-His(序列參見 SEQ ID NO: 44)和不同濃度稀釋的抗體, 孵育 1 小時。洗板後加入辣根過氧化物酶-鏈黴親和素(Jackson, 016-030-084), 孵育 1 小時。洗板後加入四甲基聯苯胺溶液顯色, 最後加入終止液, 在酶標儀上測量 OD450 值。

【0283】 實驗結果見表 6, 實驗結果顯示, 本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體阻斷 HGFR 結合 HGF 的最大阻斷力比陽性抗體 JNJ 更強。



【0284】表 6. 雙特異性抗原結合分子阻斷 HGF 與 HGFR 的結合實驗結果

抗體	IC50( $\mu\text{g/mL}$ )	Max(%)
EM1	0.25	95.5
JNJ	0.27	82.3
MCLA	1.36	94.1

**測試例 5：抗體對細胞 EGFR 磷酸化的抑制實驗**

【0285】取 H292 細胞(也稱 NCI-H292，人肺癌細胞(淋巴結轉移)，中國科學院細胞庫，下同)以 12000 個/孔鋪於 96 孔板(Corning，3599)，培養基為 RPMI1640+10%FBS，其後將 96 孔板在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 24 小時。第二天，棄去培養基，更換成無血清的培養基(RPMI640+25mM HEPES+0.1mM NEAA+1mM 丙酮酸鈉)饑餓 16-20 小時。第三天，配製抗體，首濃度為 6 $\mu\text{M}$ ，5 倍梯度稀釋，更換饑餓培養基，37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 1 小時，期間加入 50 $\mu\text{L}$  100ng/mL rEGF(R&D，236-EG-200)，37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱繼續培養 15 分鐘，最後根據 PHOSPHO-EGFR(TYR1068)KITS(Cisbio，64EG1PEG)說明書，檢測磷酸化 EGFR。

【0286】實驗結果見圖 7，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能有效抑制細胞 EGFR 磷酸化。

**測試例 6：抗體對細胞 HGFR 磷酸化的抑制實驗**

【0287】取 H292 細胞以 12000 個/孔鋪於 96 孔板(Corning，3599)，培養基為 RPMI1640+10%FBS，其後將 96 孔板在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 24 小時。第二天，棄去培養基，更換成無血清的培養基(RPMI640+25mM HEPES+0.1mM NEAA+1mM 丙酮酸鈉)饑餓 16-20 小時。第三天，配製抗體，首濃度為 1 $\mu\text{M}$ ，10 倍梯度稀釋，更換饑餓培養基，37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 1 小時，期間加入 50 $\mu\text{L}$

200ng/mL rHGF(R&D, 294-HG-005)37°C、5% CO<sub>2</sub>培養箱繼續培養 30 分鐘，最後根據 p-c-Met(Tyr1234/1235)Assay Kit(PerkinElmer, ALSU-PCMET-A50)說明書，檢測磷酸化 HGFR。

【0288】實驗結果見圖 8，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能有效抑制細胞 HGFR 磷酸化，抑制能力比 Ab10.1 強。

#### 測試例 7：抗體對細胞 AKT 磷酸化的抑制實驗

【0289】取 H292 細胞以 12000 個/孔鋪於 96 孔板(Corning, 3599)，培養基為 RPMI1640+10% FBS，其後將 96 孔板在 37°C、5% CO<sub>2</sub>培養箱培養 24 小時。第二天，棄去培養基，更換成無血清的培養基(RPMI640+25mM HEPES+0.1mM NEAA+1mM 丙酮酸鈉)饑餓 16-20 小時。第三天，配製抗體，首濃度為 4μM，5 倍梯度稀釋，更換饑餓培養基，37°C、5% CO<sub>2</sub>培養箱培養 1 小時，期間加入 50μL 200ng/mL rHGF(R&D, 294-HG-005)和 50ng/mL rEGF(R&D, 236-EG-200)，混合均勻，37°C、5% CO<sub>2</sub>培養箱繼續培養 1 小時，最後根據 PHOSPHO-AKT(SER473)KITS(Cisbio, 64AKSPEG)說明書，檢測磷酸化 AKT。細胞內 AKT 磷酸化水平藉由 665nm 的螢光信號值與 620nm 的螢光信號值比值(ratio)來反映， $\text{比值} = \frac{665\text{nm 處螢光信號值}}{620\text{nm 處螢光信號值}} \times 10^4$ ，比值越高，細胞內 AKT 磷酸化水平越高。

【0290】實驗結果見圖 9，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能有效抑制細胞 AKT 磷酸化，且抑制能力比陽性對照抗體強。

#### 測試例 8：抗體降低細胞表面的 HGFR 表達

【0291】取 HCC827 細胞(人非小細胞肺癌細胞，源自 ATCC)以  $3 \times 10^5$  個/孔鋪於 6 孔板，培養基 RPMI1640+10% FBS，其後將 6 孔板在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 24 小時。配製抗體至濃度 200nM，處理且反應 18 小時。處理過後，PBS 洗細胞一次，加入 500 $\mu$ L 無酶細胞解離緩衝液(Gibco, #13151)收集細胞，藉由離心分離細胞與無酶細胞解離緩衝液。使用羊抗人 HGFR 抗體(R&D systems, AF276)進行免疫螢光染色，4°C 反應 1 小時。隨後，用含 2% FBS 的 PBS 洗兩次。其後加入 ALEXA488-驢抗羊二抗(Thermo Fisher, A-11055)4°C 反應 1 小時，洗兩次後用 BD Cytofix(BD, #554655)固定細胞。再用 PBS 洗一次後，使用流式細胞儀讀取螢光信號值。

【0292】實驗結果見圖 10，實驗結果顯示，相較陽性對照抗體，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能更有效地減少細胞表面的 HGFR，抑制受體信號通路。

#### 測試例 9：抗體對 SNU-5 細胞的增殖抑制實驗

【0293】取 SNU-5 細胞(人胃癌細胞，源自 ATCC)以 4000 個/孔鋪於 96 孔板(Corning, 3903)，培養基為 IMDM+5% FBS，其後將 96 孔板在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 24 小時。配製抗體至濃度 5 $\mu$ M，5 倍梯度稀釋，加入上述 96 孔板，其後在 37°C、5% CO<sub>2</sub> 培養箱培養 5 天，最後，根據說明書配製 CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay(Promega, G7573)，每孔加入 50 $\mu$ L CTG，室溫下孵育 10min，用封底膜封好後，用多標記微孔板檢測系統(PerkinElmer, victor3)檢測螢光強度(Luminescence，簡稱 Lum)。

【0294】計算公式：Lum=測定值-培養基讀數；

%抑制=(Lum0-Lum)/ Lum0\*100%；

其中 Lum0 為抗體濃度為 0 的孔的螢光強度，Lum 為各稀釋濃度抗體孔的螢光強度。

【0295】實驗結果見圖 11，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體對 SNU-5 細胞的增殖抑制能力比陽性抗體更強。

#### 測試例 10：抗體對腫瘤細胞的 ADCC 殺傷實驗

【0296】配製抗體至 200nM 濃度，5 倍梯度稀釋。分別收集腫瘤細胞：Hs746T 細胞(人胃癌細胞，南京科佰生物科技有限公司)和 H292 細胞，PBS 洗一次後，用緩衝液(PBS+10%FBS+20mM HEPES)調整細胞密度為  $1 \times 10^6$  個/mL，然後在 2mL 細胞中加入 3 $\mu$ L BATDA 試劑(PerkinElmer，AD0116)，在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 培養箱孵育 15min。離心後，用沖洗緩衝液(PBS +20mM HEPES)洗三次，計數調整細胞密度為  $1 \times 10^5$  個/mL。收集 NK92--FCGR3A(176V)細胞(穩定轉化有 FCGR3A(176V)的 NK92 細胞(購自南京科佰生物科技有限公司))，PBS 洗一次後，用培養基重新懸浮細胞計數，調整細胞密度為  $5 \times 10^5$  個/mL。最後在 96 孔板(corning，3788)中加入 100 $\mu$ L NK92--FCGR3A(176V)細胞，50 $\mu$ L 稀釋抗體，50 $\mu$ L 標記後的腫瘤細胞。同時，設置自發對照釋放孔，其不含 NK92--FCGR3A(176V)細胞，而含有 100 $\mu$ L 培養基；設置陽性對照孔，其含有 10 $\mu$ L 裂解緩衝液+ 50 $\mu$ L 標記後的腫瘤細胞+140 $\mu$ L 培養基；設置背景對照孔，其含標記後的細胞上清 50 $\mu$ L +150 $\mu$ L 培養基。然後將 96 孔板 300rpm 離心 2 分鐘後，在 37°C，5% CO<sub>2</sub> 培養箱孵育 2 小時。取上清 100 $\mu$ L 到新 96 孔板(corning，3788)，300g 離心 5min 後，取 20 $\mu$ L 到檢測板(PerkinElmer，AD0116)，然後加入 200 $\mu$ L 鎔溶液(PerkinElmer，AD0116)，室溫下震盪孵育 15 分鐘，最後檢測 TRF。其中，EM1(afuc)為去岩藻糖基化的 EM1；EM2(afuc)為去岩藻糖基化的 EM2。

【0297】 計算公式：特異釋放%=(實驗釋放-自發釋放)/(最大釋放-自發釋放)\*100。

【0298】 實驗結果見圖 12 和圖 13，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體去岩藻糖基化後，可顯著提高其對細胞的 ADCC 殺傷能力。

### 測試例 11：抗體在小鼠 H1975-HGF 模型的體內藥效實驗

【0299】 將 H1975-HGF 細胞(穩轉人 HGF 的 H1975 細胞(人肺腺癌細胞，ATCC))(5×10<sup>6</sup>個)接種於 CD1 裸雌性小鼠(維通利華)右肋部皮下。

【0300】 當腫瘤體積大小為 189mm<sup>3</sup> 時，根據腫瘤體積大小將動物隨機分組，每組 10 隻，包括 C25-3mpk 組(陰性對照，其為無關靶點的 IgG1 抗體蛋白，給藥劑量為 3 mg/kg)、JNJ-3mpk 組(陽性對照，給藥劑量為 3 mg/kg)和 EM1-3.5mpk 組(EM1 試驗組，給藥劑量為 3.5 mg/kg)。以動物分組(0 天)起，每週給藥兩次，腹腔注射給藥，連續 2 到 3 週。每週測量腫瘤體積 2 次，稱小鼠體重，記錄數據。藉由 T-檢驗對數據進行統計學分析。其中，C25-3mpk、JNJ-3mpk、EM1-3.5mpk 為等莫耳量。

【0301】 腫瘤體積(T)計算公式： $T = 1/2 \text{長} \times (\text{短})^2$ ；

相對腫瘤增殖率  $T/C\% = (T - T_0) / (C - C_0) \times 100\%$ ；

抑瘤率  $TGI\% = 1 - T/C\%$ ；

其中，T 和 T<sub>0</sub> 為給藥組腫瘤體積，其中 T<sub>0</sub> 為實驗開始時的腫瘤體積；C 和 C<sub>0</sub> 是陰性對照組腫瘤體積，其中 C<sub>0</sub> 是陰性對照組實驗開始時的腫瘤體積。

【0302】 實驗結果見表 7，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能顯著抑制腫瘤細胞的生長，第 21 天時，等莫耳的本揭

露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體組的平均腫瘤體積小於陽性對照的一半，抑瘤藥效強於陽性對照抗體 JNJ。

**【0303】表 7. 抗體在小鼠 H1975-HGF 模型的體內藥效實驗**

分組	平均腫瘤體積 D0	平均腫瘤體積 D21	抑瘤率(%) D21
C25-3mpk	189.46	2355.30	-
JNJ-3mpk	190.07	551.37	83.32%
EM1-3.5mpk	189.63	261.10	96.70%

### 測試例 12：抗體在小鼠 HCC827 模型的體內藥效實驗

**【0304】** 將 HCC827 細胞(人非小細胞肺癌細胞, 源自 ATCC)( $8.555 \times 10^6$  個) 接種於 NUNU 雌性小鼠(維通利華)右肋部皮下。

**【0305】** 當瘤體積大小為  $200\text{mm}^3$  時，根據瘤體積大小將動物隨機分組，每組 10 隻，包括 C25-3mpk 組(陰性對照，其中 C25 為無關靶點的 IgG1 抗體蛋白，給藥劑量為 3 mg/kg)、MCLA-3mpk 組(陽性對照，給藥劑量為 3 mg/kg)、EM1-3.5mpk 組(EM1 高劑量試驗組，給藥劑量為 3.5mg/kg)、EM1-1.17mpk 組(EM1 低劑量試驗組，給藥劑量為 1.17mg/kg)和 EM2-3 mpk 組(EM2 試驗組，給藥劑量為 3mg/kg)。以動物分組(0 天)起，每週給藥兩次，腹腔注射給藥，連續 2 到 3 週。每週測量腫瘤體積 2 次，稱小鼠體重，記錄數據。其中，C25-3mpk、MCLA-3mpk、EM1-3.5mpk 和 EM2-3 mpk 為等莫耳量。

**【0306】** 實驗結果見圖 14，實驗結果顯示，本揭露的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體能顯著抑制腫瘤細胞的生長，抑瘤效果強於陽性對照抗體。

### 製備實施例-特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體製劑

#### **【0307】SEC 分子排阻色譜法：**

根據凝膠孔隙的孔徑大小與高分子樣品分子的線團尺寸間的相對關係而對溶質進行分離的分析的方法。

【0308】  $SEC\%(\text{SEC 單體含量百分比}) = A \text{ 單體} / A \text{ 總} \times 100\%$  (A 單體為樣品中主峰單體的峰面積，A 總為所有峰面積之和)。 $\Delta SEC\% = \text{穩定性實驗後製劑的 } SEC\% - \text{穩定性實驗前製劑的 } SEC\%$ 。

【0309】 SEC 測定用儀器：安捷倫 HPLC 1260；

管柱：Waters，BioResolve™ SEC mAb 200Å，2.5μm，7.8×300mm。

【0310】 NR-CE 毛細管凝膠電泳：

將凝膠移到毛細管中作為支持介質進行的一種電泳，並在一定的電壓下根據樣品分子量的大小進行分離的方法。

【0311】  $NR-CE\% = A \text{ 主峰} / A \text{ 總} \times 100\%$  (A 主峰為樣品中主峰的峰面積，A 總為所有峰面積之和)。

【0312】  $\Delta NR-CE\% = \text{穩定性實驗後製劑的 } NR-CE\% - \text{穩定性實驗前製劑的 } NR-CE\%$ 。

【0313】 CE 測定用儀器：Beckman 毛細管電泳儀，型號 PA800 plus。

【0314】 IEC 離子交換色譜：

以離子交換樹脂或化學鍵合離子交換劑為固定相，利用被分離組分離子交換能力的差別或選擇性係數的差別而實現分離的色譜方法。

【0315】  $IEC\% = A \text{ 中性峰面積} / A \text{ 總面積} \times 100\%$  (A 總面積為酸性峰、中性峰和鹼性峰面積之和)。 $\Delta IEC\% = \text{穩定性實驗後製劑的 } IEC\% - \text{穩定性實驗前製劑的 } IEC\%$ 。

【0316】 IEC 測定用儀器：安捷倫 HPLC 1260。

**【0317】 滲透壓測定：**

冰點法測定滲透壓，以冰點下降值與溶液的莫耳濃度成正比例關係為基礎，採用高靈敏度感溫元件，測定溶液結冰點，藉由電量轉化為滲透壓。

**【0318】 滲透壓測定用儀器：**羅澤 Loser，型號 OM815。

**蛋白**

**【0319】** 以下實施例所採用的蛋白為 HGFR-EGFR 雙特異性抗體 EM1(以下簡稱“蛋白”)。

**【0320】** 蛋白的濃度測定用儀器：紫外可見分光光度計，型號：Nano Drop oneC，光程為 1 mm。

**製劑實施例 1. 不同離子強度篩選**

**【0321】** 用表 8 所示的緩衝體系製備 100 mg/mL 蛋白、80 mg/mL 蔗糖、0.4 mg/mL 聚山梨酯 80(PS80)的製劑。對樣品進行強制降解研究(40°C 放置 4 週)，以 SEC 和 NR-CE 為評價指標，考察不同緩衝體系對蛋白穩定性的影響。

**【0322】** 結果見表 8。SEC 數據顯示，兩者沒有明顯差異。NR-CE 數據顯示，20 mM 離子強度的製劑組優於 50 mM 離子強度的製劑組。

**【0323】 表 8 不同離子強度篩選結果**

組別	緩衝體系	放置條件	△SEC%	△NR-CE%
1	20 mM His-HCl pH 5.5	40°C W4	-14.3	-12.5
2	50 mM His-HCl pH 5.5	40°C W4	-13.6	-16.6

註釋：His-HCl 代表組胺酸-鹽酸組胺酸；40°C W4：40°C 放置 4 週，下同。

**製劑實施例 2. pH 和緩衝體系篩選**



【0324】用表 9 所示的緩衝體系製備 100 mg/mL 蛋白、80 mg/mL 蔗糖、0.4 mg/mL 聚山梨酯 80(PS80)的製劑。對樣品進行強制降解研究(40°C 放置 4 週)，以外觀、SEC 和 NR-CE 為評價指標，考察不同緩衝體系對蛋白穩定性的影響。

【0325】結果見表 9。外觀數據顯示，含 His-HCl 和 His-AA 的製劑的外觀優於其他組。SEC 及 NR-CE 數據顯示，40°C 放置 4 週後，含 His-HCl(pH 6.0 或 pH 6.5)的製劑的單體純度優於其他組。

【0326】表 9 pH 和緩衝體系篩選結果

組別	緩衝體系	放置條件	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ NR-CE%
1	20 mM AA pH 5.0	40°C W4	顆粒	-13.4	-14.3
2	20 mM AA pH 5.5	40°C W4	顆粒	-13.6	-10.5
3	20 mM His-AA pH 5.5	40°C W4	澄明	-13.2	-11.4
4	20 mM His-HCl pH 5.5	40°C W4	乳光	-14.3	-12.5
5	20 mM His-HCl pH 6.0	40°C W4	乳光	-13.0	-9.1
6	20 mM His-HCl pH 6.5	40°C W4	乳光	-13.5	-8.8
7	20 mM SA pH 5.5	40°C W4	嚴重乳光	-13.3	-12.1
8	20 mM CA pH 5.5	40°C W4	顆粒	-13.1	-12.3
9	20 mM PB pH 6.5	40°C W4	顆粒	-14.3	-7.6

註釋：AA 代表醋酸-醋酸鈉鹽；His-AA 代表組胺酸-醋酸組胺酸；CA 代表枸橼酸-枸橼酸鈉鹽；SA 代表琥珀酸-琥珀酸鈉鹽；PB 代表磷酸氫二鈉-磷酸二氫鈉鹽；下同。

### 製劑實施例 3. 糖種類篩選

【0327】用 20 mM His-HCl 緩衝液(pH 6.0)製備 100 mg/mL 蛋白、表 10 所示的不同種類的糖和 0.6 mg/mL PS80 的製劑。對樣品進行強制降解研究(40°C 放置 4 週)，以外觀、SEC、NR-CE 為評價指標，考察不同糖種類對蛋白穩定性的影響。

【0328】 結果見表 10，外觀和純度項數據顯示，40°C 放置 4 週後，含蔗糖的製劑組優於含海藻糖的製劑組。

【0329】 表 10 糖種類篩選結果

組別	糖	放置條件	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ NR-CE%
1	75 mg/mL 蔗糖	40°C W4	澄明	-16.2	-6.0
2	75 mg/mL 海藻糖	40°C W4	少量顆粒	-16.4	-8.8

#### 製劑實施例 4. 表面活性劑篩選

【0330】 用 20 mM His-HCl 緩衝液 (pH 6.0) 製備 100 mg/mL 蛋白、75 mg/mL 蔗糖、表 11 所示表面活性劑的製劑。對樣品進行強制降解研究(25°C，300 rpm 振搖 7 天；40°C 放置 4 週)，以 SEC 和 NR-CE 為評價指標，考察不同表面活性劑對蛋白穩定性的影響。

【0331】 結果見表 11。外觀數據顯示，振搖 7 天後，含 0.4 mg/mL PS80 的製劑組外觀差於其他製劑組；40°C 放置 4 週後，含 0.6 mg/mL 泊洛沙姆 188(P188) 的製劑組外觀差於其他製劑組。NR-CE 數據顯示，40°C 放置 4 週後，含 0.6 mg/mL 泊洛沙姆 188(P188) 的製劑組差於其他製劑組，含 0.4 mg/mL PS80 的製劑組略優，含 0.6 mg/mL PS80 的製劑組和含 0.8 mg/mL PS80 的製劑組沒有明顯差異。

【0333】表 11 表面活性劑篩選結果

組別	表面活性劑	放置條件	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ NR-CE%
1	0.4 mg/mL PS80	振搖 D7	少量顆粒	-1.9	-0.3
		40°C W4	澄明	-16.1	-4.5
2	0.6 mg/mL PS80	振搖 D7	澄明	-2.1	0.0
		40°C W4	澄明	-16.2	-6.0
3	0.8 mg/mL PS80	振搖 D7	澄明	-2.0	-0.1
		40°C W4	澄明	-16.6	-6.4
4	0.6 mg/mL 泊洛沙姆 188(P188)	振搖 D7	澄明	-2.2	1.0
		40°C W4	少量顆粒	-16.4	-9.8

註釋：振搖 D7：振搖 7 天；40°C W4：40°C 放置 4 週。

### 製劑實施例 5. 凍乾

【0334】製備表 12 蛋白樣品並進行凍乾，凍乾參數見表 13：

【0335】表 12 蛋白凍乾劑處方設計表

凍乾方式	緩衝體系	蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	PS80 濃度 mg/mL	灌裝體積 mL	複溶體積 mL
高濃度直接 凍乾	20mM His- HCl pH 6.0	100	70	0.6	3.5	3
稀凍濃溶	10mM His- HCl pH 6.0	50	37.5	0.3	7.0	3

【0336】表 13 蛋白凍乾工藝開發凍乾參數

凍乾工藝參數	設定溫度	設定時間 (min)	保持時間 (min)	真空度(Pa)
預凍	5°C	10	60	N/A
	-45°C	40	120	N/A
一次乾燥	-10°C	120	3000	10
二次乾燥	25°C	60	1	10
	25°C	1	600	1

\*：一次乾燥與二次乾燥時間根據具體情況進行調整。

【0337】兩種凍乾成品外觀顯示粉餅均完整，無明顯塌陷，粉餅外觀無顯著差異。

#### 製劑實施例 6. 凍乾穩定性 1

【0338】用 10 mM His-HCl pH6.0 製備 37.5 mg/mL 蔗糖、0.3 mg/mL PS80、50 mg/mL 蛋白樣品的製劑，用 20 mL 西林瓶和 20 mm 凍乾膠塞進行凍乾工藝篩選。凍乾參數見表 14。終工藝樣品凍乾前後及高溫穩定性見表 15。

【0339】表 14 蛋白凍乾工藝開發凍乾參數

凍乾工藝參數	設定溫度	設定時間 (min)	保持時間 (min)	真空度(Pa)
預凍	5°C	10	60	N/A
	-45°C	40	120	N/A
一次乾燥	-5°C	120	3000	10
二次乾燥	25°C	60	1	10
	25°C	1	600	1

\*：一次乾燥與二次乾燥時間根據具體情況進行調整。

【0340】表 15 凍乾後產品穩定性數據

時間	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ NR-CE%	$\Delta$ IEC%
凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A
凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.1	-0.6	-0.5
40°C 4W	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.8	0.1	-1.8

【0341】結果顯示，凍乾前外觀澄明，凍乾後粉餅完整無明顯塌陷，複溶澄明；高溫(40°C)結果顯示，40°C 4W 條件下 SEC、NR-CE 和 IEC 無顯著變化，穩定性較好。

### 製劑實施例 7. 黏度與 pH 關係

【0342】 分別將用 20 mM His-HCl pH5.0、20 mM His-HCl pH6.0 製備的蛋白濃縮至不同濃度，測定其在 25°C 的黏度。結果見表 16，在 His-HCl 體系中，pH 5.0 的黏度低於 pH 6.0。

【0343】 表 16 黏度與 pH 的關係

蛋白濃度 mg/mL	His-HCl pH 5.0 25°C 黏度(cp)	His-HCl pH 6.0 25°C 黏度(cp)
100	4.7	4.3
120	6.9	7.7
150	14.2	22.0
180	35.9	64.7
200	84.8	N/A

註釋：N/A 表示由於樣品黏度太大，無法製備。

### 製劑實施例 8. 凍乾穩定性 2(皮下製劑)

【0344】 製備表 17 蛋白樣品並進行凍乾，凍乾參數見表 14：

【0345】 表 17 蛋白凍乾劑處方設計表

序號	凍乾方式	緩衝體系	蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	鹽酸精胺酸濃度/mM	PS80 濃度 mg/mL
1	稀凍 濃溶	10mM His-HCl pH 6.0	60	37.5	0	0.3
2		10mM His-HCl pH 5.0	75		0	
3			100		100	

【0346】表 18 蛋白複溶處方

序號	緩衝體系	複溶後蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	鹽酸精胺酸濃 度/mM	PS80 濃度 mg/mL
1	20mM His-HCl pH 6.0	120	75	0	0.6
2	20mM His-HCl pH 5.0	150		0	
3		200		200	

【0347】表 19 凍乾後產品穩定性數據

序號	時間	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ NR-CE%	$\Delta$ IEC%
1	凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.2	0.1	-1.1
	複溶後 25°C 24h	澄明	-0.2	-0.8	-1.5
2	凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.4	-0.5	-0.7
	複溶後 25°C 24h	澄明	-0.4	-0.9	-1.2
3	凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.5	0.3	-0.8
	複溶後 25°C 24h	澄明	-1.1	0.0	-1.6

【0348】結果顯示，凍乾前外觀澄明，凍乾後粉餅完整無明顯塌陷，複溶澄明；複溶後 25°C 24h 結果顯示，SEC、NR-CE 和 IEC 無顯著變化，穩定性較好。

#### 製劑實施例 9. 凍乾穩定性 3(皮下製劑)

【0349】製備表 20 蛋白樣品並進行凍乾，凍乾參數見表 14：

【0350】表 20 蛋白凍乾劑處方設計表

序號	凍乾方式	緩衝體系	蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	甲硫胺酸濃度 mM	透明質酸酶濃度 U/mL	PS80 濃度 mg/mL
1	稀凍濃溶	10mM His-HCl pH 5.0	75	37.5	5	1000	0.3
2		10mM His-HCl pH 6.0	60				

【0351】表 21 蛋白復溶處方

序號	緩衝體系	復溶後蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	甲硫胺酸濃度 mM	透明質酸酶濃度 U/mL	PS80 濃度 mg/mL
1	20mM His-HCl pH 5.0	150	75	10	2000	0.6
2	20mM His-HCl pH 6.0	120				

【0352】表 22 凍乾後產品穩定性數據

序號	時間	外觀	$\Delta$ SEC%	$\Delta$ 酶活變化值%
1	凍乾前	澄明	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，復溶澄明	0.7	N/A
	40°C 4W	白色餅狀無塌陷，復溶澄明	-4.3	-2.1
2	凍乾前	澄明	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，復溶澄明	2.3	N/A
	40°C 4W	白色餅狀無塌陷，復溶澄明	-4.6	5.3

【0353】結果顯示，凍乾前外觀澄明，凍乾後粉餅完整無明顯塌陷，復溶澄明；高溫結果顯示，40°C 4W 條件下 SEC 和酶活無顯著變化，穩定性較好。

#### 製劑實施例 10. 凍乾穩定性 4(皮下製劑)

【0354】製備表 23 蛋白樣品並進行凍乾，凍乾參數見表 14：

【0355】 表 23 蛋白凍乾劑處方設計表

序號	凍乾方式	緩衝體系	蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	甲硫胺酸 濃度 mM	透明質酸酶 濃度 U/mL	PS80 濃度 mg/mL
1	稀凍 濃溶	10mM His- HCl pH 6.0	60	37.5	0	1000	0.3
2					5		

【0356】 表 24 蛋白複溶處方

序號	緩衝體系	複溶後蛋白濃 度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	甲硫胺酸 濃度 mM	透明質酸酶 濃度 U/mL	PS80 濃度 mg/mL
1	20mM His- HCl pH 6.0	120	75	0	2000	0.6
2				10		



【0357】表 25 凍乾後產品穩定性數據

序號	時間	外觀	ΔSEC%	ΔNR-CE%	ΔIEC%	Δ酶活變化值 %
1	凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.9	0.0	-1.2	N/A
	40°C 4W	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-1.2	-1.4	-3.3	1.7
	2-8°C M6	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	0.6	0.0	2.7	N/A
	25°C M6	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.6	-0.9	-0.3	N/A
2	凍乾前	澄明	N/A	N/A	N/A	N/A
	凍乾後	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.8	0.1	-0.4	N/A
	40°C 4W	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-1.4	-1.7	-2.6	3.1
	2-8°C M6	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	1.0	0.0	2.2	N/A
	25°C M6	白色餅狀無塌陷，複溶澄明	-0.2	-1.1	-0.5	N/A

註釋：40°C 4W 表示該條件下 40°C 放置 4 週，2-8°C M6 表示該條件下 4°C 放置 6 個月，25°C M6 表示該條件下 25°C 放置 6 個月。

【0358】結果顯示，凍乾前外觀澄明，凍乾後粉餅完整無明顯塌陷，複溶澄明；40°C 4W、25°C M6 及 2-8°C M6 結果顯示，純度項和酶活無顯著變化，穩定性較好。

#### 製劑實施例 11. 終處方凍乾 5(皮下製劑)

【0359】製備表 26 蛋白樣品並進行凍乾，凍乾參數見表 14：

【0360】 表 26 蛋白凍乾劑處方設計表

序號	凍乾方式	緩衝體系	蛋白濃度 mg/mL	蔗糖濃度 mg/mL	甲硫胺酸 濃度 mM	透明質酸酶 濃度 U/mL	PS80 濃度 mg/mL
1	稀凍濃溶	10mM His-HCl pH 5.0	60	28	4	800	0.24

【0361】 凍乾結果顯示，凍乾成品外觀顯示粉餅完整，無明顯塌陷。複溶後處方為蛋白濃度 150mg/mL，25mM pH5.0 His-HCl，蔗糖 70mg/mL，10mM 甲硫胺酸，PS80 0.6mg/mL，2000U/mL 透明質酸酶，複溶後外觀澄清透明。

【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="910144中文序列表.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-12-19">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112145642</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-11-24</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>B121</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>CN</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>202211485154.5</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-11-24</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">大陸商江蘇恆瑞醫藥股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>JIANGSU HENGRUI PHARMACEUTICALS CO.,
LTD.</ApplicantNameLatin>
  <InventorName languageCode="zh">李,小菲</InventorName>
  <InventorNameLatin>LI, XIAOFEI</InventorNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">一種包含特異性結合HGFR和EGFR的雙特異性抗體的
醫藥組成物</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>51</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

<INSDQualifier id="q2">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS
TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNYSYPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYESTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>125</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..125</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGSKYKYYGD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNFSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLASVGDVRTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNQSYPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q12">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TYGMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q14">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWDDGSYKYYGDSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DGITMVRGVMKDYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q18">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQDISSALV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 10" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q20">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DASSLES</INSDSeq_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>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQFNSYPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNP
    NFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>113</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..113</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q26">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRES
GVPSRFSGSGSGTDFLTLSLQPEDFATYYCQYYAYPWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSNYGVHWVRQAPGKGLEWLAVIWSGGSTNYAAA
FVSRLTISKDNSKNTVYLMNSLRAEDTAVYYCARNHDNPYNYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPKLLIYLASNLAGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRDLPTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q32">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSDYGVHWVRQAPGKGLEWLAVIWSGGSTNYADA
FVSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNHNPYIYAMDYWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPKLLIYRGSFLATGV
PDRFSGSGSGTDFLTISSLQAEDVAVYYCQHSRDLPTFGQGKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SYWLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q38">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MIDPSNSDTRFNPNFKD</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q40">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YRSYVTPLDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
```



```
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q42">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KSSQSLLYTSSQKNYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q44">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WASTRES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q46">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQYYAYPWT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NYGVH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q50">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VIWGGSTNYAAAFVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q52">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NHDNPYNYAMDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q54">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RADKSVSTSTYNYLH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>LASNLAS</INSDSeq_sequence>
</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>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHSRDLPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q60">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DYGVB</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWGGSTNYADAFVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q64">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NHDNPYIYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 33" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```



```

<INSDQualifier id="q66">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RGSFLAT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>584</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..584</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q68">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLVTVSSGGGGSGGGGQVQLVESG
GGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSYGVHWVRQAPGKGLEWLAVIWSGGSTNYADAFVSRLTISKDNKNTVYLQMNSLRAE
DTAVYYCARNHNPYIYAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF

```

```
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMEALHNHYTQKSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>334</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..334</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
  SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNISYPLTFGGGTKVEIKGGGGSGGGGDIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRAD
  KSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPKLLIYRGSFLATGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSRDLPPTFGQGT
  KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLS
  KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q72">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTSYWLHWVRQAPGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNP
NFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGLTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPIDISIDEG
KVLTVASAFTEPTPEVTWSTGGRKIHSEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI
DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>215</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..215</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q74">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPKAPKLLIYWASTRES
GVPSRFSGSGSGTDFLTLSLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGQGTKVEIKGGGSSGAPRFLTRPKASVSVGKDATLS
CQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGLYRLKILDQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>449</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..449</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q76">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFSTSYLHWVRQAPGKGLEWVGMIDPSNSDTRFNP
NFKDRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCATYRSYVTPLDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE

```

```
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKSSQSLLYTSSQKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRES
  GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYAYPWTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
  NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>455</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..455</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q80">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWDGGSYKYYGD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDGITMVRGVMKDYFDYWGQGLTVTVSSGGGGSGIPPKIECLPID
ISIDEQKVLTVASAFTEPTPEVTWSTGGRKIHSEQGRFHIENTDDSTTLTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVN
IHRSIDKHTHCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLSCAVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>209</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..209</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q82">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDISSALVWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSESGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFN SYPLTFGGGTKVEIKGGGGSSGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGN
PFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLKILDQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LEEKKVCQGTSNKLTLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYVQRNYDLSFLKTIQEVA
GYVLIALNTVERIPLNLQIRGNMYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNLQEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRD
IVSSDFLSNMSMDFQNHLSGSCQKCDPSCPNGSCWAGEENCQKLTKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGPRES
DCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDVNPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGADSYEMEEDGVRKC
KKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSIGDLHILPVAFRGDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFL

```

```

IQAWPENRTDLHAFENLEIRGRTKQHGGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISDGDV IISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQ
KTKIISNRGENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPPREFVENSEC IQCHPECLPQA
MNI TCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGTGPGLEGCP TNGPKIPSH
HHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>914</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..914</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q88">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ECKEALAKSEMNVNMKYQLPNFTAETPIQNVILHEHHIFLGATNYIYVLNEEDLQKVAEYKT
  GPVLEHPDCFPQCDCSSKANLSGGVWVDNINMALVVDTYDDQLISCGSVNRGTCQRHVFPHNHTADIQSEVHCIFSPQI
  EEPSQCPDCVVSALGAKVLSSVKDRFINFFVGNTINSSYFPDHLPHSISVRRLKETKDGMFLTDQSYIDVLPFRDSYP
  IKYVHAFESNNFIYFLTVQRETLDQTFHTRIIRFCSINSLHSYMEMPLECILTEKRKKRSTKKEVFNIIQAAYVSKPG
  AQLARQIGASLNDDILFGVFAQSKPDSAEPMDRSAMCAFP IKYVNDFFNKIVNKNVNRCLQHFYGPNEHECFNRTLLRNS
  SGCEARRDEYRTEFTTALQRVDLFMGQFSEVLLTSISTFIKGDLTIANLGTSEGRFMQVVVSRSGPSTPHVNFLLDSDHPV
  SPEVIVEHTLNQNGYTLVITGKKITKIPLNGLGCRHFQSCSQCLSAPPFVQCGWCHDKCVRSEECLSGTWTQQICLPAIY
  KVFPNSAPLEGGTRLTICGWDFGFRNKNKFDLKKTRVLLGNESCTLTLESESTMNTLKTVPAMNKHFNMSIIISNGHGT
  TQYSTFSYVDPVITSISPKYGP MAGGTLTLTGNYLNSGNSRHSISGGKTCTLKSVSNSILECYTPAQTISTEFAVKLKI
  DLANRETSIFSYREDPIVYIEIHPTKSFISGGSTITGVGKNLSVSVPRMVINVHEAGRNFVACQHRNSNEIICCTPSL
  QQLNLQLPLKTKAFFMLDGLSKYFDLIYVHNPFVKPFKPVMSMGNEENVLEIKGNDIDPEAVKGEVLKVGNKSCENIH
  LHSEAVLCTVPNDLLKLNSELNIEWKQAISSTVLGKVI VQPDQNFTHHHHHH</INSDSeq_sequence>

```



```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>703</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..703</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q90">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QRKRRNTIHEFKKSAKTTLIKIDPALKIKTKKVNTADQCANRCTRNKGLPFTCKAFVFDKAR
KQCLWFPFNSMSSGVKKEFGHEFDLYENKDYIRNCIGKGRSYKGTVSITKSGIKCQPWSSMIPHEHSFLPSSYRGKDLQ
ENYCRNPRGEEGPPWCFTSNPEVRYEVCIPQCSEVECMTNCGESYRGLMDHTESGKICQRWDHQTPHRHKFLPERYPDK
GFDDNYCRNPDGQPRPWCYTLDPHTRWEYCAIKTCADNTMNDTDVPLETTECIQGQGEYRGTVNTIWNIGIPCQRWDSQY
PHEHDMTPENFKCKDLRENYCRNPDGSESPWCFTTDPNIRVGYCSQIPNCDMSHGQDCYRGNKGNYMGNLSQTRSGLTCS
MWDKNMEDLHRHIFWEPDASKLNENYCRNPDHAGHPWCYTGNPLIPWDYCPISRCEGDTTPTIVNLDHPVISCATKQL
RVVNGIPTRTNIGWMVSLRYRNKHCIGGSLIKESWVLTARQCFPSRDLDYEAWLGIHDVHGRGDEKCKQVLNVSQLVYG
PEGSDLVLMKLARPAVLDDFVSTIDLPNYGCTIPEKTSCSVYGWGYTGLINVDGLLRVAHLYIMGNEKCSQHHRGKVTLN
ESEICAGAEKIGSGPCEGDYGGPLVCEQHKMRMVLGVIIPGRGCAIPNRPGIFVVRVAYYAKWIHKIILTYKVPQSHHHHH
H</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q92">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGSGGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q94">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGGS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q96">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
    EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCREEMTKNQ
    VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
    LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q98">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSSREEMTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<INSDQualifier id="q100">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>98</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..98</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GIPPKIECLPIDISIDEGKVLTVASAFTGEPTPEVTWSTGGRKIHSQEQGRFHIENTDDSTT
LTIKDVQKQDGGLYTLTLRNEFGSDSATVNIHIRSI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>97</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..97</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q104">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGAPRFLTRPKASVVSVGKDATLSCQIVGNPFPQVSWEKDKQPVTAGVRFRLAQDGDLYRLK
  ILDLQLSDSGQYVCRARNAHGEAFACLGLQVDAEA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種醫藥組成物，包含特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體和緩衝劑，其中，

該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含至少一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和至少一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2；

該抗原結合模塊 1 包含重鏈可變區 M-VH 和輕鏈可變區 M-VL，該 M-VH 包含 M-HCDR1、M-HCDR2 和 M-HCDR3，該 M-VL 包含 M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3，和

該抗原結合模塊 2 包含重鏈可變區 E-VH 和輕鏈可變區 E-VL，該 E-VH 包含 E-HCDR1、E-HCDR2 和 E-HCDR3，該 E-VL 包含 E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3，

該 E-HCDR1、E-HCDR2、E-HCDR3、E-LCDR1、E-LCDR2 和 E-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，該 E-HCDR1 如 SEQ ID NO：6 所示，該 E-HCDR2 如 SEQ ID NO：7 所示，該 E-HCDR3 如 SEQ ID NO：8 所示，該 E-LCDR1 如 SEQ ID NO：9 所示，該 E-LCDR2 如 SEQ ID NO：10 所示，和該 E-LCDR3 如 SEQ ID NO：11 所示；和

該 M-HCDR1、M-HCDR2、M-HCDR3、M-LCDR1、M-LCDR2 和 M-LCDR3 是根據 Kabat 編號規則定義的，其中，

(i)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO：30 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO：31 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO：32 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO：27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO：33 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO：29 所示，或

(ii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 18 所示，該 M-HCDR2 包含 SEQ ID NO : 19 所示，該 M-HCDR3 包含 SEQ ID NO : 20 所示，該 M-LCDR1 包含 SEQ ID NO : 21 所示，該 M-LCDR2 包含 SEQ ID NO : 22 所示，和該 M-LCDR3 包含 SEQ ID NO : 23 所示，或

(iii)該 M-HCDR1 如 SEQ ID NO : 24 所示，該 M-HCDR2 如 SEQ ID NO : 25 所示，該 M-HCDR3 如 SEQ ID NO : 26 所示，該 M-LCDR1 如 SEQ ID NO : 27 所示，該 M-LCDR2 如 SEQ ID NO : 28 所示，和該 M-LCDR3 如 SEQ ID NO : 29 所示；

該緩衝劑為組胺酸緩衝劑、醋酸鹽緩衝劑、枸橼酸鹽緩衝劑、琥珀酸鹽緩衝劑或磷酸鹽緩衝劑；

較佳地，該緩衝劑為組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑。

【請求項2】 如請求項 1 所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5；

較佳地，該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2；

更佳地，該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1mg/mL 至 250mg/mL；

較佳地，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 1 mg/mL 至 200 mg/mL；

更佳地，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 50 mg/mL 至 200 mg/mL；



最佳地，該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體的濃度為 80 mg/mL 至 180 mg/mL。

【請求項4】如請求項 1 至 3 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含表面活性劑；

較佳地，該表面活性劑為聚山梨酯或泊洛沙姆；

更佳地，該表面活性劑為聚山梨酯 80。

【請求項5】如請求項 4 所述的醫藥組成物，其中該表面活性劑的濃度為 0.01mg/mL 至 1.0mg/mL；

較佳地，該表面活性劑的濃度為 0.1mg/mL 至 0.8mg/mL；

更佳地，該表面活性劑的濃度為 0.4mg/mL 至 0.8mg/mL。

【請求項6】如請求項 1 至 5 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物包含糖；

較佳地，該糖為蔗糖、海藻糖、甘露醇或山梨糖醇；

更佳地，該糖為蔗糖。

【請求項7】如請求項 6 所述的醫藥組成物，其中該糖的濃度為 10 mg/mL 至 100 mg/mL；

較佳地，該糖的濃度為 20 mg/mL 至 80 mg/mL；

更佳地，該糖的濃度為 60mg/mL 至 80mg/mL。

【請求項8】如請求項 1 至 7 中任一項所述的醫藥組成物，其中該緩衝劑的濃度為 5mM 至 100mM；

較佳地，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 50mM；

更佳地，該緩衝劑的濃度為 5mM 至 30mM。

【請求項9】如請求項 1 至 8 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物還包含輔料；較佳地，該輔料為甲硫胺酸、鹽酸精胺酸、甘胺酸、脯胺酸、組胺酸、苯丙胺酸、谷胺酸、天冬胺酸、氯化鈉、氯化鈣或乙二胺四乙酸二鈉；更佳地，該輔料為甲硫胺酸或鹽酸精胺酸；最佳地，該輔料為甲硫胺酸。

【請求項10】如請求項 9 所述的醫藥組成物，其中該輔料的濃度為 1 mM 至 300 mM；較佳地，輔料的濃度為 1 mM 至 200 mM；更佳地，輔料的濃度為 1mM 至 20 mM。

【請求項11】如請求項 1 至 10 中任一項所述的醫藥組成物，其中該醫藥組成物還包含酶；較佳地，該酶為透明質酸酶。

【請求項12】如請求項 11 所述的醫藥組成物，其中該酶的濃度為 10 U/mL 至 3000 U/mL；較佳地，該酶的濃度為 150 U/mL 至 2400 U/mL；更佳地，該酶的濃度為 700 U/mL 至 2400 U/mL；更佳地，該酶的濃度為 1600 U/mL 至 2400 U/mL。

【請求項13】如請求項 1 至 12 中任一項所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體中，

(i)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含兩個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

其中一個抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO：30 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO：31 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO：32 所示的 M-HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：27 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：33 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：29 所示的 M-LCDR3；

另一個抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO：18 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO：19 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO：20 所示的 M-HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：21 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：22 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：23 所示的 M-LCDR3；和

該抗原結合模塊 2，其 E-VH 具有：如 SEQ ID NO：6 所示的 E-HCDR1、如 SEQ ID NO：7 所示的 E-HCDR2 和如 SEQ ID NO：8 所示的 E-HCDR3，並且其 E-VL 具有：如 SEQ ID NO：9 所示的 E-LCDR1、如 SEQ ID NO：10 所示的 E-LCDR2 和如 SEQ ID NO：11 所示的 E-LCDR3；或

(ii) 該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

該抗原結合模塊 1，其 M-VH 具有：如 SEQ ID NO：18 所示的 M-HCDR1、如 SEQ ID NO：19 所示的 M-HCDR2 和如 SEQ ID NO：20 所示的 M-HCDR3，並且其 M-VL 具有：如 SEQ ID NO：21 所示的 M-LCDR1、如 SEQ ID NO：22 所示的 M-LCDR2 和如 SEQ ID NO：23 所示的 M-LCDR3；和

該抗原結合模塊 2，其 E-VH 具有：如 SEQ ID NO：6 所示的 E-HCDR1、如 SEQ ID NO：7 所示的 E-HCDR2 和如 SEQ ID NO：8 所示的 E-HCDR3，並且其 E-VL 具有：如 SEQ ID NO：9 所示的 E-LCDR1、如 SEQ ID NO：10 所示的 E-LCDR2 和如 SEQ ID NO：11 所示的 E-LCDR3。

**【請求項14】** 如請求項 13 所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體中：

(i)該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：16 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：17 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；或

該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：12 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：13 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；或

該 M-VH 包含與 SEQ ID NO：14 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 M-VL 包含與 SEQ ID NO：15 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；或

(ii)該 E-VH 包含與 SEQ ID NO：3 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列，並且該 E-VL 包含與 SEQ ID NO：5 或 SEQ ID NO：4 具有至少 90%的序列同一性的胺基酸序列；

較佳地，

(i)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含兩個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

其中一個抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：16 所示，並且 M-VL 如 SEQ ID NO：17 所示；

另一個抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：12 所示，並且 M-VL 如 SEQ ID NO：13 所示；和

該抗原結合模塊 2 的 E-VH 如 SEQ ID NO：3 所示，並且 E-VL 如 SEQ ID NO：5 所示；或

(ii)該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體包含一個特異性結合 HGFR 的抗原結合模塊 1 和一個特異性結合 EGFR 的抗原結合模塊 2，

該抗原結合模塊 1 的 M-VH 如 SEQ ID NO：12 所示，和該 M-VL 如 SEQ ID NO：13 所示，並且該抗原結合模塊 2 的 E-VH 如 SEQ ID NO：3 所示，和 E-VL 如 SEQ ID NO：5 所示。

【請求項15】如請求項 13 或 14 所述的醫藥組成物，其中該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，其具有一條如 SEQ ID NO：34 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：35 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：36 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：37 所示的第四鏈；或

具有一條如 SEQ ID NO：38 所示的第一鏈、一條如 SEQ ID NO：39 所示的第二鏈、一條如 SEQ ID NO：40 所示的第三鏈和一條如 SEQ ID NO：41 所示的第四鏈。

【請求項16】如請求項 1 至 8、13 至 15 中任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，

(c)10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，和

(d)5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5；

較佳地，該醫藥組成物包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2；

更佳地，該醫藥組成物包含如下組分：

(a)80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，和

(d)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

**【請求項17】** 如請求項 1 至 15 中任一項所述的醫藥組成物，其包含如下組分：

(a)1mg/mL 至 250mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.01mg/mL 至 1.0mg/mL 的表面活性劑，

(c)10 mg/mL 至 100 mg/mL 的糖，

(d)1 mM 至 300 mM 的輔料，

(e)10 U/mL 至 3000 U/mL 的酶，和

(f)5mM 至 100mM 的緩衝劑，該醫藥組成物的 pH 為 4.5 至 6.5；

較佳地，該醫藥組成物包含如下組分：

(a)1 mg/mL 至 200 mg/mL 的該特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.1mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)20 mg/mL 至 80 mg/mL 的蔗糖，

(d)1 mM 至 200 mM 的甲硫胺酸，

(e)700 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 50mM 的組胺酸緩衝劑；該醫藥組成物的 pH 為 4.8 至 6.2；

更佳地，該醫藥組成物包含如下組分：

(a)80 mg/mL 至 180 mg/mL 的特異性結合 HGFR 和 EGFR 的雙特異性抗體，

(b)0.4mg/mL 至 0.8mg/mL 的聚山梨酯 80，

(c)60mg/mL 至 80mg/mL 的蔗糖，

(d)1mM 至 20 mM 的甲硫胺酸，

(e)1600 U/mL 至 2400 U/mL 的透明質酸酶，和

(f)5mM 至 30mM 的組胺酸-鹽酸組胺酸緩衝劑或組胺酸-醋酸組胺酸緩衝劑；

該醫藥組成物的 pH 為 5.0 至 6.0。

【請求項18】 一種凍乾製劑，該凍乾製劑復溶後可形成如請求項 1 至 17 任一項所述的醫藥組成物。

【請求項19】 一種製備凍乾製劑的方法，其中包括將如請求項 1 至 17 中任一項所述的醫藥組成物進行冷凍乾燥的步驟。

【請求項20】 一種凍乾製劑，該製劑藉由如請求項 19 所述的方法獲得的。

【請求項21】 一種復溶溶液，該復溶溶液藉由將如請求項 18 或 20 所述的凍乾製劑經復溶製備獲得。

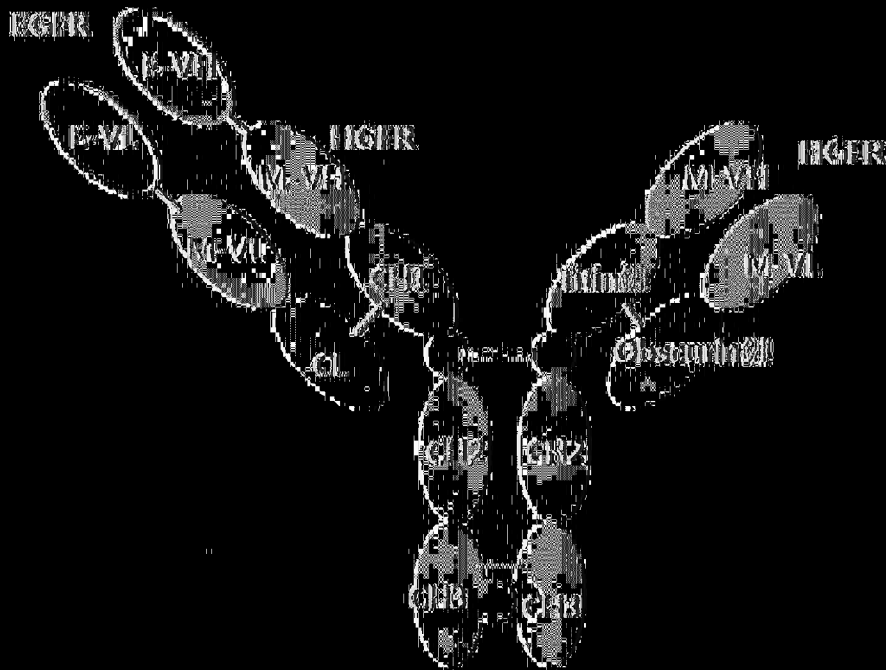
【請求項22】 如請求項 1 至 17 任一項所述的醫藥組成物或如請求項 21 所述的復溶溶液，其為靜脈注射製劑、皮下注射製劑、腹腔注射製劑或肌肉注射製劑；較佳為靜脈注射製劑或皮下注射製劑。

【請求項23】 一種治療或預防疾病的方法，該方法包括給予受試者治療有效量的如請求項 1 至 17 中任一項所述的醫藥組成物、或如請求項 18 或 20 所述的凍乾製劑、或如請求項 21 所述的複溶溶液；

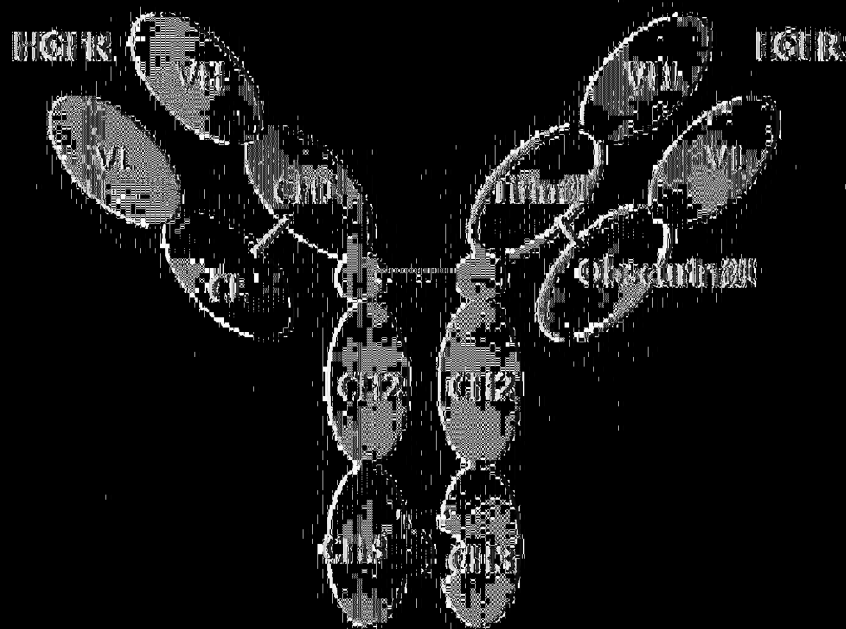
較佳地，該疾病是腫瘤；更佳地，該腫瘤選自肺癌、乳腺癌、胰腺癌、結直腸癌、肉瘤、腎細胞癌、肝細胞癌、胃癌、卵巢癌、膀胱癌、頭頸癌和膠質母細胞瘤。



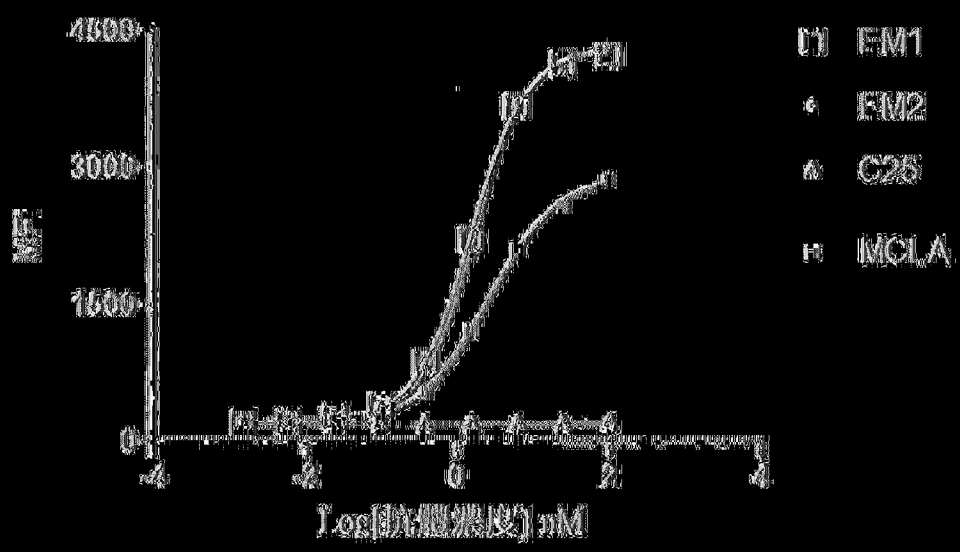
【發明圖式】



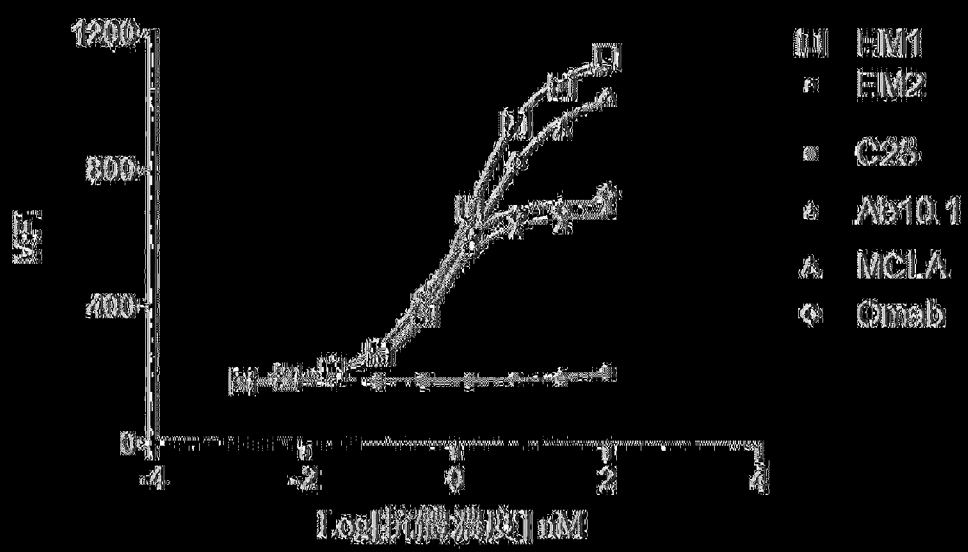
【圖1】



【圖2】

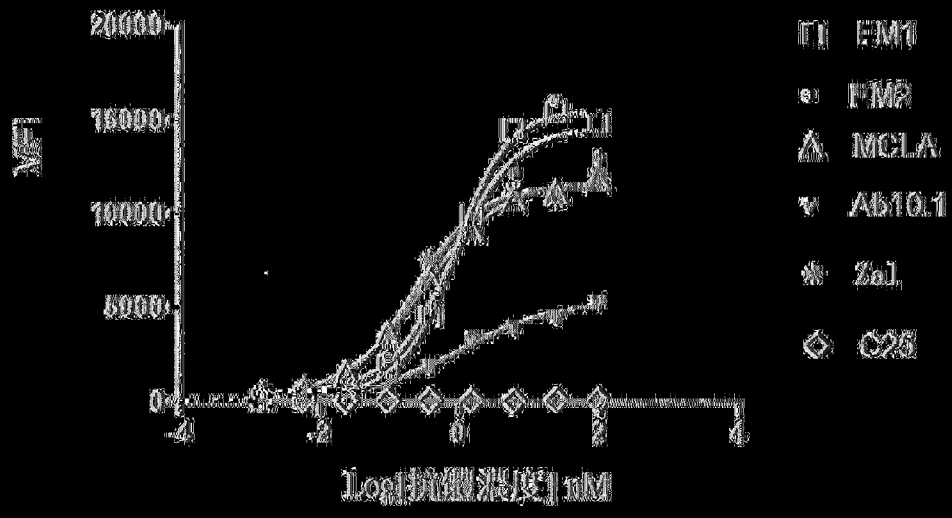


【圖3】

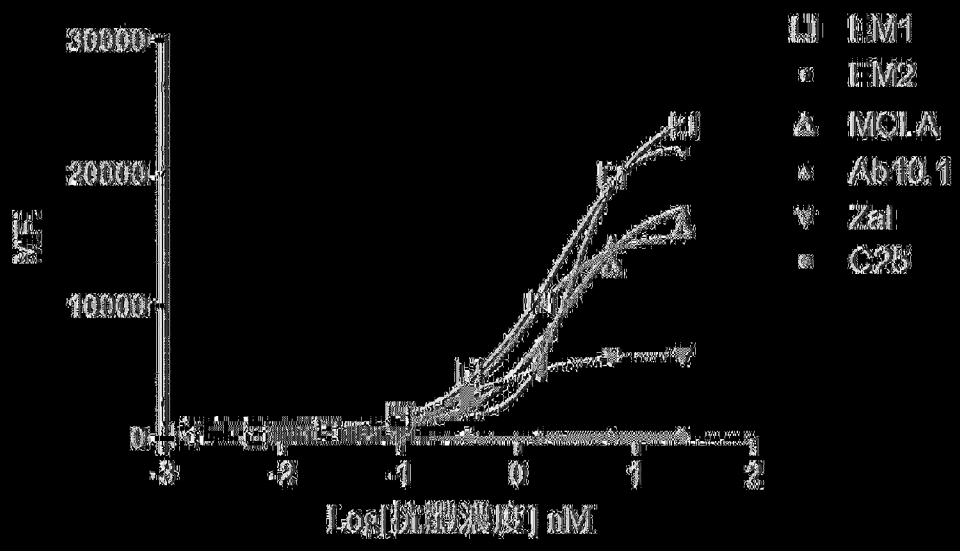


【圖4】

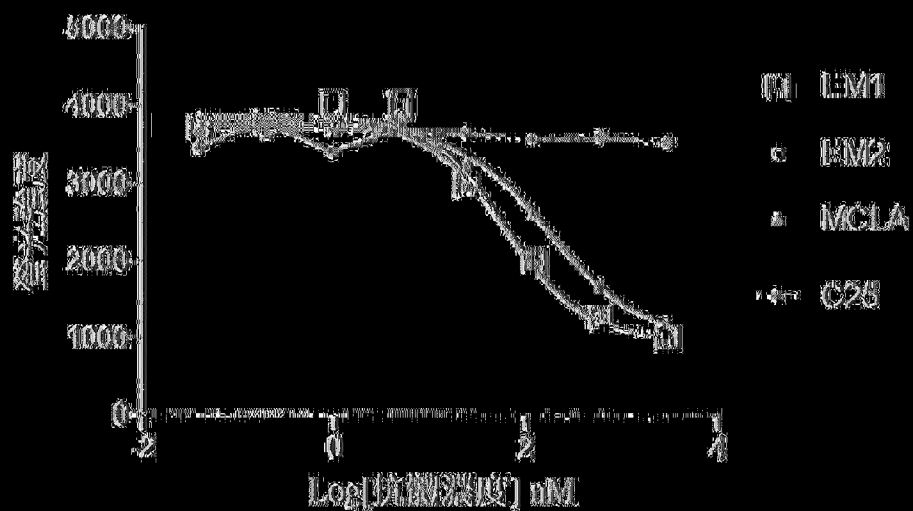
25  
10  
82



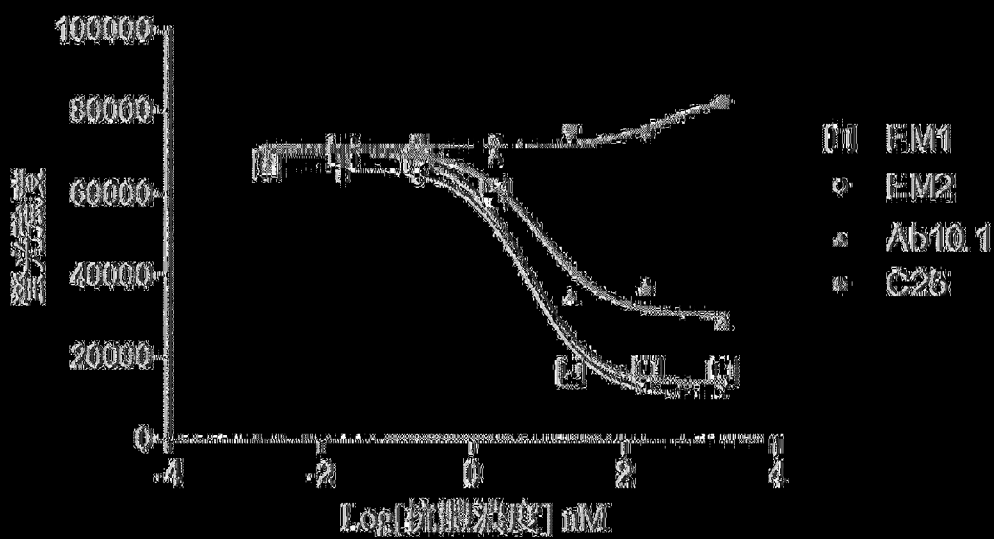
【圖5】



【圖6】



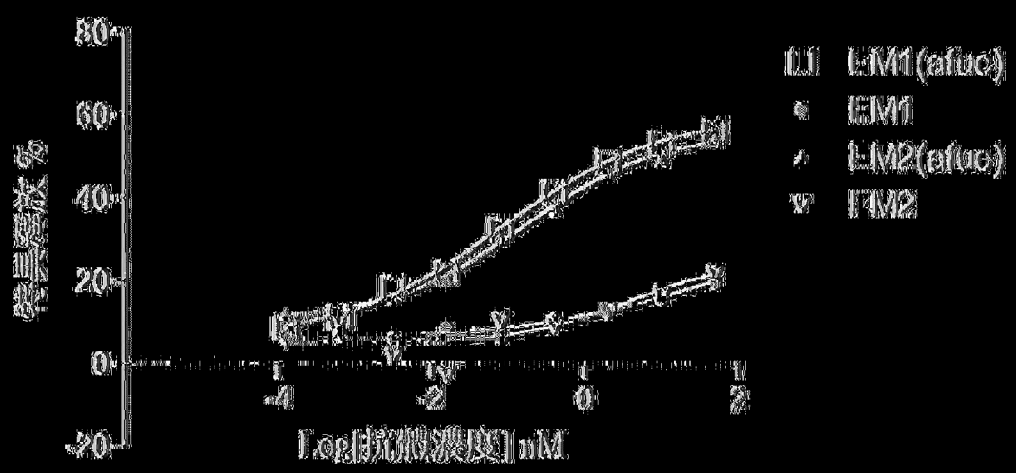
【圖7】



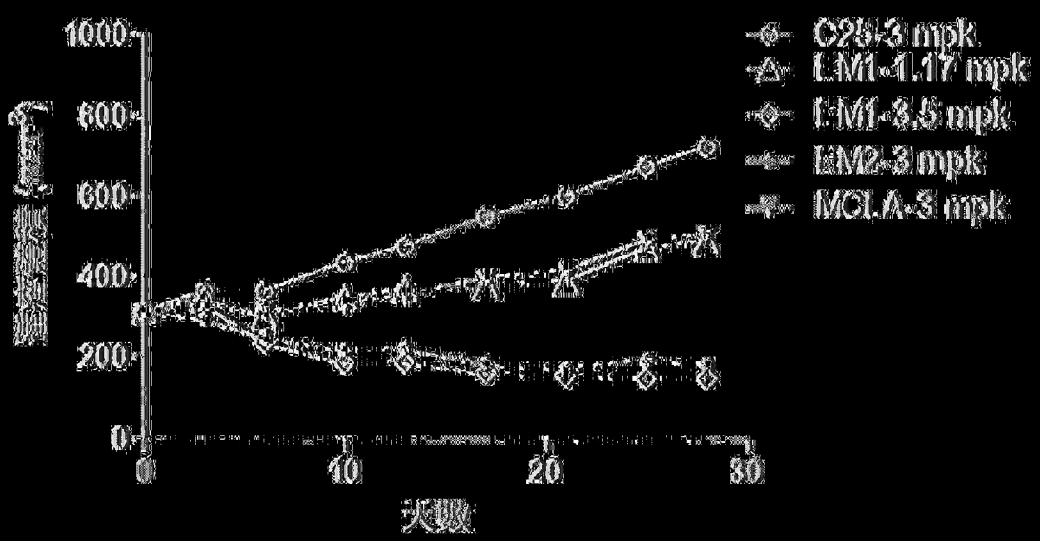
【圖8】







【圖13】



【圖14】